

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

ISSN 1992-5913

3(51)2013

Подписной индекс 09850

Лечение зуда у детей, страдающих ветряной оспой стр. 13

Лечение секреторных отитов стр. 66

Эффективная антибиотикотерапия рекуррентных бактериальных бронхитов стр. 88

Рациональный выбор антигистаминного препарата стр. 109

Современный взгляд на болезнь Галлевордена-Шпатца стр. 147



Надійний оберіг печінки!

Укрлів® — сучасний гепатопротектор комплексної дії

- Холеретична дія
- Цитопротекторна дія

Укрлів®
Системні оральні

По 200 мл у флаконі

250 мг/5 мл

Кусум Фарм

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

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.
УКРЕЇН: РП, МОЗ України № UA-11750-02-01 від 11.10.11. Склад. Діюча речовина: урсодезоксихолева кислота; 5 мг суспензії містить урсодезоксихоливу кислоту 250 мг; сусупензія оральна. Фармакологічна група. Засоби, що застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів. Засоби, що застосовують у разі біліарної патології. Показання. Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. Протипроказання. Підвищена чутливість до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу. Побічні реакції. Порушення з боку шлунково-кишкового тракту, порушення з боку печінки та жовчного міхура, реакції гіперчутливості. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

☀ Сонячні опіки?
🦋 Укуси комах?
🌿 Алергічні реакції шкіри? Кропив'янка?

Основні переваги Феністил гелю:

- Комбінація протиалергічної дії та місцевонастезуючого ефекту
- Допомогає заспокоїти шкіру і зняти свербіж алергічного походження

Основні переваги Феністил крапель:

- Можна застосовувати з 1-го місяця життя*
- Допоможуть швидко подолати симптоми алергії різного походження (медикаментозна, харчова алергія, кропив'янка, алергічний риніт тощо)
- Швидко і ефективно зменшують шкірне свербіння різного походження, крім пов'язаного з холестазом (дерматити і дерматози алергічного генезу, екзема)

NOVARTIS

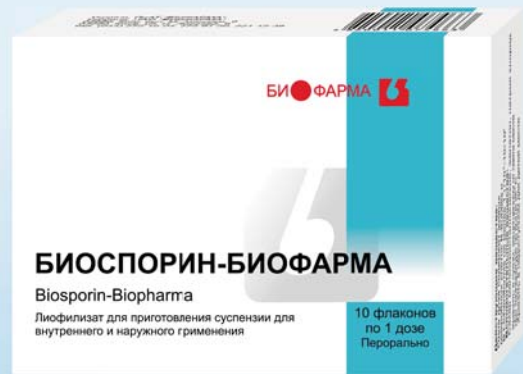
* Після консультації лікаря.
Реклама лікарських засобів. Звертайте в місця, наданих для дітей.
Феністил Гель, гель 0,1% 20 г. Ресурс: посвід. № АА-0046-01 від 11.03.2009.
Феністил краплі, 1 мл міл 20 мг. Ресурс: посвід. № АА-0047-01 від 12.02.2009.
Виробник препаратів — Новаріс Консумер Хелс С.А., Швейцарія.
Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

Феністил

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

N.V.

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



Р. с. № 677/12-30020000 приказ МЗ Украины № 554 от 23.07.2012

Показания к применению:

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

Побочные действия: не выявлено.

* 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.

ПРИ ПЕРВЫХ СИМПТОМАХ ОРВИ И ГРИППА¹

ДОСТУПНАЯ ЦЕНА²

ДЛЯ ДЕТЕЙ С РОЖДЕНИЯ И ВЗРОСЛЫХ³



laferobion.com

Р.С. № 534/11 - 300200000 от 21.02.2011.
Действующее вещество: Интерферон альфа – 2b рекомбинантный.
Лекарственная форма: суппозитории.
Код АТС: L03A B01. Интерфероны.

- 1 - Выдержка из инструкции по медицинскому применению препарата Лаферобийон (интерферон альфа – 2b рекомбинантный).
- 2 - Согласно данным исследования, проведенного среди женщин, имеющих детей в возрасте от 1 до 7 лет (GfK Ukraine Декабрь 2012).
- 3 - Выдержка из инструкции по медицинскому применению препарата Лаферобийон (интерферон альфа – 2b рекомбинантный сухой).
- 4 - Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич «Клиническая фармакокинетика». Москва. Издательство «Литтерра», 2005г.

УДОБЕН В ПРИМЕНЕНИИ²

НЕ СОДЕРЖИТ СПИРТ, ВКУСОВЫЕ ДОБАВКИ, КРАСИТЕЛИ¹

НЕ ВРЕДИТ ЖЕЛУДКУ⁴

Показания к применению: в комплексной терапии различных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, в том числе новорожденных и недоношенных; при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), пневмонии (бактериальной, вирусной, хламидийной), менингитах, сепсисе, специфической внутриутробной инфекции (хламидиозе, герпесе, цитомегалии, энтеровирусной инфекции, висцеральном кандидозе, микоплазмозе); для лечения Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей. У взрослых: при папилломавирусной инфекции (вульгарные бородавки, остроконечные кондиломы); при урогенитальных микст-инфекциях, передающихся половым путем; при бактериальных, вирусных и смешанных инфекциях; при предопухолевых заболеваниях шейки матки.

Побочные эффекты: Все побочные реакции связаны с применением Лаферобийона® незначительные или средней тяжести. После окончания лечения они обычно исчезают. При введении Лаферобийона® возможны гриппоподобные симптомы: озноб, повышение температуры, утомляемость, вялость, а также головная боль, боль в мышцах, суставах, потливость. Для смягчения гриппоподобных симптомов рекомендуется назначение парацетамола. При длительном применении возможны лейкопения, тромбоцитопения, анемия, повышение уровня АЛТ и АСТ, повышение уровня ЦЩ, головокружение, нарушение сна, артериальная гипертензия или гипотензия, редко - тахикардия, аллергические реакции.

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. Персонализированная информация.



Производитель:

ЧАО «БИОФАРМА», ул. Н. Амосова, 9
г. Киев, 03680, Украина,
тел./факс: +380 (44) 529 21 93
www.biofarma.ua

Гербіон® 2 ВИДИ КАШЛЮ РІШЕННЯ



ЗАСПОКОЇТЬ СУХИЙ КАШЕЛЬ

Сироп Гербіон Подорожник:

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



ПОЛЕГШИТЬ ВІДХАРКУВАННЯ

Новий сироп Гербіон Плющ:

- екстракт листя плюща

Сироп Гербіон Первоцвіт:

- водний екстракт кореня первоцвіту
- водний екстракт чебрецю
- левоментол

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

ТОВ «КРКА УКРАЇНА»

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

www.krka.ua



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

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

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ»

Главный редактор — Бережной В.В.,

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

Главный научный консультант — Антипкин Ю.Г.,

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

Заместители главного редактора

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

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

Научный редактор Л.И. Омельченко, доктор мед. наук, профессор, зам. директора ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Директор проекта Бахтиярова Д.О.

Ответственный редактор Космин Д.Е.

Верстка и дизайн Щербатых В.С.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии 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.	Мартынчук В.Ю.	Пагава К.И. (Грузия)	Усонис В. (Литва)
Багдасарова И.В.	Горленко Л. М.	Каложная Л.Д.	Марцинковский И.А.	Пархоменко Л.К.	Чернышова Л.И.
Багмат Л.Ф.	Губертус фон Фосс (Германия)	Квашнина Л.В.	Марушко Ю.В.	Прохоров Е.В.	Шадрин О.Г.
Безруков Л.А.	Денисова М.Ф.	Клименко Т.М.	Мизерничий Ю.Л. (Россия)	Рыков С.А.	Шамсиев Ф.С. (Узбекистан)
Бекетова Г.В.	Донская С.Б.	Климчук Г.И.	Нагорная Н.В.	Сейминский Д.А.	Шейман Б.С.
Белогорцева О.И.	Дука Е.Д.	Козлов Р.С. (Россия)	Няньковский С.Л.	Сенаторова А.С.	Шишко Г.А. (Беларусь)
Беш Л.В.	Емец И.Н.	Козьярин И. П.	Овчаренко Л.С.	Смилян А. И.	Шулько Е.Е.
Богдальников И.В.	Ершова И.Б.	Коржинский Ю.С.	Орлов Ю.А.	Сокур П.П.	Юрцева А.П.
Бурак В.Н.	Зелинская Н.Б.	Коровина Н.А. (Россия)	Осидак Л.В. (Россия)	Терещенко В. В.	Юлиш Е.И.
Георгиянц М.А.	Иванов Д.Д.	Косаковский А.Л.	Охотникова Е.Н.	Токарчук Н.И.	
Геппе Н.А. (Россия)		Крамарев С.А.		Тяжкая А.В.	
Гойда Н.Г.		Левичкий А.Ф.		Уманец Т.Р.	

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.	Залеская В.В.	Осташко С.И.	Смилян И.С.
Венцовский Б.М.	Гнатейко О.З.	Козьякин В.И.	Подольский В.В.	Янковский Д.С.

ЗАСНОВНИКИ ТА ВИДАВЦІ

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

ВИДАВНИЦТВО «ЕКСПЕРТ»

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

Рекомендовано вченою радою Українського інституту стратегічних досліджень МОЗ України Протокол № 3 від 28.03.2013 р.

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

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

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

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

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 26.04.2013 р.

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

Загальний наклад 10 000 прим.

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

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

Передплатити «Сучасну педіатрію» можна в будь-якому поштовому 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, 2013

© Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України, 2013

© Бахтиярова Д.О., 2013

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

Внимание! Подписаться на журнал «Современная педиатрия»

Вы можете во всех отделениях связи Украины

Подписной индекс 09850

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

MODERN PEDIATRICS

Scientific and Practical Journal

EDITORIAL BOARD AND COMMITTEE OF «MODERN PEDIATRICS» JOURNAL

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

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

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

Published with the scientific support of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine
 Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 3 from 28.03.2013 y.
 Qualified by the Higher Attestation Commission of Ukraine, the Decree of the Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine 1-05/4 from 26.05.2010 y.
 The «Modern Pediatrics» journal is reviewed by the Institute of Information Recording Problems of Ukraine
 Mailing address: Kiev-210, POB 32, 04210, Ukraine, LLC «Expert Ltd», «Modern Pediatrics»

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

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

Publishing frequency – **8 Times/Year**

Passed for printing 26.04.2013 y.

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

Total circulation is 10,000 copies.

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

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

Subscribe to «Modern Pediatrics» journal at any post office

Subscription index 09850

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

© P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, 2013
 © Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2013
 © Bakhtiyarova D.O., 2013

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

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

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

MODERN PEDIATRICS

Scientific and Practical Journal

3(51)/2013

СОДЕРЖАНИЕ

СОБЫТИЯ

РЕЗОЛЮЦИЯ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОГО СИМПОЗИУМУ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»
(14–15 БЕРЕЗНЯ 2013 РОКУ) 9

НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ КОМПАНИИ
«О.Д. ПРОЛИСОК» ИСПОЛНЯЕТСЯ 20 ЛЕТ 11

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ДИМЕТИНДЕН МАЛЕАТ В ЛЕЧЕНИИ ЗУДА,
ОБУСЛОВЛЕННОГО ИНФЕКЦИЕЙ ВИРУСА
VARIZELLA ZOSTER У ДЕТЕЙ 13
*Вернер Энглиш
и Карл-Петер Бауэр*

ПОДАВЛЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА(IL)-8
И БЕТА-ДЕФЕНЗИНА 2 ЧЕЛОВЕКА В LPS- И/ИЛИ
IL-1 β -СТИМУЛИРУЕМЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ
A549 ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ РАСТИТЕЛЬНОЙ
КОМПОЗИЦИЕЙ ПРОТИВ РЕСПИРАТОРНЫХ
ИНФЕКЦИЙ (BNO 1030) 17
*Katarina Hostanska, Joerg Melzer,
Annette Amon, Reinhard Sailer*

ПРОБИОТИК ESCHERICHIA COLI ШТАММ NISSLE 1917
В СРАВНЕНИИ С ПЛАЦЕБО ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАРЕИ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ БОЛЕЕ 4 ДНЕЙ У ДЕТЕЙ
ГРУДНОГО И МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА 25
*Jobst Henker, MD Martin W. Laass,
MD Boris M. Blokhin, MD, Vitaliy G. Maydannik,
MD, Yuriy K. Bolbot, MD, Martina Elze,
PhD, Corinna Wolff, MSc, Armin Schreiner,
MSc, Jurgen Schulze, PhD*

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ЭНТЕРАЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА В ЛЕЧЕНИИ
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ 33
В.В. Корнева

CONTENTS

CURRENT THEME

RESOLUTION OF RESEARCH AND PRACTICAL
SYMPOSIUM WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION
«CURRENT ISSUES OF CLINICAL PEDIATRICS»
(14–15 MARCH 2013 YEAR) 9

RESEARCH AND PRODUCTION COMPANY
«O.D. PROLISOK» IS REACHED 20 YEARS OLD. 11

FOREIGN STUDIES

DIMETHINDENE MALEATE DURING THE TREATMENT
OF PRURITUS ASSOCIATED WITH VARIZELLA ZOSTER
VIRUS INFECTION IN CHILDREN 13
*Werner English
and Carl-Peter Bauer*

SUPPRESSION OF INTERLEUKIN (IL)-8
AND HUMAN BETA DEFENSIN-2 SECRETION
IN LPS-AND/OR IL-1 β -STIMULATED
AIRWAY EPITHELIAL A549 CELLS BY
A HERBAL FORMULATION AGAINST
RESPIRATORY INFECTIONS (BNO 1030) 17
*Katarina Hostanska, Joerg Melzer,
Annette Amon, Reinhard Sailer*

PROBIOTIC ESCHERICHIA COLI NISSLE 1917
VERSUS PLACEBO FOR TREATING DIARRHEA
OF GREATER THAN 4 DAYS DURATION
IN INFANTS AND TODDLERS 25
*Henker, Jobst MD; Laass, Martin W. MD;
Blokhin, Boris M. MD; Maydannik, Vitaliy G. MD;
Bolbot, Yuriy K. MD; Elze, Martina PhD; Wolff,
Corinna MSc; Schreiner, Armin MSc;
Schulze, Jurgen PhD*

TOPICAL ISSUES OF PEDIATRICS

OPTIMAL SELECTION
OF IRON SOLUTION FOR CURING
HIPOFERRIC ANEMIA AMONG CHILDREN 33
V.V. Korneva



«Мені хочеться захищати тебе і годувати груддю якнайдовше»

Під час годування груддю всі поживні речовини, що необхідні для здоров'я та правильного розвитку, немовля отримує з материнським молоком, а ваш раціон безпосередньо впливає на кількість і поживність молока.

Молочна суміш Nestlé® «МАМА і Я» — це додаткове молочне харчування для вагітних та жінок, що годують грудьми.

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



*Любов і захист
з першого дня* 

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

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



ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА TNF- α ПРИ ЛОКАЛІЗОВАНИХ І ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ

Л.В. Пипа, М.М. Мургіна

ЗНАЧЕННЯ НУКЛЕОТИДІВ У ХАРЧУВАННІ ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ

В.К. Козакевич

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЖЕЛТУХИ «ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ»

Е.А. Старец, Н.А. Малиновская, Н.В. Мовлянова

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПІЇ КИШКОВИХ КОЛЬОК, ОБУМОВЛЕНИХ ЛАКТАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ

Ю.В. Марушко, Т.В. Іовіца

ДОСВІД ПІДШКІРНОГО ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ІМУНОГЛОБУЛІНУ У ДІТЕЙ ІЗ ПЕРВИННИМИ ІМУНОДЕФІЦИТАМИ

Т.А. Ковальчук

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧИЙ БРОНХІТ

Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова, Л.І. Пантюшенко

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ «МЕРАЛИС» ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕКРЕТОРНЫХ ОТИТОВ

Д.Н. Кокоркин, А.Я. Желтов

ЗАСТОСУВАННЯ СИМБІОТИКА ФЛУВІР® ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ю.В. Марушко

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОКАЛЬЦИТОНІНУ ПРИ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Н.І. Токарчук, Ю.В. Гарлінська, Т.І. Антонєць, Л.С. Старинєць, Т.В. Савицька, В.В. Лагода

СИНУСИТ У ДІТЕЙ: СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ

Федір Юрочко

ЭФФЕКТИВНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ РЕКУРРЕНТНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЛИМФОГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА

Л.С. Овчаренко, В.Ю. Ткаченко

КАРДИОРЕВМАТОЛОГИЯ

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ МАГНІЮ НА АСТЕНІЧНІ ПРОЯВИ ТА ЯКІСТЬ НІЧНОГО СНУ У ДІТЕЙ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак

ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ РЕВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ НА ТЛІ РЕАКТИВАЦІЇ ЕПШТЕЙНА—БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

О.Р. Боярчук, Н.В. Банадыга, І.Р. Сагаль

39 TNF- α GENE POLYMORPHISM DURING THE LOCALIZED AND GENERALIZED PURULENT-SEPTIC DISEASES IN CHILDREN

L.V. Pyra, M.M. Murgina

43 THE VALUE OF NUCLEOTIDES IN THE INFANT'S NUTRITION

V.K. Kozakevich

48 RISK FACTORS OF «BREAST FEEDING» JAUNDICE DEVELOPMENT

E.A. Starets, N.A. Malinovskaya, N.V. Movlyanova

51 FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INTESTINAL COLIC IN INFANTS ASSOCIATED BY LACTASE DEFICIENCY

Yu.V. Marushko, T.V. Iovitsa

56 EXPERIENCE OF SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF IMMUNOGLOBULIN DRUGS IN CHILDREN WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

T.A. Kovalchuk

THE UPPER AND LOWER RESPIRATORY TRACT DISEASES

61 MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE RESPIRATORY TRACT IN CHILDREN WITH RECURRENT BRONCHITIS

G.A. Lezhenko, E.E. Pashkova, L.I. Pantyushenko

66 EXPERIENCE OF THE USE OF «MERALIS» COMBINED NASAL SPRAY IN THE TREATMENT OF SECRETORY OTITIS

D.N. Kokorkin, A.Ya Zheltov

70 USING SYMBIOTIC FLUVIR® FOR ACUTE RESPIRATORY DISEASES PROPHYLAXIS IN CHILDREN

Yu. Marushko

76 DIAGNOSTIC VALUE OF PROCALCITON DETERMINATION DURING THE PNEUMONIA IN INFANTS

N.I. Tokarchuk, Yu.V. Garlinskaya, T.I. Antonets, L.S. Starinets, T.V. Savitskaya, V.V. Lagoda

80 SINUSITIS IN CHILDREN: MODERN CONCEPTIONS

Fedir Yurochko

88 EFFECTIVE ANTIBIOTIC THERAPY OF THE RECURRENT BACTERIAL BRONCHITIS IN CHILDREN WITH HYPERPLASIA OF PHARYNGEAL LYMPHOID TISSUE RING

L.S. Ovcharenko, V.Yu. Tkachenko

CARDIORHEUMATOLOGY

94 EFFECT OF COMBINED MAGNESIUM PREPARATION ON ASTHENIC SIGNS AND SLEEP QUALITY IN CHILDREN WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Yu.V. Marushko, T.V. Gisachak

100 THE COURSE OF REUMATIC HEART DISEASE IN CHILDREN IN THE SETTING OF REACTIVATION OF EPSTEIN—BARR VIRUS INFECTION

O.R. Boyarchuk, N.V. Banadyga, I.R. Sagal

Запалення нирок? Сечового міхура?

Канефрон® Н



- 🌿 німецька якість фітопрепарату
- 🌿 значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
- 🌿 потенціювання протизапальної терапії⁴

Розкриваючи силу рослин



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТУ
РОКУ 2012**

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі орально: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту. Р.П. № U A/4708/01 /01; UA/4708/02/01.

Джерело: 1 - Мелведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф. 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Современ. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крог В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоровье мужчины, 3(30): 85-90.

Виробник: ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9.
Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: office@bionorica.com

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ФОРМУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ
Г.В. Летьяго

105 **FEATURES OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM FUNCTIONING DURING THE FORMING OF OSTEOARTHRITIS IN GIRLS-ADOLESCENTS**
A.V. Letyago

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР АНТИГИСТАМИННОГО ПРЕПАРАТА В ПЕДИАТРИИ
Ю.В. Марушко, Л.Н. Полковниченко

ALLERGOLOGY
109 **RATIONAL CHOICE OF ANTIHISTAMINES IN PEDIATRICS**
Y. Marushko, L. Polkovnichenko

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГАСТРОДУОДЕНІТУ У ДІТЕЙ
В.І. Боброва, Ю.І. Воробієнко,
С.С. Вороніна, Т.В. Рубан

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY
114 **THE PROGNOSIS OF THE RECURRENT COURSE OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN**
V.I. Bobrova, J.I. Vorobienko,
S.S. Voronina, T.V. Ruban

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ГІПОФІЗАРНО-ГОНАДНОЇ СИСТЕМИ У ПІДЛІТКІВ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ РОЗЛАДАМИ СИСТЕМИ ТРАВЛЕННЯ НА ТЛІ ВЕГЕТАТИВНИХ ДИСФУНКЦІЙ
Г.П. Мосієнко

120 **THE FEATURES OF PITUITARY-GONADAL SYSTEM CHANGES IN ADOLESCENTS WITH FUNCTIONAL DISEASES OF DIGESTIVE SYSTEM IN THE SETTING OF AUTONOMIC DYSFUNCTION**
A.P. Mosienko

ПРИОРИТЕТИ ПРИЗНАЧЕННЯ НІТРОФУРАНОВИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГАСТРОДУОДЕНІТУ У ДІТЕЙ
В.І. Боброва

123 **PRIORITIES OF NITROFURAN PREPARATIONS MANAGEMENT DURING THE TREATMENT OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN**
V.I. Bobrova

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ВИКОРИСТАННЯ БІОСПОРИНУ ДЛЯ АНТАГОНІСТИЧНОГО ВПЛИВУ НА ГРАМПОЗИТИВНІ БАКТЕРІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮЮВАНЬ КИШЕЧНИКУ
С.К. Борщ

127 **THE DIFFERENTIAL USE BIOSPORIN FOR ANTAGONISTIC ELIMINATION GRAM POSITIVE BACTERIUM FOR TREATMENT INTESTINAL DISEASES**
S.K. Borshch

НЕФРОЛОГИЯ

КЛІТИННА ГІПОКСІЯ ЯК МЕХАНІЗМ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПІЄЛОНЕФРИТІ У ДІТЕЙ
В.Г. Майданник, Є.А. Бурлака,
І.В. Багдасарова, О.В. Лавренчук

NEPHROLOGY
132 **CELLULAR HYPOXIA AS A MECHANISM OF RENAL DISORDERS DURING THE CHRONIC PYELONEPHRITIS IN CHILDREN**
V.G. Maydannik, E.A. Burlaka,
I.V. Bagdasarova, O.V. Lavrenchuk

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПОЧЕК У ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ
Н.М. Коренев, И.Н. Бессонова

136 **FEATURES OF THE KIDNEY FUNCTION IN ADOLESCENTS WITH VARIOUS FORMS OF HYPERTENSION AND HYPERURICEMIA**
N.M. Korenev, I.N. Bessonova

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ

ПОДРОСТКОВЫЙ ЭТАП СТАНОВЛЕНИЯ ЛИЧНОСТНОЙ ЗРЕЛОСТИ У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК
Т.В. Шипелик, А. П. Чуприков

SOCIAL PEDIATRICS
141 **ADOLESCENT STAGE OF THE FORMATION OF PERSONAL MATURITY IN BOYS AND GIRLS**
T.V. Shipelik, A.P. Chuprikov

ЛЕКЦИИ

ХВОРОБА ГАЛЛЕВОРДЕНА—ШПАТЦА. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ І КЛІНІКУ У ДІТЕЙ ТА ДОРΟΣЛИХ
Т.І. Стеценко, Т.В. Коноплянко

LECTURES
147 **HALLERVORDEN—SPATZ DISEASE. MODERN VIEW ON ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND CLINIC IN CHILDREN AND ADULTS**
T.I. Stetsenko, T.V. Konoplyanko

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ПУСТЫШКА: НЕ ПУСТОЕ СЛОВО

HISTORY OF MEDICINE
151 **DOODLE: NOT JUST WORDS**

РЕЗОЛЮЦІЯ

науково-практичного симпозиуму з міжнародною участю

«Актуальні питання клінічної педіатрії»

(14–15 березня 2013 року)

Учасники наукового форуму відзначили, що сьогодні гострою проблемою в Україні є значне збільшення захворюваності дитячого населення. Загальна захворюваність дітей за останні десять років збільшилась на 50%, що раніше було характерно лише для дорослого населення. Значно зросла кількість дітей з граничними станами, які зараховуються до групи підвищеного медико-соціального ризику. Серед дітей відмічено переважне зростання хронічної патології, зокрема 20% дошкільнят мають хронічну патологію, серед підлітків цей показник становить 75%.

Особливу увагу було приділено питанням покращення якості надання медичної допомоги дітям на амбулаторному та стаціонарному етапах, профілактичним заходам та реабілітаційним методам при найбільш розповсюджених дитячих хворобах інфекційного та неінфекційного генезу (захворювання органів дихання, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та ін.). У рамках симпозиуму широко представлені нові ефективні технології діагностики та лікування, у тому числі відновного, хвороб дитячого віку. Враховуючи основний аспект — покращення якості життя пацієнтів, учасники симпозиуму звертають увагу практичних лікарів на методи профілактики, лікування препаратами з доведеною в клінічних дослідженнях за стандартами GCP ефективністю та безпечністю відповідно до стандартів якості виробництва (GMP).

Керуючись сучасними стратегіями ВООЗ щодо лікарських засобів (доступність, безпечність, ефективність, якість), учасники симпозиуму висловили занепокоєння щодо нераціонального використання антибактеріальних засобів, як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапах ведення пацієнтів, у контексті загрози протимікробної резистентності та запобігання поліпрагмазії.

Учасники науково-практичного симпозиуму зазначили, що останнім часом значний вплив на стан здоров'я населення мають внутрішньоклітинні інфекції. Найбільшу роль віддають великій групі герпесвірусів, хламідіозу, мікоплазмозу. Викликає занепокоєння фахівців в умовах епідемії висока інфікованість дітей на туберкульоз, яка серед дітей підліткового віку у 3 рази вища, ніж серед дітей до 14 років.

Учасники симпозиуму зауважили, що в структурі захворюваності дітей природжені вади розвитку становлять значну питому вагу та сприяють в подальшому росту інвалідності.

Актуально залишається проблема ранньої (пренатальної) діагностики природжених вад серця і магістральних судин. Зокрема щорічно в Україні народжується 4500–5000 дітей з природженими вадами серця (ПВС). При своєчасній (ранній) діагностиці за останні роки в Україні створені умови для надання спеціалізованої допомоги хворим із ПВС на рівні європейських клінік.

Дана резолюція науково-практичного симпозиуму має рекомендаційний характер, присвячена актуальним питанням діагностики, лікування та профілактики захворювань дитячого віку.

Залишаючи пріоритетним напрямком збереження та розвиток фундаментальних основ педіатрії, з яких головним є профілактичний принцип охорони здоров'я дітей, науково-практичний симпозіум вважає за необхідне:

- Продовження роботи щодо проведення національних семінарів для лікарів-педіатрів та лікарів загальної практики — сімейної медицини «Проблемні питання лікування соматичних хвороб у дітей» в 2013 році.
- Впроваджувати в практику уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз» та ідентифікаційних тестів BD MGIT™ TBc для ідентифікації мікобактерій туберкульозного комплексу.
- В умовах епідемії туберкульозу в Україні в практичній діяльності лікарів-педіатрів проводити раннє виявлення туберкульозу у дітей введенням алергену туберкульозного рекомбінантного та оцінку результатів дослідження.
- Впроваджувати в практику клінічну настанову та уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит.
- Провести наукові дослідження для оцінки ефективності використання тоцилізумаба в комплексному лікуванні хворих на ювенільний артрит.
- Переглянути порядок проведення профілактичних щеплень в Україні (наказ МОЗ України №595 від 16.09.2011 року) з урахуванням зауважень та пропозицій експертів ВООЗ при аудиті 4 областей України та внести пропозиції щодо її удосконалення. Розглянути питання щодо внесення в план вакцинації пневмококової вакцини дітям віком до 2 років. Переглянути (зменшити) кількість протипоказань до щеплення.
- Розробити клінічні настанови та оновити клінічні протоколи найбільш розповсюджених захворювань у дітей, що сприятиме підвищенню якості надання медичної допомоги дітям, зменшенню захворюваності, інвалідності, смертності.
- Рекомендувати МОЗ України з метою вирішення проблем формування показників здоров'я дитини з урахуванням впливу оточуючого середовища підготувати до затвердження Концепцію соціальної педіатрії в Україні. Продовжити впровадження міжсекторального, багатофакторного, комплексного підходу для попередження виникнення порушень стану здоров'я з урахуванням збільшення патологічної ураженості дитячого населення, зростання дії агресивних чинників оточуючого середовища.
- Звернути увагу керівників закладів охорони здоров'я на необхідність підвищення кваліфікації лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики — сімейної медицини з питань діагностики та лікування захворювань у дітей, особливостей їх перебігу в різні вікові періоди, хірургічної патології, природжених вад розвитку.
- Закінчити роботу з видання національного підручника з педіатрії.
- Переглянути та оновити навчальні плани та програми циклів спеціалізації, передатестаційних за фахом «Педіатрія», «Кардіоревматологія дитяча» з урахуванням сучасних досягнень в галузі медицини.

Резолюцію прийнято одногосно
15 березня 2013 року.

Завідувач кафедри педіатрії №2
НМАПО ім. П.Л. Шупика
доктор медичних наук, професор
В.В. Бережний

**Научно-производственной компании
«О.Д. Пролисок» — эксклюзивному разработчику
и производителю мультипробиотиков группы «Симбитер»® —
в мае этого года исполняется 20 лет**



Еще в начале 80-х годов прошлого столетия под руководством проф. Д.С. Янковского была разработана масштабная программа создания пробиотиков нового поколения и организации их отечественного производства. Вокруг идеи улучшения здоровья населения, в первую очередь детей, путем поддержания их эндогенной микробной экологии ему удалось объединить в активный творческий коллектив группу талантливых микробиологов и медиков.

Медицинские исследования новых препаратов и разработка методов их клинического применения в различных областях медицины начали проводиться в ГУ «ИПАГ АМН Украины» под руководством академика НАН и АМН Украины Е.Н. Лукьяновой. На базе различных отделений института был проведен цикл клинических, микробиологических и иммунологических исследований. Позже разносторонние исследования, проводимые согласно принципам доказательной медицины, были продолжены в КМАПО им. П.Л. Шупика, НМУ им. А.А. Богомольца и многих ведущих медицинских учреждениях страны. Они показали, что мультипробиотики «Симбитер»® и «Апибакт»® способны обеспечить клиническую практику новой адьювантной терапией, которая способствует формированию, восстановлению и поддержанию здоровой микробной экологии на всех этапах жизни человека.

По результатам проведенных клинических исследований было опубликовано свыше 150 научных работ, в т.ч. 3 монографии, 3 учебных пособия, 80 патентов и авторских свидетельств на изобретения.





За серию научных работ «Мультипробиотики Симбистер® и Апибакт® и их использование в медицине» генеральный директор НПК «О.Д. Пролисок» проф. Д.С. Янковский и директор научного центра к.т.н. Г.С. Дымент награждены премией им. И.И. Мечникова НАН Украины.

Сегодня фирма «О.Д. Пролисок» — это известная научно-производственная компания, в состав которой входят:

- предприятие по производству пробиотических препаратов, оснащенное современным оборудованием, на котором с использованием инновационных технологий под контролем создателей выпускаются семь видов мультипробиотиков;
- научный центр, в котором создаются новые мультикомпонентные пробиотики;
- департамент маркетинга, занимающийся вопросами реализации продукции и рекламной деятельностью;
- транспортный цех, осуществляющий доставку препаратов с соблюдением требований «холодовой цепи» во все областные центры и многие крупные города Украины.

Производство постоянно расширяется и модернизируется. В ближайшее время планируется выпуск новых видов продукции.

Мультипробиотики с торговыми марками «Симбистер»® и «Апибакт»® отмечены знаком качества «Высшая проба», дипломами Всеукраинского конкурса «Лучший отечественный товар 2006 года». Мультипробиотик «Симбистер»® отмечен Знаком Благотворительности Международной ассоциации «Помощь семьям Чернобыля». В 2008 году мультипробиотик «Апибакт»® стал лауреатом Национального конкурса «100 лучших товаров Украины». По итогам работы в 2012 году за общественно значимый вклад в прогресс и развитие Украины гендиректор фирмы «О.Д. Пролисок» включен в Большую международную энциклопедию «Лучшие люди».

Производство мультипробиотиков является значительным вкладом в реализацию проблемы улучшения здоровья населения. Фирма «О.Д. Пролисок» заботится о здоровье детей со дня их рождения. А здоровое детство — это здоровое долголетие.

ДИМЕТИНДЕН МАЛЕАТ В ЛЕЧЕНИИ ЗУДА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ИНФЕКЦИЕЙ ВИРУСА VARIZELLA ZOSTER У ДЕТЕЙ

Вернер Энглиш и Карл-Петер Бауэр

Компания Novartis Consumer Health GmbH, Мюнхен, и детская клиника LVA Верхней Баварии, Гайссах (Германия)

Обзор. Исследовались эффективность и переносимость диметинден малеата (CAS 3614-69-5, DMM, Фенистил®) в форме капель при лечении зуда у детей, страдающих ветряной оспой, с использованием двух разных доз диметинден малеата и плацебо. В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование было включено 128 детей в возрасте от 1 до 6 лет. Пациенты принимали препарат DMM в дозе 0,1 мг/кг/сут, или 0,05 мг/кг/сут, или плацебо, соответственно. Все пациенты применяли имеющийся в продаже вяжущий лосьон для местного лечения кожных поражений. Основным критерием эффективности было изменение оценки тяжести зуда (в баллах) к концу лечения по сравнению с исходным уровнем, который оценивался как площадь под исходным уровнем (AUB). Показано статистически значимое превосходство в снижении тяжести зуда при лечении обеими дозами препарата DMM по сравнению с плацебо. Статистически достоверных различий между двумя группами лечения препаратом DMM не было.

Ключевые слова: антигистаминные препараты, CAS 3614-69-5, ветряная оспа, диметинден малеат, Фенистил® капли, переносимость, зуд.

1. Введение

Ветряная оспа — одно из наиболее частых инфекционных вирусных заболеваний у детей, вызванное вирусом герпеса человека 3 типа (HHV-3), также известным как вирус *Varizella zoster* (VZV).

98% случаев заболевания наблюдается у детей младше 14 лет. Пик заболеваемости приходится на конец зимы и начало весны. Ветряная оспа высококонтагиозна, поэтому подавляющее большинство взрослых людей в западных странах являются носителями антител против вируса *Varizella zoster*. VZV проникает в организм через нос и ротоглотку. Инкубационный период составляет 12–16 дней. Во время фазы вирусемии VZV распространяется по всему организму и попадает в кожу — место своего размножения.

После продромальной стадии, которая длится от 24 до 36 часов, заболевание характеризуется главным образом обильными высыпаниями на коже, сохраняющимися в течение приблизительно 8–10 дней, причем папулы превращаются в пузырьки, пустулы и корочки. Эти поражения на разных стадиях развития могут одновременно присутствовать у одного пациента. Высыпания на коже локализуются главным образом на лице, голове и на туловище, в меньшем количестве выявляются на конечностях.

Высыпания на коже сопровождаются обычно сильным зудом, который является основной причиной плохого самочувствия пациентов. Зуд служит причиной настойчивой потребности в расчесывании, а это вызывает ухудшение кожных поражений с суперинфекцией, ведущей к образованию импетиго, рожистого воспаления, фурункулов и рубцов [4,7].

Кроме того, ощущение зуда может привести к раздражительности, возбуждению и даже бессоннице. Следовательно, симптоматическое лечение зуда имеет первостепенное значение в терапевтическом подходе при ветряной оспе. Это осуществляется путем использования местных средств или антигистаминных препаратов для приема внутрь [4]. До настоящего времени отсутствуют клинические данные, которые подтверждают эффективность антигистаминных препаратов в этой ситуации.

Диметинден малеат (DMM, 2-{1-[2-(2-диметиламиноэтил)-инден-3-ил]-этил}-пиридин малеат, CAS 3614-69-5) представляет собой сильный антагонист H1-рецепторов, клиническая эффективность которого при зуде, обусловленном аллергическими заболеваниями, хорошо установлена.

DMM капли¹⁾ широко используются в течение уже десяти лет, в том числе у детей после одного года.

Ветряная оспа является наиболее частой причиной назначения детям капель DMM.

Несмотря на наличие продолжительного опыта успешного клинического применения капель DMM, в клинических исследованиях имеется лишь небольшое количество данных, касающихся детей [1].

Рекомендуемая схема дозирования для детей зависит от возраста. Дети в возрасте от 1 до 8 лет должны принимать от 10 до 15 капель три раза в сутки, а после 9 лет — 20 капель три раза в сутки. Принимая во внимание рекомендуемые дозы в соответствии с возрастом, и рассчитывая дозы в соответствии с массой тела, дозировки, которые могут теоретически применяться, колеблются в пределах от 0,05 мг/кг/сут до 0,17 мг/кг/сут.

Это плацебо-контролируемое исследование проводилось для доказательства общей эффективности DMM при симптоматическом лечении зуда при ветряной оспе. Дополнительной целью являлось подтверждение рекомендуемых дозирования.

2. Методы

128 амбулаторных пациентов европейской расы в возрасте от 1 до 6 лет были включены в двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование IV фазы в параллельных группах с тремя группами лечения. Исследование проводилось в 12 педиатрических центрах в Германии в соответствии с Европейским руководством по GCP, государственным законом защиты данных и при соблюдении государственных и европейских примечаний к руководству, а также Хельсинской Декларации и ее поправок [5]. Протокол был проверен Комитетом по этике Генерально-

¹⁾ Фенистил® капли; производитель: Компания Novartis Consumer Health GmbH, Мюнхен (Германия).

го медицинского совета Баварии. Участники исследования и их родители были информированы о цели и риске исследования, и родители дали письменное информированное согласие.

Пациенты лечились в 12 центрах и были случайным образом распределены в одну из трех групп. Пациенты в разных группах принимали или ДММ капли в концентрации 1 мг/мл (ДММ 1, серия # V 8A), или 0,5 мг/мл (ДММ 0,5, серия # V 9A), или плацебо (серия # V 10). Количество капель, которое они должны были принимать, соответствовало массе тела пациентов. В результате дозировка ДММ составила 0,1 мг/кг/сут и 0,05 мг/кг/сут соответственно. Для средних нормальных значений длины и массы тела [6] эта дозировка соответствовала 0,625 мг/м² в сутки и 0,312 мг/м² в сутки соответственно [2]. Приблизительно 1/3 общей суточной дозы должна была приниматься утром, и приблизительно 2/3 должны были приниматься вечером. Все пациенты применяли имеющийся в продаже вяжущий лосьон (Tannosynt® лосьон, произведенный компанией Nergal, Райнбек, Германия); серия # 529701 и 529711, действующее вещество: танин (синтетический) 1 г на 100 г взбалтывающей смеси микстуры) для местного лечения поражений кожи.

По демографическим данным 128 пациентов в ДММ 1 группе, ДММ 0,5 группе и группе плацебо, средний возраст составил 3,7, 3,6 и 4,0, соответственно, при разбросе от 1 до 6 лет во всех группах. Средняя масса тела пациентов составляла 17,3 кг, 17,5 кг и 18,4 кг соответственно, при разбросе от 10 до 35 кг. Средний рост детей составлял 104,7 см, 104,0 см и 106,7 см соответственно, при разбросе от 75,0 см до 126,0 см. В группе ДММ 1 был 41 пациент — 15 мальчиков и 26 девочек, в группе ДММ 0,5 было 42 пациента — 18 мальчиков и 24 девочки и в группе плацебо было 45 пациентов — 22 мальчика и 23 девочки.

Лечение пациентов было запланировано на одну неделю (8, 2 дня), в соответствии с естественным изменением интенсивности ощущения зуда, вызванного инфекцией VZV. Лечение должно было начинаться в пределах 24 часов после включения в исследование. Все исследователи были педиатрами. Они должны были исключить всех детей, страдающих зудом, обусловленным не VZV-инфекцией, и все сложные случаи. Пациенты, предварительно лечившиеся препаратами, которые могут взаимодействовать с ДММ, и пациенты, принимающие противовирусные препараты, не подходили для этого исследования.

Пациенты должны были встретиться с исследователем дважды. При включении в исследование (визит 1) и в конце фазы лечения (визит 2) исследователь проводил общий осмотр каждого пациента и оценивал зуд, следы от расчесов и суперинфекцию на коже. В конце участия пациента в исследовании исследователь также оценивал общую эффективность и переносимость определенных препаратов. Зуд оценивался с помощью 4-балльной шкалы, с диапазоном от «отсутствие зуда» до «зуд преобладает». Следы от расчесов оценивались количественно как отсутствующие, 0–10, 11–30 и >30. Суперинфекция на коже оценивалась как отсутствующая и присутствующая. Общая эффективность и переносимость оценивались с помощью 5-балльной шкалы с диапазоном от «низкая» до «превосходная» и от «плохая» до «превосходная» соответственно.

Родителей пациентов просили заполнять дневник утром и вечером. Утром они должны были оценить качество сна их ребенка по 4-балльной шкале. Вечером они отмечали тяжесть зуда в течение дня и аппетит их ребенка, каждый показатель по 4-балльной шкале. Балльная

оценка зуда в течение дня и нарушения сна из-за зуда ночью была прибавлена к баллам тяжести зуда.

3. Статистика

Основной критерий эффективности определялся как изменение балльной оценки тяжести зуда между осмотрами при включении в исследование и в конце исследования. Для оценки эффективности были выделены две популяции в исследовании [3]. Популяция с намерением лечиться (ITT) включала всех пациентов, которые были рандомизированы, и у которых кроме исходного значения было документально зафиксировано, по крайней мере, еще одно значение основного критерия. Нарушениями протокола пренебрегали и нарушителей вели в соответствии с методом «перенесение последнего наблюдения». Популяция по протоколу (PP) включала всех пациентов, которые правильно придерживались всех условий протокола, например, у которых не было документально зафиксировано каких-либо значительных нарушений протокола. У всех рандомизированных пациентов, которые приняли изучаемый препарат, по крайней мере, один раз, была оценена переносимость (популяция безопасности).

Статистические анализы были разделены на подтверждающую и исследовательскую части. Подтверждающее исследование общей нулевой гипотезы было выполнено с помощью анализа ковариации (ANCOVA) AUB (площади под исходным уровнем) между днем 1 и днем 8. Ковариантами было время между первым применением изучаемого препарата и первой оценкой зуда (в часах) и исходное значение в баллах симптомов зуда. Был использован односторонний критерий *t* при $\alpha=0,05$. Исследовательская часть анализов включала статистические анализы всех вторичных критериев эффективности, а именно оценок следов от расчесов, аппетита пациента, общей оценки эффективности, оценки зуда исследователем, наличия суперинфекции на коже и оценки в баллах тяжести зуда в день. Дополнительные показатели были проверены с использованием или такой же методики, как и в подтверждающей части (для AUB), или теста Вилькоксона—Манна—Уитни для различий между исходными и конечными значениями непосредственно.

Все количественные данные описывались каждый день или в каждый визит, соответственно, с использованием обычных описательных параметров (размер выборки, пропущенные числа, средняя величина, стандартное отклонение, медиана, квартили, экстремумы). Изменения по сравнению с исходным уровнем оценивались в абсолютных числах и в процентах от исходного уровня. Для всех критериев, описывающих эффективность, был рассчитан 95% доверительный интервал.

На протяжении приблизительно 30 лет применения препарата ДММ у взрослых и детей не наблюдалось и не описывалось каких-либо значимых признаков непереносимости. Тем не менее, переносимость оценивалась на основании оценки общей переносимости в конце участия в исследовании каждого пациента, включая появление связанных с препаратом побочных эффектов и изменение показателей безопасности между исходным и окончательным осмотрами.

4. Результаты

128 пациентов было включено в исследование, 122 завершили исследование в соответствии с протоколом. У шести пациентов отмечались значительные отклонения от протокола и побочные эффекты, которые обусловили исключение из оценки «по протоколу». Из-за побочных

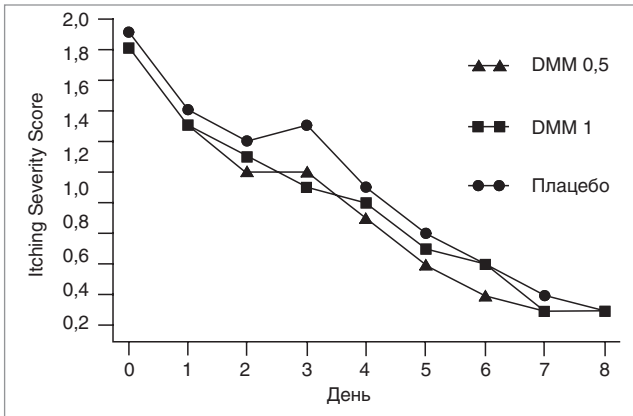


Рис. 1. Изменение балльной оценки тяжести зуда к концу исследования по сравнению с исходным уровнем (0 — зуд отсутствует, 1 — легкий, 2 — умеренный, 3 — сильный)

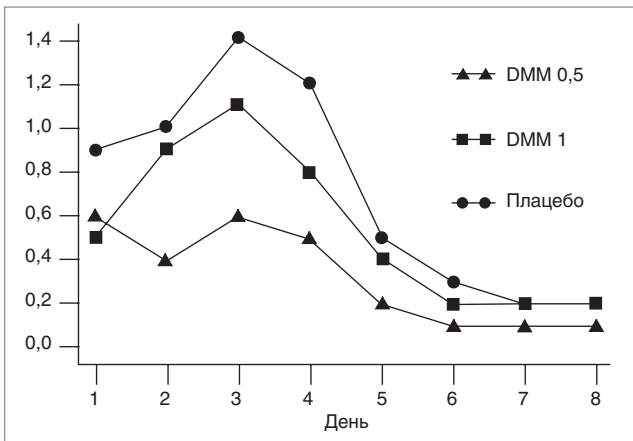


Рис. 2. Изменение нарушения сна от дня 1 до дня 8 (0 — сон нормальный, 1 — просыпается из-за зуда, 2 — просыпается несколько раз и чешется, 3 — не может спать большую часть ночи из-за сильного зуда)

эффектов (экзантема на конечностях) один пациент в DMM 0,5 группе досрочно прекратил участие в исследовании. Из-за неудовлетворительного соблюдения условий протокола двое пациентов были исключены из РР-анализа — один пациент в DMM 0,5 группе, который не явился снова после включения в исследование, и один пациент в группе плацебо, родители которого отменили свое согласие в течение 15 минут после включения. У одного пациента в DMM 1 группе зуд на момент включения отсутствовал, 2 пациентов (в DMM 1 группе и группе плацебо) принимали неразрешенные сопутствующие препараты. Таким образом, 122 пациента были включены в оценку по протоколу, 126 — в оценку по намерению лечиться, и 128 — в оценку безопасности.

В группе DMM 1 изучаемый препарат принимали в среднем в течение 6,3 дня, в группе DMM 0,5 в течение 6,0 дней и в группе плацебо в течение 6,2 дня, соответственно. Анализ по намерению лечиться и по протоколу дали одинаковые результаты для основного критерия эффективности, который представляет собой изменение балльной оценки тяжести зуда в конце периода лечения по сравнению с исходным уровнем, определенное как AUB. Лечение обеими концентрациями препарата DMM, DMM 1 и DMM 0,5, по снижению тяжести зуда статистически значимо превосходило лечение плацебо ($p=0,03$ и $0,01$,

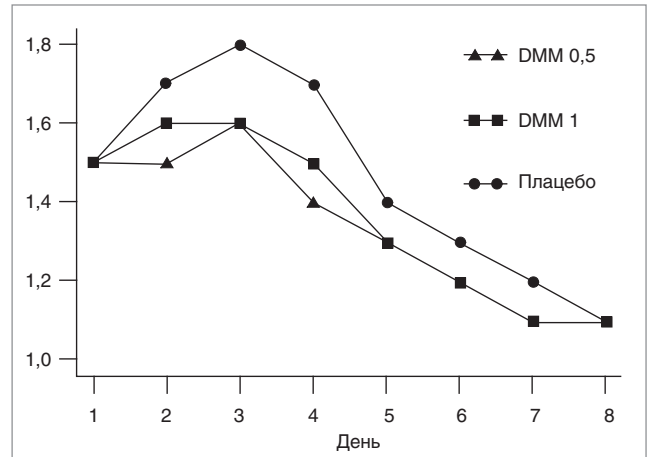


Рис. 3. Изменение аппетита пациента от дня 1 до дня 8 (0 — повышенный, 1 — нормальный, 2 — от пониженного до нормального, 3 — ничего не хочет есть)

соответственно, рис. 1). Статистически достоверных различий между двумя группами лечения препаратом DMM не было. Однако в группе DMM 0,5 наблюдался несколько лучший эффект, чем в группе DMM 1.

Дополнительные критерии эффективности, основанные на дневниках пациентов, заполненных родителями, выявили превосходство активного лечения над плацебо в отношении зуда, начиная со дня три и далее, в отношении нарушений сна и аппетита — со дня два и далее (рис. 2 и 3). Оценки исследователя не выявили различий между группами лечения в отношении зуда (день 1 и день 8), глубины следов от расчесов и суперинфекции на коже, но в отношении количества следов от расчесов преимущество было у группы DMM 0,5.

Общая оценка эффективности, проводимая исследователем в конце исследования, выявила значительное превосходство группы DMM 0,5 (критерий Манна—Уитни 0,60; $p=0,04$, U-тест, односторонний).

Анализ безопасности выявил в целом 3 побочных эффекта, связанных с препаратом, которые наблюдались у 2 пациентов. Это были случаи сильной слабости, которые были расценены как вероятно или очень вероятно связанные с изучаемым препаратом. Оба пациента относились к группе DMM 1. Все другие побочные эффекты являлись отражением специфических симптомов ветряной оспы и не были расценены как связанные с изучаемым препаратом. Серьезных побочных эффектов не было. Оценка безопасности, выполненная исследователем, не выявила никаких различий между группами лечения и была определена как хорошая или отличная у 121 из 128 пациентов.

5. Обсуждение

Результаты этого исследования ясно показывают, что в отношении основного параметра эффективности, который представлял собой снижение балльной оценки тяжести зуда, обе группы активного лечения (DMM 1 и DMM 0,5) статистически значимо превосходят плацебо. Значимых различий между двумя группами активного лечения не было. Это позволяет сделать заключение о том, что обе дозировки препарата DMM являются сильными и эффективными терапевтическими подходами для уменьшения ощущения зуда у детей, страдающих ветряной оспой. Принимая во внимание доказанную отличную переносимость, которая соответствует многолетнему опыту приме-

нения этого препарата, особенно в педиатрии, можно констатировать, что ранее предложенный стандартный лечебный режим при этом виде заболевания подтверждается этим исследованием.

В заключение нужно сказать, что препарат DMM является адекватным средством для уменьшения зуда при инфекции VZV. Также он способен уменьшить количество необратимых следов от расчесов, которые могут при-

вести к тяжелым косметическим проблемам, как в подростковом периоде, так и у взрослых.

Результаты этого исследования говорят о том, что дозировка препарата DMM 0,05 мг/кг/сут является эффективной и по большинству параметров превосходит дозировку DMM 0,1 мг/кг/сут. Эти данные могут стать основанием для пересмотра существующего режима дозировок.

ДИМТИНДЕН МАЛЕАТ У ЛІКУВАННІ СВЕРБЕЖУ, ЗУМОВЛЕНОГО ІНФЕКЦІЄЮ ВІРУСУ VARIZELLA ZOSTER У ДІТЕЙ

Вернер Енглиш і Карл-Петер Бавер

Компанія Novartis Consumer Health GmbH, Мюнхен, та дитяча клініка LVA Верхньої Баварії, Гайссах (Німеччина)

Досліджувались ефективність та переносимість диметинден малеату (CAS 3614-69-5, DMM, Феністил®) у формі крапель при лікуванні свербіж у дітей, хворих на вітряну віспу, із застосуванням двох різних доз диметинден малеату і плацебо. У подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване багатоцентрове клінічне дослідження було включено 128 дітей віком від 1 до 6 років. Пацієнти приймали препарат DMM у дозі 0,1 мг/кг/добу чи 0,05 мг/кг/добу, або плацебо відповідно. Усі пацієнти застосовували наявний у продажу в'яжучий лосьйон для місцевого лікування уражень шкіри. Головним критерієм ефективності була зміна оцінки важкості свербіж (в балах) до кінця лікування порівняно з вихідним рівнем, який оцінювався як площа під вихідним рівнем (AUB). Показано статистично значущу перевагу у зниженні важкості свербіж при лікуванні обома дозами препарату DMM порівняно з плацебо. Статистично достовірних відмінностей між двома групами лікування препаратом DMM не було.

Ключові слова: антигістамінні препарати, CAS 3614-69-5, вітряна віспа, диметинден малеат, Феністил® краплі, переносимість, свербіж.

DIMETHINDENE MALEATE DURING THE TREATMENT OF PRURITUS ASSOCIATED WITH VARIZELLA ZOSTER VIRUS INFECTION IN CHILDREN

Werner English and Carl-Peter Bauer

Novartis Consumer Health GmbH Company, Munich and a Children's Clinic LVA of the Upper Bavaria, Geiss (Germany)

Overview: The efficacy and tolerability of dimethindene maleate (CAS 3614-69-5, DMM, Fenistil®) in the form of drops in the treatment of pruritus in children with varicella, using two different doses of dimethindene maleate and placebo are investigated. In a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center clinical study was included 128 children aged from 1 to 6 years. Patients had used DMM preparation 0.1 mg / kg / day or 0.05 mg / kg / day or placebo, respectively. All patients applied a commercially available astringent lotion for the topical treatment of cutaneous lesions. The primary criterion of efficacy was the change in the severity of pruritus (in points) for the end of treatment compared to baseline, which was estimated as the area under the baseline (AUB). The statistically significant superiority in reducing the severity of pruritus during the treatment by both doses of DMM preparation in comparison with placebo is shown. Statistically significant differences between the two groups of the treatment by DMM preparation are absent.

Key words: antihistamines, CAS 3614-69-5, varicella, dimethindene maleate, Fenistil® drops, portability, pruritus.

НОВОСТИ

Мозг мужчины «равнодушен» к плачу ребенка

Здоровый младенец может плакать до двух часов, а если у него колики, то плач иногда продолжается до четырех часов. В исследовании, посвященном влиянию плача на взрослых, приняли участие 18 добровольцев, пишет MedDaily.

Как установили специалисты, по сути, только женский мозг реагирует на детский плач. Ученые проигрывали мужчинам и женщинам запись с плачущим ребенком. Сканирование мозга показало, что мозг мужчин оставался в состоянии покоя, а мозг женщины сразу же переходил в режим повышенного внимания.

В ходе работы, в частности, анализировалась активность в областях мозга, связанных с таким явлением, как «поток сознания». У мужчин и женщин мозговая

активность однозначно отличалась. Но вот наличие или отсутствие детей у добровольцев не играло никакой роли.

Прослушивание записей с плачем детей, у которых впоследствии диагностировали аутизм, прерывало «-поток сознания». Известно, что у таких детей крики более высокой тональности, а паузы между криками короче, чем у здоровых детей.

Еще было доказано то, что изображения детских лиц активируют определенные мозговые цепочки, сопряженные с подготовкой к движению и речи, а также с чувством награды. Это работало даже в том случае, когда на фото был чужой ребенок. А вот фотографии животных (в том числе, маленьких) и взрослых людей не работали.

<http://medvisnik.com.ua>

ПОДАВЛЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА (IL)-8 И БЕТА-ДЕФЕНЗИНА 2 ЧЕЛОВЕКА В LPS- И/ИЛИ IL-1 β -СТИМУЛИРУЕМЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ A549 ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ РАСТИТЕЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИЕЙ ПРОТИВ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ (BNO 1030)*

Katarina Hostanska¹, Joerg Melzer¹, Annette Amon², Reinhard Sailer¹

¹Терапевтическое отделение, Институт нетрадиционной медицины, университетский госпиталь, Цюрих, Ремиштрассе 100, 8091 Цюрих, Швейцария

²Отдел преclinicalного и проектного менеджмента (R&D), Бионорика SE, Кершенштейнерштрассе 11–15, 92318 Нюмаркт, Германия

Цель исследования: на протяжении нескольких десятилетий специальный водно-спиртовой экстракт семи традиционных лекарственных растений (BNO 1030) в составе препарата Имупрет использовали для лечения рецидивирующих инфекций дыхательных путей. Учитывая потенциальную роль интерлейкина-8 (IL-8) и бета-дефензина 2 человека (hBD-2) в воспалительном процессе, мы исследовали влияние BNO 1030 на липополисахарид (ЛПС) синезнойной палочки *Pseudomonas aeruginosa* или IL-1 β -индуцированные медиаторы воспаления в альвеолярных эпителиальных клетках A549 типа II.

Материалы и методы: клетки A549 стимулировали ЛПС (100 мкг/мл) или IL-1 β (50 нг/мл) в присутствии препарата, секрецию IL-8 и hBD-2 измеряли через 18 ч и 24 ч в бесклеточных супернатантах с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Жизнеспособность клеток и их рост исследован пропидий-йодидным методом и путем количественной оценки метаболически активных клеток (WST-1 анализ) соответственно.

Результаты. BNO 1030 ингибировал секрецию IL-8 и hBD-2 при нецитотоксических концентрациях (0,1–100 мкг/мл; концентрация, ингибирующая рост клеток на 50% (IC₅₀)=678 \pm 87,6 мкг/мл). Стимуляция IL-1 β привела к 7-кратной активации секреции IL-8, которая была снижена на 37,7 \pm 4,1% ($p < 0,05$) после инкубации с 100 мкг/мл BNO 1030. Индуцибельный hBD-2 был подавлен на 91,8 \pm 15,6% ($p < 0,01$) при той же концентрации BNO 1030 (IC₅₀=0,7 \pm 0,1 мкг/мл). 2-кратное увеличение секреции IL-8 ЛПС-стимулированными клетками полностью прекращалось при концентрации BNO 1030 50 мкг/мл (IC₅₀=5,7 \pm 3,6 мкг/мл).

Вывод: BNO 1030 подавлял секрецию IL-8 и hBD-2 в культуре эпителиальных клеток A549. Эти результаты подтверждают правомерность его использования в качестве фитотерапевтического продукта, полученного из традиционных лечебных средств, при воспалительных заболеваниях, особенно тех, которые затрагивают дыхательные пути.

Ключевые слова: Интерлейкин-8, бета-дефензин 2 человека, растительный препарат Имупрет[®], респираторные клетки A549, противовоспалительное действие.

1. Вступление

Растительное лекарственное средство Имупрет[®] (ранее Тонзилгон[®]), капли для приема внутрь, появилось на немецком рынке до вступления в силу немецкого закона о Лекарственных Препаратах. Его состав, предположительно, известен с тридцатых годов прошлого века, и он был доступен, как минимум, с 1948 года под товарным знаком «Drusin II», пока его не переименовали в «Тонзилгон» в 1965 году. В те времена показания к его применению звучали так: рецидивирующие и хронические респираторные инфекции, особенно тонзиллит. Со времени регистрации этот продукт постоянно присутствует на немецком рынке, на сегодняшний день уже более 45 лет, но на самом деле продукт используют в течение гораздо более длительного времени. Имупрет[®] является традиционным лекарственным средством из растительного сырья, которое, в частности, доказало свою эффективность и безопасность при определенных

условиях использования, а фармакологические эффекты или эффективность лекарственного средства являются достоверными на основе длительного использования и опыта. BNO 1030 (патентованное лекарственное средство из растительного сырья: Имупрет[®] или Тонзилгон[®] N, капли для приема внутрь) — это специальный водно-спиртовой экстракт семи лекарственных растений: алтеевого корня (*Althaeae radix*), цветков ромашки лекарственной (*Matricariae Flos*), травы тысячелистника (*Herba Millefolii*), коры дуба (*Quercus cortex*), листьев грецкого ореха (*Juglandis folium*), травы хвоща полевого (*Equiseti Herba*) и травы одувачника (*Taraxaci Herba*).

Уже в античных текстах греков и римлян (напр., Педаний Дискорид, Плиний) описано их использование и преимущества в народной медицине (Wichtl, 1984, 1989; Benedum и др., 2006). Современный обзор фитохимических исследований, фармакологических свойств и клинических данных свидетельствует и обосновывает

© 2010 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

использование каждого из растительных компонентов. Для каждого из них можно документально подтвердить широкий спектр фармакологических эффектов, включая иммуностимулирующие, антисептические и противовоспалительные свойства (Hu and Kitts, 2003; Do Monte и соавт., 2004; Liu и соавт., 2010). Благодаря своему влиянию на лимфатическую систему, облегчению симптомов раздражения слизистой рта и глотки, а также противовоспалительному эффекту, BNO 1030 используют для лечения острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей с 60-х годов (Maier and Maier, 1974; Sprenger, 1975; Berger, 2008).

Респираторный эпителий является первой тканью, противостоящей вдыхаемым патогенам. Это критическая позиция для системы врожденного иммунитета, и она является первой линией защиты организма от вторжения микроорганизмов. Кроме того, в ответ на воспалительные стимулы, эпителиальные клетки легких также генерируют различные иммунные эффекторы, которые включают цитокины, хемокины и антимикробные пептиды (Strieter и соавт., 2002). Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) является важным патогеном дыхательных путей. Легочные эпителиальные клетки A549 реагируют на этот патоген через Toll-подобный рецептор (TLR)-4 и активацию ядерного фактора каппа В (NF-κB), который повышает экспрессию ряда провоспалительных генов, в том числе кодирующих IL-8 (Pechkovsky и соавт., 2000).

IL-8, известный как нейтрофил-активирующий пептид 1, (NAP1), является СХС-хемокином, который считается мощным эффектором функций нейтрофилов (Baggiolini и соавт., 1994). IL-8 специфически связан с несколькими типами клеток, участвующих в воспалении. После активации фактора NF-κB цитокинами или ЛПС экспрессия IL-8 увеличивается (Strieter и соавт., 2002), и этот цитокин становится этиологическим фактором широкого спектра патологических состояний, включая ринит, бронхит и бактериальные инфекции (Venson и соавт., 1999; Hill и соавт., 1999).

hBD-2 — антимикробный пептид, индуцируемый, в основном, в эпителиальных клетках, он играет уникальную роль, связывая систему врожденного и приобретенного иммунитета (Schutte and McCray, 2002). Дефензины — это небольшие, обогащенные аргинином катионные пептиды, которые обладают антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и некоторых вирусов. У людей дефензины делятся на две подгруппы — α- и β-дефензины. hBD-1 конститутивно экспрессируется эпителиальными клетками, и его экспрессию не повышают провоспалительные стимулы или бактериальная инфекция. Напротив, hBD-2 индуцируется на высоком уровне при воспалении и вносит вклад в устойчивость поверхности эпителиальных клеток к микробной колонизации. Низкий базальный уровень экспрессии мРНК hBD-2 обнаружен в эпителиальных клетках кожи, легких и трахеи, но он был существенно повышен в эпителии дыхательных путей в ответ на провоспалительные стимулы (Schutte and McCray, 2002). TLR-4 играет критически важную роль в ЛПС-индуцированной экспрессии hBD-2 в эпителиальных клетках A549 человека (MacRedmond и соавт., 2005, 2007).

Повышенный уровень индуцибельного hBD-2 был также обнаружен в плазме пациентов с различными воспалительными заболеваниями легких (Hiratsuka и др., 1998; Даулетбаев и др., 2002).

В этом исследовании мы изучили влияние BNO 1030 (Имупрет) на секрецию IL-8 и высвобождение hBD-2 в культуре трансформированных эпителиальных клеток A549 альвеол, которые своим ответом на ЛПС и IL-1β больше всего напоминают клетки типа II. Мы выбрали для изучения BNO 1030 из-за этно-фармакологических особенностей традиционного применения его компонентов в античной Европе.

2. Материалы и методы

2.1. Экстракт и реактивы

BNO 1030 — это специальный водно-спиртовой экстракт. 100 г растительного лекарственного средства Имупрет® содержат экстракт корня алтея (0,4 г), цветков ромашки лекарственной (0,3 г), травы хвоща полевого (0,5 г), листьев грецкого ореха (0,4 г), травы тысячелистника (0,4 г), коры дуба (0,2 г) и травы одуванчика (0,4 г). Экстракт BNO 1030 [партия 660476] был получен от фирмы Бионорика СЕ (Ноймаркт, Германия) и растворен в 70%-ном (объем/объем) этаноле. Экстракт в концентрации 10 мг/мл нагревали в течение 5 мин при 60°C и обрабатывали ультразвуком в течение 45 мин. Солюбилизованный раствор подвергали лиофилизации низкой степени. Стоковый раствор в концентрации 20 мг/мл (сбалансированный солевой раствор Хэнкса) в аликвотах хранили при -20°C. ЛПС из *P. Aeruginosa*, рекомбинантный IL-1β человека, экспрессированный в *Escherichia coli*, дексаметазон (DEX) и Полимиксин В сульфат приобретены у фирмы Sigma (Buchs, Швейцария). Для анализа WST-1 использовали соль тетразолия от Roche Diagnostics (Rotkreuz, Швейцария).

2.2. Культура эпителиальных клеток

Клетки Типа II, подобные легочным эпителиальным клеткам A549 человека (ATCC CCL 185), были получены из Американской Коллекции Типированных Культур (ATCC, Rockville, MD, США). Для рутинного содержания клетки A549 выращивали на среде RPMI 1640 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FCS), 2 мМ L-глутамин и 1% пенициллина/стрептомицина в CO₂-инкубаторе с атмосферой 95% воздуха и 5% CO₂, при 37°C. При 70–80%-ном смыкании монослоя клетки собирали с помощью раствора трипси-на/ЭДТА с образованием клеточной суспензии и перед инокуляцией подсчитывали с помощью гемоцитометра. Жизнеспособность клеток во всех экспериментах превышала 95% при использовании трипанового синего. Культивированные клетки A549 экспрессировали TLR4, что подтверждено непрямым иммунофлуоресцентным окрашиванием с помощью мышиных моноклональных антител HTA125 к TLR4 (BD Biosciences Pharmingen, Базель, Швейцария) и проточной цитометрией (данные не приведены). Все реагенты для культуры клеток приобретены у фирмы Sigma. Во всех экспериментах количество FCS было снижено до 2% от количества в среде. Конечная концентрация растворителя в культуральной среде не превышала 0,5% (v/v). Эта концентрация не влияет на жизнеспособность или выработку цитокина в исследуемых клетках.

2.3. Жизнеспособность клеток и анализ роста

Влияние препарата BNO 1030 в концентрациях 1 и 2 мг/мл на жизнеспособность клеток (20x10⁴мл⁻¹) через 24 часа путем селектирования живых и мертвых клеток с помощью пропидиум-йодидного метода (PI, Sigma) при конечной концентрации 5 мкг/мл и проточной цитометрии, как описано ранее (Hostanska и соавт., 2007). Для определения эффекта препарата на рост клеток обработанные клетки (при плотности 3000 клеток/лунку) инку-

бирова́ли в титрационном микропланшете 20 часов, а затем 4 часа с (4-[3-(4-йодфенил)-2-(4-нитрофенил)-2Н-5-тетразолий]-1, 3-бензолсульфонатом (WST-1). Расщепление WST-1 до формазана метаболически активными клетками определяли количественно путем сканирования микропланшетов при 450 нм и 650 нм (опорная длина волны) на микропланшетном ридере. Контрольную среду использовали в качестве фонового контроля. Оценивали три независимых цикла экспериментов, в трех повторах каждый. Кроме того, тестировали контроли со спиртовыми растворами. Степень ингибирования рассчитывали как процент параллельных необработанных контролей. Значения IC₅₀ оценивали по кривым дозовой зависимости каждого эксперимента с использованием программы Microsoft-Excel. Прямой восстановительный потенциал исследуемых веществ определяли параллельно в бесклеточной системе.

2.4. Детекция выработки цитокина IL-8 и hBD-2

Секрецию цитокина IL-8 и hBD-2 измеряли в супернатантах клеток A549 (8x10⁴) после 18 ч и 24 ч инкубации, соответственно, с различными концентрациями (0,1–100 мкг/мл) одного препарата и/или после стимуляции ЛПС (100 мкг/мл) и IL-1β (50 нг/мл), в двух параллелях, с использованием метода Instant IL-8 ELISA (Bender Medsystems, Вена, Австрия) и набора ELISA для hBD-2 (Phoenix Pharmaceuticals Inc., Барлингем, США), в соответствии с инструкцией изготовителя. Чувствительность анализа составила 1,3 пг/мл для IL-8 и 7,8 пг/мл для hBD-2. Супернатанты собирали и хранили замороженными при -80°C до использования. В качестве положительного контроля использовали 10⁻⁷ М дексаметазон. Концентрации белка в супернатантах определяли методом Лоури (BioRad, Hercules. США). В качестве стандарта использовали бычий сывороточный альбумин. Чтобы исключить возможность загрязнения эндотоксином растительного продукта, в некоторых экспериментах его предварительно обработали полимиксином В (5 мкл/мл).

2.5. Статистика

Результаты были представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Для оценки статистической достоверности различий между соответственными средними значениями, обработанными (анализ WST-1) или стимулированными (детекция IL-8 и hBD-2) контролями, использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и двусторонний критерий Стьюдента. Значения IC₅₀ получены путем линейного либо экспоненциального регрессионного анализа данных с помощью программы Microsoft Excel. Значения вероятности, равные или меньше 0,05, считались статистически значимыми.

3. Результаты

1. Влияние BNO 1030 на жизнеспособность и рост клеток A549

Чтобы исключить возможность влияния клеточной токсичности на любое снижение уровней IL-8 и hBD-2, жизнеспособность клеток A549, обработанных экстрактом, оценивали методом поглощения пропидиум йодида (ПЙ). Инвертированная фазово-контрастная микроскопия показала, что на мембрану клеток не влияли концентрации BNO 1030 вплоть до 2000 мкг/мл. С помощью проточной цитометрии мы исследовали поглощение ПЙ клетками A549, обработанными лишь двумя концентрациями (1000 и 2000 мкг/мл) BNO 1030. Не выявлен токсический эффект BNO 1030 до концентрации 2000 мкг/мл. Жизнеспособность клеток при 2000 мкг/мл BNO 1030 составила 96,6±2,3%, это значение нормализо-

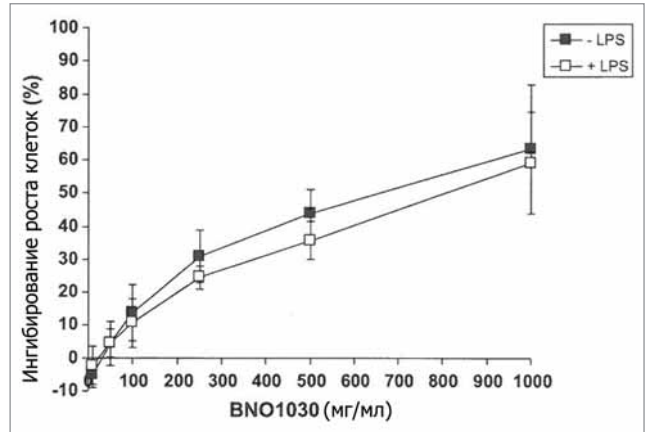


Рис. 1. Влияние BNO 1030 на рост клеток A549. Респираторные клетки A549 обрабатывали в течение 24 часов указанными концентрациями BNO 1030 в отсутствие или присутствии ЛПС (100 мкг/мл), ингибирование роста клеток определяли путем WST-1 анализа. Необработанные клетки (только в среде) и клетки, инкубированные в присутствии носителя (0,5% этанол, V/V), использованы в качестве контроля. Кривые дозовой зависимости (в трех параллелях, повторенных 3 раза со сходными результатами) использованы для определения среднего процентного значения торможения роста ±SD. Один растворитель (0,5% этанол) сам по себе не влиял на рост клеток A549 (в среднем 3,8±2,1%). Значения IC₅₀ для ингибирования роста в клетках A549 составили 678,3±87,6 мкг/мл в отсутствие, или 796,6±93,4 мкг/мл в присутствии 100 мкг/мл ЛПС

вано относительно необработанного контроля (92,8±3,5%). Рост клеток измеряли косвенно путем расщепления WST-1 до формазана клеточными ферментами метаболически активных клеток после 24 ч экспозиции клеток A549 экстрактом BNO 1030 (0,1–1000 мкг/мл) в присутствии и/или отсутствии ЛПС (100 мкг/мл). Ингибирование пролиферации клеток BNO 1030 было дозозависимым. IC₅₀ концентрации BNO 1030 составили 678,3±87,6 мкг/мл в отсутствие ЛПС и 796,2±93,5 мкг/мл в присутствии ЛПС (рис. 1).

Экзогенные стимулы, такие как бактериальный ЛПС, обладают потенциалом для активации эпителиальных клеток A549 человека и индукции секреции IL-8, и этот эффект можно использовать в качестве маркера активации клеток A549. Чтобы узнать, может ли BNO 1030 модулировать выработку IL-8 клетками A549, мы обработали клетки, активированные ЛПС (100 мкг/мл) или IL-β (50 нг/мл), несколькими концентрациями BNO 1030 (0,1–100 мкг/мл) и измерили уровень белка IL-8 в супернатантах с помощью ELISA. После предварительного титриметрического анализа во всех экспериментах использовали ЛПС из *P. aeruginosa* в концентрации 100 мкг/мл. Чтобы исключить наличие контаминирующего эндотоксина в препарате, его предварительно инкубировали с полимиксином В (5 мкг/мл), а затем анализировали индукцию цитокина в клетках A549, активированных IL-1β. Никаких различий в способности BNO 1030 модулировать секрецию цитокина, индуцированную IL-1β (рис. 2B), не было отмечено (данные не показаны). Как показано на рис. 2, в клетках A549 уровни IL-8, индуцированные ЛПС и/или IL-1β, ингибируются в зависимости от дозы BNO 1030. В клетках A549, стимулированных ЛПС, индукция IL-8 была значительно снижена путем обработки экстрактом BNO 1030 до концентрации 1 мкг/мл (p=0,037; F=8,9). Поскольку в этих клетках

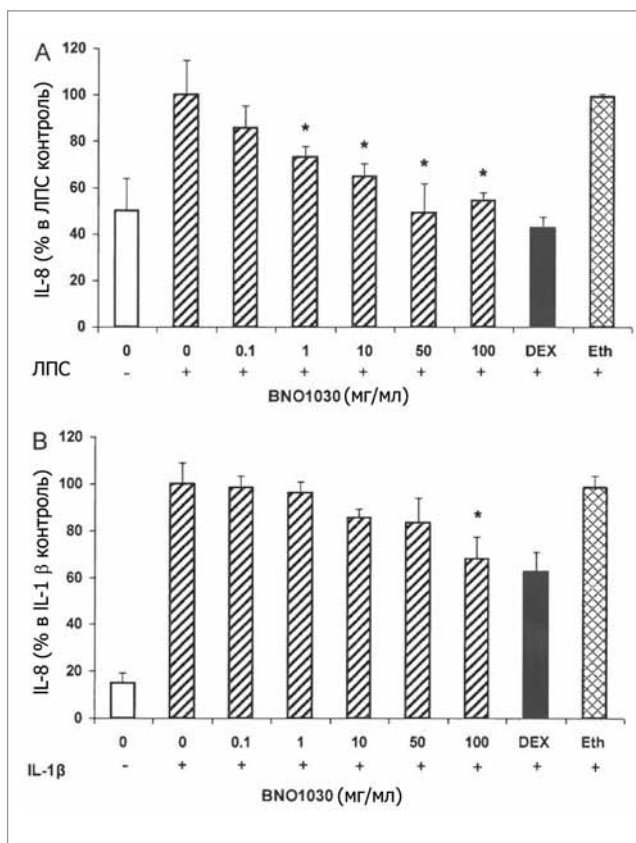


Рис. 2. Влияние BNO 1030 на ЛПС- (А) или IL-1β (В)-индуцированное высвобождение IL-8 в клетках A549. Респираторные клетки A549 стимулировали ЛПС (100 мкг/мл) или IL-1β (50 нг/мл) в присутствии указанных концентраций BNO 1030 в течение 18 часов. Уровни IL-8 в супернатантах определяли методом ELISA, нормализовали до белковой концентрации, а относительные значения до стимулированных контролей и выражали в процентах как средние значения ±SD. Анализы проводили в параллелях в ходе трех (А) или двух (В) различных экспериментов (звездочкой * отмечена $p < 0,05$ наблюдаемого эффекта по сравнению с ЛПС- или IL-1β-стимулированным контролем). Дексаметазон (10^{-7} М) использовали в качестве положительного контроля. Один растворитель (0,5% этанол) сам по себе не влиял на высвобождение IL-8. Значение IC_{50} для подавления индукции IL-8 экстрактом BNO 1030 в ЛПС-стимулированных клетках A549 составило $5,7 \pm 5,6$ мкг/мл (А)

базальный уровень IL-8 варьировал от эксперимента к эксперименту ($542-1180$ пг/мл), результаты представлены в виде относительных процентов от величины контролей ЛПС или IL-1β (рис. 2А и В). Базальный уровень IL-8 в экспериментах с ЛПС-стимулированными клетками составил $50,17 \pm 13,5\%$.

Экстракт BNO 1030 в концентрации 50 мкг/мл и 100 мкг/мл полностью подавлял активацию выработки IL-8 до базальных уровней ($49,3\%$ и $54,4\%$) в трех независимых экспериментах ($p = 0,027$; $F = 3,2$ и $p = 0,016$; $F = 18,3$). В ЛПС-стимулированных клетках A549 значение IC_{50} для BNO 1030 составило $5,7 \pm 3,6$ мкг/мл. Один растворитель (0,5% этанол) сам по себе не влиял на высвобождение IL-8 в ЛПС- и/или IL-1β-стимулированных клетках. Выходы IL-8 составили $99,1\%$ и 98% от значений стимулированных контролей, соответственно.

3.3. BNO 1030 ингибирует IL-1β-индуцированную продукцию hBD-2 в легочных клетках A549

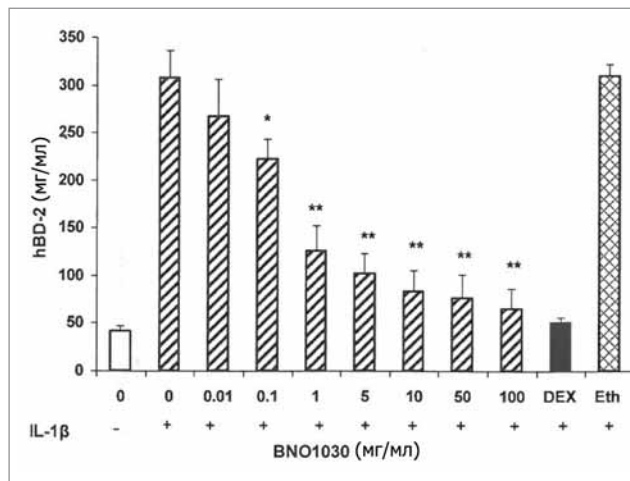


Рис. 3. Ответ hBD-2 на BNO 1030 в цитокин-стимулированных клетках A549. Клетки A549 стимулировали в течение 24 часов 50 нг/мл IL-1β в присутствии указанных концентраций BNO 1030. Уровни белка hBD-2 определяли методом ELISA в супернатантах культуры клеток. Данные выражены как среднее ± стандартное отклонение, по результатам двух независимых экспериментов, в параллелях. Сравнивали значения, полученные в контрольных цитокин-стимулированных клетках, и стимулированных клетках, обработанных указанными концентрациями экстракта. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. IL-1β-индуцированный уровень hBD-2 ($307 \pm 29,7$ пг/мл) ингибировался дексаметазоном (10^{-7} М) до $51 \pm 5,6$ пг/мл. В нестимулированном контроле детектировано $41 \pm 1,4$ пг/мл hBD-2. Один растворитель (0,5% этанол) сам по себе не влиял на высвобождение hBD-2. IC_{50} для BNO 1030, определенная по кривым дозовой зависимости, составила $0,7 \pm 0,1$ мкг/мл

Сообщалось, что эпителиальные клетки легких участвуют в системе врожденной иммунной защиты, экспрессируя антимикробный пептид hBD-2 в ответ на такие воспалительные стимулы, как ЛПС и провоспалительные цитокины (MacRedmond и соавт., 2005). IL-1β-активированные клетки A549 инкубировали с различными концентрациями ($0,01-100$ мкг/мл) BNO 1030. Изменения в секреции hBD-2 были сравнимы с таковыми для IL-8. Существенное ($p < 0,05$; $F = 2,1$) подавление индукционного hBD-2 обнаружено при концентрации до $0,1$ мкг/мл BNO 1030 ($222,5 \pm 20,5$ пг/мл) по сравнению с IL-1β-индуцированным контролем ($307 \pm 29,7$ пг/мл). BNO 1030 в концентрации $0,7 \pm 0,1$ мкг/мл ингибировал индукцию hBD-2 на 50% . Ингибиторный эффект BNO 1030 в концентрациях между 10 мкг/мл и 100 мкг/мл приближается к плато. BNO 1030 в концентрации 100 мкг/мл подавлял IL-1β-индуцированную секрецию hBD-2 на $91,8 \pm 15,6\%$ до $65,5 \pm 20,5$ пг/мл ($p < 0,01$; $F = 14,5$). Положительный контроль дексаметазон (10^{-7} М) уменьшал влияние IL-1β до $51 \pm 5,6$ пг/мл hBD-2. В нестимулированном контроле было детектировано $41,4 \pm 1,4$ пг/мл hBD-2.

4. Обсуждение

При бактериальных инфекционных заболеваниях клетки организма сначала должны распознать и отреагировать на компоненты поверхностной мембраны бактерии через систему врожденного иммунитета, чтобы сформировать воспалительные и иммунологические ответные реакции (Vroling и соавт., 2008). Показано, что семейство TLR играет ключевую роль в сигнализе хозяйской клетки при формировании ответа на компоненты поверхностной бактериальной мембраны (Корр

and Medzhitov, 1999). Экспрессия TLR4 на дыхательном эпителии позволяет быстро активировать иммунную защиту от микробных патогенов, что приводит к индукции медиаторов воспаления и антимикробных пептидов, в том числе IL-8 и hBD-2 (MacRedmond и соавт., 2005).

Растения продуцируют множество вторичных метаболитов, которые уже давно являются предметом медицинского интереса человека. В последние годы их используют в фармацевтической промышленности либо непосредственно в качестве предшественников, либо как соединения-прототипы. Ожидают, что растительные экстракты, имеющие сайты-мишени, отличающиеся от таковых для антибиотиков, будут активными относительно лекарственно-устойчивых микробных возбудителей. Известно, что растительные экстракты, индивидуальные соединения и/или фракции специфических растительных веществ, такие как полифенолы, галлотанины или эпигаллокатехин галлат, обладают противовоспалительными свойствами (Erdelyi и соавт., 2005; Kim и соавт., 2006). BNO 1030 является экстрактом семи различных растительных препаратов, большинство из которых содержат фенольные соединения, такие как флавоноиды, танины и фенольные кислоты, которые обладают противовоспалительными и антиоксидантными свойствами (Hu and Kitts, 2003; Erdelyi и соавт., 2005; Kim и соавт., 2006).

В данной работе мы исследовали влияние BNO 1030 на секрецию СХС-хемокина IL-8 и микробного пептида hBD-2 в эпителиальных клетках A549 дыхательных путей. Эпителиальные клетки — это не просто барьер против микроорганизмов, они также активно модулируют воспалительные ответные реакции, генерируя цитокины и хемокины, которые привлекают лейкоциты в места воспаления (Kunkel и соавт., 1991; Strieter и соавт., 2002; Shaykhiev and Bals, 2007; Vroeling и соавт., 2008).

BNO 1030 проявляет весьма низкую токсичность относительно клеток A549. Проточная цитометрия с применением ПЙ показала, что мембраны этих клеток оставались интактными до концентрации экстракта 2000 мкг/мл. Кроме того, на рост клеток существенно повлияла концентрация BNO 1030 выше 500 мкг/мл, при IC₅₀ в 678 мкг/мл. Предварительная стимуляция клеток ЛПС снижала ингибирующий эффект BNO 1030. IC₅₀ была повышена до 796 мкг/мл, однако этот эффект был несущественным (рис. 1).

Мы смогли показать, что при низких нецитотоксичных концентрациях BNO 1030 существенно снижал влияние ЛПС или IL-1β на секрецию IL-8 (рис. 2). Учитывая противоречивые результаты относительно конститутивной экспрессии TLR4 на поверхности клеток A549 (Tsutsumi-Ishii and Nagaoka, 2003; MacRedmond и соавт., 2005), сначала мы исследовали его экспрессию на поверхности этих клеток. В наших экспериментах эпителиальные клетки A549 легких экспрессировали на своей поверхности TLR4. Несмотря на экспрессию TLR4 на клетках A549, для их активации необходима большая доза бактериального ЛПС (100 мкг/мл) по сравнению с провоспалительным цитокином IL-1β (50 нг/мл). В клетках A549, активированных IL-1β, уровень белка увеличился приблизительно в 7 раз по сравнению с базальным уровнем, в то время как ЛПС-активированные клетки продуцировали белок, концентрация которого была приблизительно в 2 раза выше. Это согласуется с предыдущими сообщениями, где IL-1β был самым мощным стимулом индукции IL-8 в эпителиальных

клетках дыхательных путей (Strieter и соавт., 2002; Kim и соавт., 2006). BNO 1030 в концентрации 50 мкг/мл снижал ЛПС-активированный уровень IL-8 до его базального нестимулированного уровня. Однако подавление IL-1β-индуцированного IL-8 экстрактом BNO 1030 было меньшим (37,7%). Возможной причиной этой меньшей активности BNO 1030 могла быть высокая концентрация индуцированного IL-8 после IL-1β-стимуляции, так как положительный контроль (10⁻⁷ М дексаметазон) сопоставимо ингибировал уровень IL-8. Эти результаты согласуются с данными о том, что 8–9-кратная активация IL-1β клеток A549 на 30–40% репрессировалась дексаметазоном (Newton и соавт., 1998).

Клетки A549 секретируют IL-8 без какой-либо стимуляции цитокином или ЛПС. Поэтому, как отмечали другие авторы, возможны большие вариации базального уровня белка в клетках A549 и между экспериментами (Pelletier и соавт., 2002). Это может быть объяснено тем фактом, что клетки A549 экспрессируют активируемые протеазы рецепторы (PAR), от PAR-1 до PAR-4. Трипсин является агонистом PAR-2/PAR-4, его обычно используют для отделения клеток, и индуцирует IL-8 в этих клетках (Asokanpanthan и соавт., 2002). PAR могут быть ответственными за различия в базальном уровне IL-8 на клетках A549. Для устранения возможной контаминации BNO 1030 эндотоксином мы использовали полимиксин В в экспериментах со стимулированием IL-1β в клетках A549, поскольку этот ЛПС-нейтрализующий антибиотик специфически ингибирует ЛПС-сигналинг, но не влияет на ответ IL-1β (Backhed и соавт., 2002). Результаты настоящего исследования согласуются с этими наблюдениями.

Как показано на рис. 3, BNO 1030 вызывал подавление индуцибельного hBD-2 на клетках A549 через IL-1β. Этот эффект был значительным уже в дозе 0,1 мкг/мл BNO 1030. Кроме того, BNO 1030 практически полностью снял активирующий эффект IL-1β на индукцию hBD-2, снизив его до базального уровня на покоящихся клетках A549.

Дефензины и хемокины являются важной частью иммунной системы. Между системами врожденного и приобретенного иммунитета существует связь на уровне дефензина-хемокина. Недавние исследования показали, что уровни hBD-2 строго коррелируют *in vitro* с повышенными уровнями IL-8 в эпителиальных клетках дыхательных путей и при заболеваниях миндалин (van Wetering и соавт., 1997; Meyer и соавт., 2006). Наши результаты согласуются с этими работами, поскольку оба медиатора воспаления, hBD-2 и хемокин IL-8, были подавлены BNO 1030. Корреляции между hBD-2 и хемокином IL-8 являются биологически релевантными, потому что оба ингибируют цитокины T-хелперов 2 (Th2) и, тем самым, повышают иммунный ответ системы Th1 (Nomura и соавт., 2003). Дефензины и маркеры воспаления экспрессируются на низких уровнях у здоровых людей и на высоких уровнях у пациентов с острой вирусной инфекцией дыхательных путей (Dauletbaev и соавт., 2002).

Вероятной причиной эффекта BNO 1030 является положительное взаимодействие нескольких активных соединений (напр., полисахаридов, флавоноидов, танинов) отдельных растительных экстрактов на воспалительные процессы, опосредуемые нейтрофилами (Hougee и соавт., 2005; Kim и соавт., 2006; Deters и соавт., 2010). Авторы некоторых работ полагают, что регулирование продукции IL-8 и активация hBD-2 бактериями или цитокином IL-1β регулируется NF-κB-зависимым способом (Tsutsumi-Ishii and Nagaoka, 2003).

Фактор NF-κB индуцируется IL-1β в клетках A549 и вызывает транскрипцию ряда генов, задействованных во врожденных иммунных ответах (Strieter и соавт., 2002). Недавно сообщали, что натуральные продукты ингибируют выработку IL-8, и многие вещества растительного происхождения были оценены как возможные ингибиторы NF-κB-пути (Nam и соавт., 2006). Глюкокортикоидный гормон репрессирует многочисленные провоспалительные гены, включая гены *IL-8* и *NF-κB*, а мРНК *κB* предлагали использовать в качестве мишеней для репрессии указанного гормона (Kwon и соавт., 1994). В наших исследованиях экстракт BNO 1030 репрессирует секрецию IL-8 в клетках A549, обработанных ЛПС и IL-1β, в такой же степени, как дексаметазон (рис. 2). Необходимы дополнительные исследования путей NF-κB для выясне-

ния их модулирующего действия при воспалительных процессах.

5. Вывод

Наши результаты свидетельствуют о том, что растительный экстракт BNO 1030 способен уменьшать секрецию ключевого воспалительного хемокина IL-8 и антимикробного пептида hBD-2 в респираторных эпителиальных клетках *in vitro*. Эти данные обосновывают применение BNO 1030 в качестве фитотерапевтического продукта, полученного из традиционных лекарственных трав, для лечения воспалительных заболеваний, особенно тех, которые затрагивают дыхательные пути. Кроме того, эти результаты дают частичное научное объяснение длительному использованию BNO 1030 и хорошо согласуются с традиционным применением растительных компонентов экстракта.

ЛИТЕРАТУРА

- MacRedmond R.E., Greene C.M., Dorscheid D.R., McElvane N.G., O'Neil S.J. Epithelial expression of TLR4 is modulated in COPD and by steroids, salmeterol and cigarette smoke. *Respiratory Research*. 2007; 8: 84–95.
- Maier M., Maier A., Erkrankungen des lymphatischen Rachenringes — 10-jährige Erfahrungen einer Gemeinschaftspraxis für HNO-Krankheiten. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 1974; 1150–1152.
- Meyer J.E., BIEG U.H., Gorogh T., Schreiber S., Beck C., Maune S., Defensin and chemokine expression patterns in the palatine tonsil: a model of their local interaction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2006; 263: 319–326.
- Nam N.H. Naturally occurring NF-κB inhibitors. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2006; 6: 945–951.
- Newton R., Hart L.A., Stevens D.A., Bergmann M., Donnelly L.E., Adcock I.M., Barnes P.J. Effect of dexamethasone on interleukin-1p (IL-1p)-induced nuclear factor-κB (NF-κB) and κB-dependent transcription in epithelial cells. *European Journal of Biochemistry*. 1998; 254: 81–89.
- Nomura L., Goleva E., Howell M.D., Hamid Qa., Ong P.Y., Hall C.F., Darst M.A., Gao B., Boguniewicz M., Travers J.B., Leung D.Y. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *Journal of Immunology*. 2003; 171: 3262–3269.
- Pechkovsky D.V., Zissel G., Ziegenhagen M.W., Einhaus M., Taube C., Rabe K.F., Magnussen H., Papadopoulos T., Schlaak M., Mueller-Quernheim J. Effect of proinflammatory cytokines on interleukin-SmRNA expression and protein production by isolated human alveolar epithelial cells type II in primary culture. *European Cytokine Network*. 2000; 11: 618–625.
- Pelletier M., Lavastre V., Girard D. Activation of human epithelial lung A549 cells by the pollutant sodium sulfite: enhancement of neutrophil adhesion. *Toxicological Sciences*. 2002; 69: 210–216.
- Schutte B.C., McCray Jr. P.B. -Defensins in lung host disease. *Annual Review of Physiology*. 2002; 64: 709–748.
- Shaykhiev R.T., Bals R. Interactions between epithelial cells and leukocytes in immunity and tissue homeostasis. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007; 82: 1–15.
- Sprenger F. Die konservative Behandlung der chronischen Tonsillitis. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 1975; 51: 1549–1551.
- Strieter R.M., Belpiero J.A., Keane M.P. Cytokines in innate host defense in the lung. *Journal of Clinical Investigation*. 2002; 109: 699–705.
- Tsutsumi-Ishii Y., Nagaoka I. Modulation of human (3-defensin-2) transcription in pulmonary epithelial cells by lipopolysaccharide-stimulated mononuclear phagocytes via proinflammatory cytokine production. *Journal of Immunology*. 2003; 170: 4226–4236.
- van Wetering S., Manesse-Lazeroms S.P., van Sterkenburg M.A., Dana M.R., Dijkman J.H., Hiemstra P.S. Effect of defensins on interleukin-8 synthesis in airway epithelial cells. *American Journal of Physiology*. 1997; 272: L888-L896.
- Vrolijk A.B., Fokkens W.J., van Drunen C.M. How epithelial cells detect danger; aiding the immune response. *Allergy*. 2008; 63: 1110-1123.
- Wichtl M. *Teedrogen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. 1984.
- Wichtl M. *Teedrogen*, second ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. 1989.

ПРИДУШЕННЯ СЕКРЕЦІЇ ІНТЕРЛЕЙКІНУ (IL)-8 ТА БЕТА-ДЕФЕНЗИНУ 2 ЛЮДИНИ У LPS- ТА/АБО IL-1β-СТИМУЛЬОВАНИХ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИНАХ A549 ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ РОСЛИННОЮ КОМПОЗИЦІЄЮ ПРОТИ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ (BNO 1030)

Katarina Hostanska^{1,*}, Joerg Melzer¹, Annette Amon², Reinhard Sailer¹

¹Терапевтичне відділення, Інститут нетрадиційної медицини, університетський госпіталь, Цюрих, Ремиштрассе 100, 8091 Цюрих, Швейцарія

²Відділ преклінічного та проектного менеджменту (R&D),

Біонорика SE, Кершенштейнерштрассе 11–15, 92318 Нюмаркт, Німеччина

Мета дослідження: протягом декількох десятиліть спеціальний водно-спиртовий екстракт семи традиційних лікарських рослин (BNO 1030) використовували для лікування рецидивних інфекцій дихальних шляхів. Враховуючи потенційну роль інтерлейкіна-8 (IL-8) та бета-дефензину 2 людини (hBD-2) у запальному процесі, ми досліджували вплив BNO 1030 на ліпополісахарид (ЛПС) синьогнійної палички *Pseudomonas aeruginosa* або IL-1β-індуковані медіатори запалення в альвеолярних епітеліальних клітинах A549 типу II.

Матеріали та методи: клітини A549 стимулювали ЛПС (100 мкг/мл) або IL-1β (50 нг/мл) у присутності препарату, секрецію IL-8 та hBD-2 вимірювали через 18 год та 24 год у безклітинних супернатантах за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA). Життєздатність клітин і їх зростання були досліджені пропідій-йодидним методом і шляхом кількісної оцінки метаболічно активних клітин (WST-1 аналіз) відповідно.

Результати. BNO 1030 інгібував секрецію IL-8 та hBD-2 при нецитотоксичних концентраціях (0,1–100 мкг/мл; концентрація, що інгібує зростання клітин на 50% (IC₅₀)=678±87,6 мкг/мл). Стимуляція IL-1β призвела до 7-разової активації секреції IL-8, яка була знижена на 37,7±4,1% (p<0,05) після

Захворювання органів дихання?

Імупрет®



- ❧ перешкоджає поширенню інфекції¹
- ❧ зміцнює імунітет²
- ❧ захищає від рецидивів та ускладнень³

Розкриваючи силу рослин

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. Спосіб застосування та дози: В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви: Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти с 2 до 5 років по 10 крапель 5-6 разів на день, діти з 1 до 2 років по 5 крапель 5-6 разів на день Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

1. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Прохоров) "Здоров'я України" 29 № 3 (88) лютий 2004.

2. Імуномодулюючі властивості препарату Тонзилгон Н (Мельников) "Здоров'я України" № 5 (136) Лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодулюючих властивостей Тонзилгону Н in vitro (О. Мельников, О.Рильская), ЖУНГБ № 3/2005, (стр 74-76).

3. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Прохоров) "Здоров'я України" 29 № 3 (88) Лютий 2004; саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних рослинних імуномодуляторів (О. Цодікова, К. Гарбар) "Сучасна педіатрія" № 3 (43) / 2012; Здоров'я у сезон застуд завдяки комбінованому рослинному препарату (M. Rimmele) Naturamed 5/2010, Medical Nature № 5/2011.

Імупрет® краплі: P.C. №UA/6909/01/01 от 26.07.12. Імупрет® таблетки: P.C. №UA/6909/02/01 от 26.07.12.

ТОВ "Біонорика", 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс (044) 521-86-01, e-mail: office@bionorica.com.ua.
Матеріал призначений для розповсюдження серед лікарів під час спеціалізованих медичних заходів.

інкубації з 100 мкг/мл BNO 1030. Індуцибельний hBD-2 був придушений на 91,8±15,6% (p<0,01) при тій самій концентрації BNO 1030 (IC₅₀=0,7±0,1 мкг/мл). 2-разове збільшення секреції IL-8 ЛПС-стимульованими клітинами повністю зупинялось при концентрації BNO 1030 50 мкг/мл (IC₅₀=5,7±3,6 мкг/мл).

Висновок: BNO 1030 придушує секрецію IL-8 та hBD-2 у культурі епітеліальних клітин A549. Ці результати підтверджують правомірність його використання в якості фітотерапевтичного продукту, отриманого з традиційних лікувальних засобів, при запальних захворюваннях, особливо тих, які зачіпають дихальні шляхи.

Ключові слова: інтерлейкін-8, бета-дефенсин 2 людини, рослинний препарат Імупрет®, респіраторні клітини A549, протизапальна дія.

SUPPRESSION OF INTERLEUKIN (IL)-8 AND HUMAN BETA DEFENSIN-2 SECRETION IN LPS-AND/OR IL-1 β-STIMULATED AIRWAY EPITHELIAL A549 CELLS BY A HERBAL FORMULATION AGAINST RESPIRATORY INFECTIONS (BNO 1030)

Katarina Hostanska¹, Joerg Melzer¹, Annette Amon², Reinhard Sailer¹

¹Department of Internal Medicine, Institute for Complementary Medicine, University Hospital Zurich, Raemistrasse 100, 8091 Zurich, Switzerland

²Preclinical and Project Management (R&D), Bionorica SE, Kerschensteinerstrasse 11-15, 9231SNeumarkt, Germany

Aim of the study: A special ethanolic-aqueous extract from seven traditional medicinal plants (BNO 1030) has been used for several decades to treat recurrent infections of the respiratory tract. Considering the potential role of interleukin-8 (IL-8) and human beta defensin-2 (h D-2) in inflammation, we investigated the effect of BNO 1030 on lipopolysaccharide (LPS) from *Pseudomonas aeruginosa* or IL-1-1 -induced inflammatory mediators in A549 human type II alveolar epithelial cells.

Materials and methods: A549 cells were stimulated with LPS (100 g/ml) or IL-1β (50 ng/ml) in the presence of the preparation and the secretion of IL-8 and h D-2 were measured after 18 h and 24 h in cell free supernatants using enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). Cell viability and cell growth was investigated by propidium iodide uptake and WST-1 assay, respectively.

Results: BNO 1030 inhibited the secretion of IL-8 and h D-2 at non-cytotoxic concentrations (0.1-100 g/ml; cell growth inhibitory concentration, 50% (IC₅₀) = 678±87.6 g/ml). Stimulation by IL-1β led to a 7-fold activation of IL-8 secretion, which was reduced by 37.7±4.1% (p<0.05) after incubation with 100 g/ml BNO 1030. Inducible h D-2 was suppressed by 91.8±15,6% (p<0.01) at the same concentration of BNO 1030 (IC₅₀=0.7±0.1 g/ml). The 2-fold increase of IL-8 secretion by LPS-stimulated cells was completely abolished at concentration of 50 g/ml BNO 1030 (IC₅₀=5.7±3.6 g/ml).

Conclusion: BNO 1030 suppressed the secretion of IL-8 and h D-2 in cultured epithelial A549 cells. These results support its use as a phytotherapeutic product prepared from traditional remedies in inflammatory diseases, especially those affecting the respiratory tract.

Keywords: Interleukin-8, Human beta defensin 2, Herbal preparation Imupret®, Respiratory A549 cells, Anti-inflammatory effect

НОВОСТИ

Вакцинация против «ветрянки» гарантирует длительный иммунитет

Прошли те времена, когда педиатры считали, что ребенку переболеть ветряной оспой полезно — причем чем раньше, тем лучше. Врачи в отсутствие вакцин выбирали меньшее из зол. Но современные вакцины обеспечивают стойкий иммунитет против вируса варицеллы.

У человека, переболевшего в детстве ветряной оспой, десятилетия спустя после болезни вирус может вновь активизироваться в организме и вызвать такое мучительное заболевание как опоясывающий лишай. Причем тяжесть течения опоясывающего лишая, как правило, усугубляется тем, что он чаще поражает пожилых людей.

Заболеть опоясывающим лишаем не снижается по той простой причине, что массовая вакцинация детей против вируса *Varicella zoster*, который является возбудителем и ветряной оспы, и опоясывающего лишая, началась в мире относительно недавно — около 15 лет назад.

Между тем, ученые из США, сотрудники медицинской компании Kaiser Permanente опубликовали результаты длительного наблюдения за группой детей, которые одними из первых подверглись иммунизации против ветрянки после регистрации в стране соответствующей вакцины в 1995 году.

Всего в исследовании принимали участие более 7 500 детей, которым на момент прививки в 1995 году исполнилось от 12 до 23 месяцев. Наблюдение за детьми продолжалось на протяжении 14 лет.

Эффективность вакцины составила 90%, заболеваемость ветряной оспой в группе привитых детей была в 9–10 раз ниже, чем в контрольной группе, детей из которой не иммунизировали.

Ветрянка, как и опоясывающий лишай, могут развиваться в редких случаях и у привитого ребенка из-за того, что по какой-то причине его иммунная система не ответила на введение вакцины выработкой антител.

Авторы указывают на то, что иммунизация детей против вируса варицеллы и соответствующее резкое снижение заболеваемости приводило к значительному уменьшению числа детей, нуждавшихся в госпитализации. Ученые подчеркивают, что вопреки расхожему мнению «безобидная» ветрянка нередко может протекать тяжело, а в довакцинную эру почти каждый год в США регистрировались и летальные исходы этой болезни.

Кроме снижения заболеваемости ветряной оспой вакцинация значительно снижала и риск развития опоясывающего лишая — случаев этого заболевания среди привитых детей было на 40% меньше чем в контрольной группе.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ПРОБИОТИК *ESCHERICHIA COLI* ШТАММ NISSLE 1917 В СРАВНЕНИИ С ПЛАЦЕБО ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАРЕИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ БОЛЕЕ 4 ДНЕЙ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО И МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА*

Jobst Henker, MD¹ Martin W. Laass, MD¹ Boris M. Blokhin, MD², Vitaliy G. Maydannik, MD³, Yuriy K. Bolbot, MD⁴, Martina Elze, PhD⁵, Corinna Wolff, MSc, Armin Schreiner, MSc, Jürgen Schulze, PhD

¹Department of Pediatrics, University Carl—Gustav—Carus, Dresden, Germany

²Outpatient Pediatrics, Russian State Medical University Akademika, Moscow, Russia

³City Pediatric Clinical Hospital No. 6, National Medical University O. O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

⁴Dnepropetrovsk State Medical Academy, Dnepropetrovsk, Ukraine

⁵Clin Research, Institute for Monitoring, Data Management, Biometrics and Medical Writing, Cologne, Germany

TIArdeypharm, Herdecke, Germany

Краткая информация. Введение пробиотиков может предотвращать или лечить некоторые формы диареи. Эффективность терапии при применении пробиотика *Escherichia coli* штамм Nissle 1917 (*EcN*) у детей грудного и младшего возраста с продолжительностью диареи более 4-х дней была оценена в мультицентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании.

Методы. В исследовании принял участие 151 ребенок в возрасте 1–47 месяцев с неспецифической диареей. Дети были рандомизированы в две группы: группа Мутафлор (*EcN*) — $n=75$, группа плацебо — $n=76$. В исследование допускались дети с такими характеристиками: частота стула более 3 раз в сутки, стул жидкой консистенции в течение более 4-х дней, но не более 14 дней. Все дети имели среднюю степень упитанности или степень упитанности ниже среднего; отмечалась дегидратация средней степени; в начале исследования была проведена пероральная регидратация. В зависимости от возраста и принадлежности к группе участники исследования получали перорально 1–3 мл препарата «Мутафлор» (*EcN*) суспензию (1 мл содержит 10^8 жизнеспособных клеток) или плацебо ежедневно в течение 21 дня. Цель исследования — подтвердить лучший терапевтический эффект (сокращение частоты стула до 3 раз в сутки, водянистого или жидкого по консистенции на протяжении 4 дней).

Результаты. Показатель положительного терапевтического эффекта на 7 день лечения был выше в группе Мутафлор (*EcN*) — 78,7%, чем в группе плацебо, — 59,2%. Значимые отличия наблюдались на 14 день лечения (группа Мутафлор (*EcN*) — 93,3%, группа плацебо — 65,8%, $P=0,0017$) и на 21 день: группа Мутафлор (*EcN*) — 98,7%, группа плацебо — 71,1%, $p<0,001$. Анализ выживаемости по Каплан—Мейеру показал достоверные отличия в 3,3 дня между группами ($p<0,0001$); средняя продолжительность диареи до проявления положительного терапевтического эффекта в группе Мутафлор (*EcN*) составила 2,4, в группе плацебо — 5,7. Мутафлор (*EcN*) был безопасным и хорошо переносился.

Выводы. В условиях исследования Мутафлор (*EcN*) был подходящим лекарственным средством для лечения диареи продолжительностью более 4 дней у детей младшего возраста.

Ключевые слова: диарея, дети грудного и младшего возраста, пробиотик, *Escherichia coli* штамм Nissle 1917, *EcN*.

Накопленный клинический опыт свидетельствует о том, что введение пробиотиков может предотвратить и излечить некоторые формы диареи. Данный факт был продемонстрирован в различных клинических исследованиях с участием пациентов разных возрастных групп, включенных в опубликованные мета-анализы [1–5]. В данных исследованиях были использованы различные пробиотики: лактобактерии, бифидобактерии а также *Saccharomyces boulardii* при таких патологиях, как гастроэнтерит у детей, антибиотикоассоциированная диарея, диарея путешественников. Цель исследования состояла в сокращении длительности и уменьшении выраженности ведущих симптомов заболевания.

Непатогенный штамм *Escherichia coli* штамм Nissle 1917 (*EcN*) используется в Европе в качестве лицензированного пробиотического препарата для лечения хронических воспалительных, инфекционных и функциональных заболеваний кишечника на протяжении почти 90 лет. В 1917 *Escherichia coli* штамм Nissle 1917 был выделен А. Nissle из

фекалий солдата, у которого в годы Первой мировой войны в высокзараженной среде не развивался энтероколит; впоследствии была выявлена способность *Escherichia coli* штамм Nissle 1917 подавлять рост энтеропатогенов [6]. *Escherichia coli* штамм Nissle 1917 был введен в медицинскую практику А. Nissle и изначально предназначался для лечения диареи. С тех пор при применении *Escherichia coli* штамм Nissle 1917 отмечается терапевтический успех в лечении диареи в клинической практике [7]. Открытые исследования, а также исследования, проводившиеся в соответствии с этическими принципами Надлежащей Клинической Практики (GCP), подтверждают эти данные [8–10]. Одно из таких исследований было сфокусировано на лечении острой диареи непосредственно после проявления заболевания [9]. Кроме того, была проведена оценка переносимости, иммуномодулирующего действия, эффективности профилактики колонизаций патогенными микроорганизмами *Escherichia coli* штамм Nissle 1917 у доношенных и недоношенных детей [11–13].

*Опубликовано: *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: 494–499. Address for correspondence: Jobst Henker, MD, Department of Pediatrics, University Hospital Carl-Gustav-Carus, Fetscherstrabe 74, 01307 Dresden, Germany. E-mail: Jobst.Henker@uniklinikum-dresden.de.

В настоящее время *Escherichia coli* штамм Nissle 1917 представлен на рынке в виде препарата «Мутафлор» в форме капсул и суспензии. В данном исследовании препарата Мутафлор (EcN) суспензии принимали участие дети грудного и младшего возраста, страдающие диареей в течение более 4 дней. **Цель** исследования — изучение эффективности терапии, оценка скорости достижения положительного терапевтического эффекта при применении препарата Мутафлор (EcN) по сравнению с плацебо.

Материалы и методы

Дизайн исследования: мультицентровое, проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, трёхфазное. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинской декларацией и Надлежащей Клинической Практикой (GCP). Исследование было одобрено Независимым Этическим Комитетом Федерального Агентства Контроля Качества Препаратов (Россия) и Независимым этическим комитетом государственного предприятия «Центр иммунобиологических препаратов» при Министерстве здравоохранения Украины.

Исследование проводилось в 11 университетских клиниках в г. Москва (Россия), в гг. Киев и Днепропетровск (Украина) в период с февраля по апрель 2005 года. Лечение проводилось амбулаторно. Перед принятием в исследование законные попечители каждого пациента были проинформированы исследователем о природе, значении и возможных последствиях данного исследования и его процедур, об эффективности и побочных эффектах исследуемого препарата. Были получены письменные согласия.

Под наблюдением находился 151 ребенок в возрасте от 1 до 47 месяцев с неспецифической диареей, для которой были характерны следующие характеристики: частота стула более 3 раз в сутки, стул без примеси крови, водянистый и жидкий по консистенции, в течение 4 дней подряд, но не дольше 14 дней. Все пациенты были без признаков каких-либо других органических или инфекционных заболеваний. Были сформированы 2 группы: группа Мутафлор (EcN) — 75 пациентов, и группа плацебо — 76 пациентов (рис. 1). Персонал клиник и участники исследования не были осведомлены о

задании на период исследования. Только независимые статисты и Наблюдательный Комитет по Независимым Данным (НКНД) обладали данными по поводу исследования, но один из них не контактировал с участниками исследования.

Критерии включения в исследование: возраст до 4-х лет, наличие диареи с характерными признаками, указанными выше, умеренная дегидратация (5–10% потери веса) и письменное информированное согласие от законного попечителя каждого пациента.

Критерии исключения: участие в другом клиническом исследовании, приём препарата Мутафлор (EcN) в течение последних 3 месяцев перед включением в исследование, приём пищевых добавок; применение препаратов, содержащих живые микроорганизмы или их метаболические продукты, в течение 7 дней перед включением или во время исследования, приём антибиотиков или других препаратов для лечения текущего эпизода диареи. Кроме того, из протокола были исключены пациенты с дегидратацией тяжелой степени (>10% потери массы тела), пациенты со смещением показателя СО соотношения массы тела к росту ниже -2, выше 2; пациенты, находящиеся на грудном вскармливании; недоношенные дети, а также дети с тяжелыми хроническими заболеваниями кишечника или тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

График рандомизации был создан с использованием метода случайной перестановки блоков (размер блока 4, программное обеспечение SAS, версия 9,1).

Исходные данные. Не наблюдалось значимых отличий между группами сравнения в отношении демографических и других базовых характеристик, таких как пол, возраст, рост, вес и степень упитанности детей (табл. 1). Также не было никаких различий в показателях систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений и температуры тела между группами сравнения в начале исследования. Стандартный микробиологический анализ на основе ПЦР [15] был использован для проверки наличия различных патогенных микроорганизмов (например, норовирусов, аденовирусов, ротавирусов, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella* и патогенных штаммов *E.coli*). Основные характеристики пациентов, принимавших участие в исследовании, приведены в табл. 1.

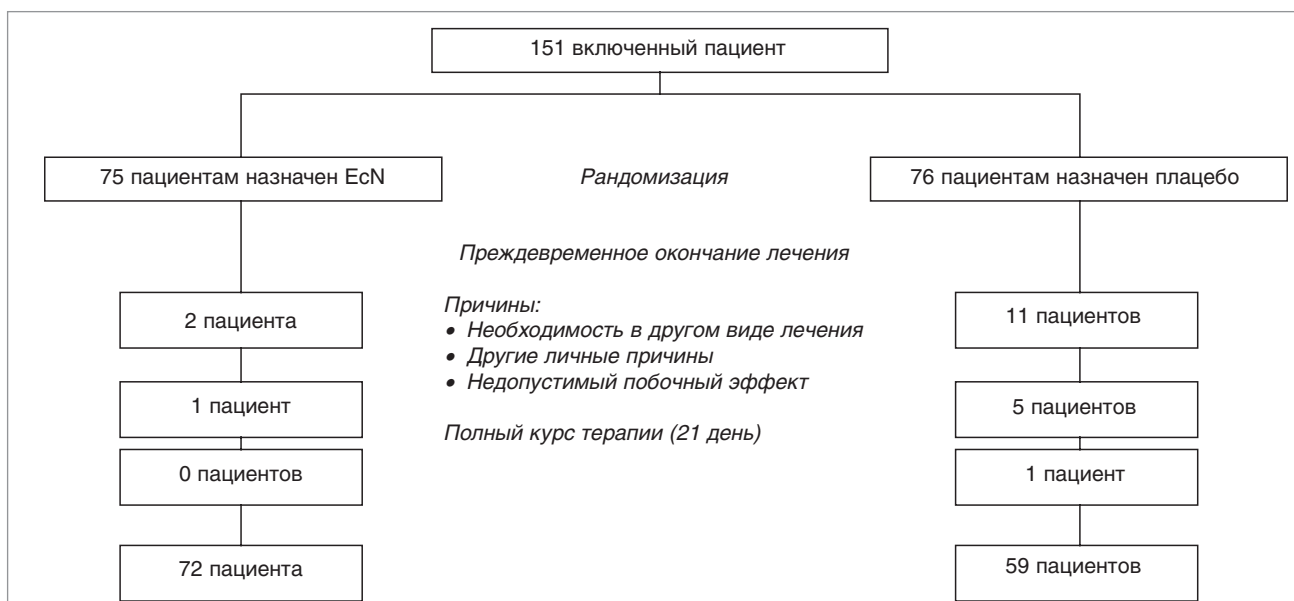


Рис. 1. Состав участников исследования

Таблица 1

Демографические и другие основные характеристики

Основные характеристики	Группа Мутафлор(ЕсN) Среднее ± СО (Мин-Макс) [Среднее]	Группа Плацебо Среднее ± СО (Мин-Макс) [Среднее]
Количество пациентов	75	76
Возраст	26,1 mo (1-47) [26,0]	23,7 mo (1-46) [24,0]
ИМТ		
<P5*	2,7%	3,9%
P5-P95	93,3%	89,5%
>P95	4,0%	6,6%
Артериальное давление		
Систолическое	89,1±11,0 [88,0] мм рт.ст.	89,5±11,9 [87,5] мм рт.ст.
Диастолическое	52,2±9,1 [50,0] мм рт.ст.	53,1±10,5 [51,0] мм рт.ст.
Частота сердечных сокращений	111,5±11,9 [110,0] уд.в мин.	113,1±10,9 [112,0] уд.в мин.
Температура тела	37,5 ± 0,5 [37,4]°C	37,5 ± 0,4 [37,5]°C
Средняя степень упитанности	69,3%	63,2%
Степень упитанности ниже среднего	17,3%	21,1%
Продолжительность диареи	5,8±1,8 [5,0] d	5,8±2,4 [5,0] d
Частота стула	5,1±0,9 [5,0]	5,1±0,9 [5,0]
Дегидратация	Средняя степень дегидратации (5-10% потери массы тела)	
Возможные причины текущего эпизода диареи :		
Предшествующее лечение антибиотиками	1,3%	1,3%
Бактериальная инфекция	20,0%	25,0%
Вирусная инфекция	16,0%	21,1%
Неопределённая инфекция	58,7%	50,0%
Другие причины	4,0%	2,6%

Примечания: * – незначительное нарушение протокола; † – информация о степени упитанности является неполной по причине отсутствия данных. Однако пациенты показателем ИМТ ниже 5-го перцентиля были исключены из протокола исследования.

Исследуемый препарат. Исследуемый препарат Мутафлор представляет собой суспензию для перорального применения, содержащую непатогенный штамм *Escherichia coli* штамм Nissle 1917; (10⁸ жизнеспособных микроорганизмов в 1 мл). В качестве плацебо была использована суспензия, лишённая активного вещества. В зависимости от возраста, суточные дозы исследуемого препарата Мутафлор (ECN) или плацебо составляли:

- дети до 1 года – 1 мл один раз в день;
- дети от 1 до 3 лет – 1 мл два раза в день;
- дети от 3 до 4 лет – 1 мл 3 раза в день

Терапия проводилась в течение 21 дня.

Дизайн исследования. В течение 4 часов до начала лечения каждому пациенту была проведена регидратационная терапия перорально в соответствии с руководством ВОЗ «Лечение диареи» (2001). Все данные относительно питьевого поведения, частоты и консистенции стула, примеси крови и слизи в стуле, боли в животе, эпизодов рвоты вносились родителями в дневник в домашних условиях. При последующих визитах в госпиталь на 3, 5, 7, 10, 14 и 21 дни, эти данные проверялись и, дополненные новыми показателями (например, масса тела, температура тела, общее состояние здоровья), переносились исследователями в электронную версию истории болезни.

Пустые упаковки препаратов возвращались в центры для проверки комплаентности пациентов. Как нарушение протокола рассматривались случаи, когда пациент принимал менее 45% общей дозировки препарата. При контрольных визитах регистрировалось наличие побочных эффектов. Все процедуры, относящиеся к исследованию, строго следовали указаниям текущей международной конференции по гармонизации в соответствии с этическими принципами GCP.

Оценка. Первичная переменная эффективности: положительный терапевтический эффект, определяемый как снижение частоты стула до 3-х раз в сутки, водянистого

или жидкого по консистенции, в течение 4-х дней подряд. Первичная конечная точка – коэффициент достижения положительного терапевтического эффекта. Вторичные конечные точки: продолжительность диареи до проявления положительного терапевтического эффекта, положительная динамика клинических симптомов (частота, характеристика стула, наличие боли в животе, рвота, температура тела), общее состояние здоровья («очень хорошо», «хорошо», «удовлетворительно» или «неудовлетворительно»), появление побочных эффектов, переносимость исследуемого препарата («очень хорошо», «хорошо», «удовлетворительно» или «неудовлетворительно»).

Статистический анализ. Исследование проводилось в соответствии с 3-этапным групповым последовательным исследовательским дизайном (метод О'Брайена Флеминга) с возможной адаптацией [16] размера выборки после запланированных промежуточных анализов (первый и второй промежуточный анализ – оценка терапии 50 и 100 пациентов, соответственно, окончательный анализ – 150 пациентов). 2 первичные переменные эффективности – коэффициенты достижения положительного терапевтического эффекта на 7 и 14 дни лечения, соответственно. Для того, чтобы оценить преимущество применения препарата Мутафлор (ЕсN) по сравнению с плацебо, сравнивалось наступление положительного терапевтического эффекта на 7 и 14 дни лечения (общая доля ошибки типа I – $\alpha=0,025$, односторонний тест). В связи с исследованием двух первичных переменных эффективности, условная доля ошибки типа I для каждой переменной была равна 0,0125 (односторонний тест).

Статистическое сравнение коэффициента достижения положительного терапевтического эффекта при применении препарата Мутафлор (ECN) в сравнении с плацебо на 7 день терапии, так же, как и на 14 день, проводили с использованием 2-выборочного теста χ^2 при предварительном и окончательном анализе (противоположный

нормальный метод для объединения значений Р этапов). Далее был проведен последующий исследовательский анализ. Коэффициенты достижения терапевтического эффекта на 21 день лечения были подсчитаны и сравнены между группами лечения посредством 2-выборочного теста χ^2 для коэффициентов (односторонний). Кроме того, был выполнен анализ времени проявления терапевтического эффекта (метод Каплана—Мейера). Исследовательское сравнение кривых времени проявления терапевтического эффекта выполнялось с использованием логрангового теста (односторонний тест). Данные, полученные после всех расчетов, были включены в таблицу с описательными статистиками. Первичный анализ осуществлялся на основании полного набора данных (основывался на принципе ИТТ), включая всех рандомизированных пациентов, кто принимал, по крайней мере, одну дозу исследуемого препарата. В анализе по протоколу (ПП) исключались пациенты, существенно нарушающие протокол. Совокупность анализов была обозначена в слепом обзоре данных.

Размер выборки оценивался перспективно следующим образом: допускалась проявление положительного терапевтического эффекта при применении препарата Мутафлор (EcN) — 45% и 50% на 7 и 14 дни лечения соответственно, и допускалось 25% отличие по сравнению с группой плацебо для обеих конечных точек; предполагалось, что статистическая мощность исследовательской процедуры должна быть не менее 80%, если каждая из 3 стадий исследования состояла из 25 пациентов на группу лечения ($\alpha=0,0125$ односторонний тест, предварительный анализ после 1/3 и 2/3 от запланированного числа пациентов). Независимый комитет по мониторингу данных (НКМД) был ответственным за обзор открытых результатов предварительных анализов и за обеспечение рекомендаций для продолжения исследования с предварительно запланированной или переоценённой выборкой исследования, либо за окончание исследования. НКМД действовала на основании письменного устава, который включал чётко определённые конкретные стандартные операционные процедуры. Осуществлялись два предварительных анализа. Не требовалось адаптации для объёма выборки. НКМД рекомендовал продолжать исследование до тех пор, пока не будет достигнут предварительно запланированный объём выборки в 150 пациентов.

Результаты

Анализ эффективности осуществлялся на основании наборов данных ИТТ (к-во=151) ПП (к-во=149). Так как ИТТ и ПП анализ были практически идентичными (2 пациента, принимавших плацебо, были исключены из ПП анализа по причине продолжительности диареи 3 и 19 дней, соответственно), все представленные результаты относятся к ИТТ набору данных.

В ходе исследования на 21 день лечения и наблюдения из 151 ребёнка, принимающего участие в исследовании, положительный терапевтический эффект был зафиксирован у 84,8% детей. Количество детей, у которых положительный терапевтический эффект отмечался на 7 день лечения, было выше в группе Мутафлор (EcN) — 59 (78,7%) пациентов, чем в группе плацебо — 45 (59,2%) пациентов ($p=0,0758$). Значимые отличия наблюдались на 14 день лечения: в группе Мутафлор (EcN): положительный терапевтический эффект наблюдался у 70 пациентов (93,3%), в то время как в группе плацебо у 50 (65,8%) пациентов, ($p=0,0017$; 97,5% ДИ: 0,05–0,38); на 21 день лечения — в группе Мутафлор (EcN) — у 74 (98,7%) пациентов, в группе плацебо — у 54 (71,1%) пациентов ($p<0,001$).

Анализ выживаемости по Каплан—Мейеру показал значимые отличия между группами — 3,3 дня ($p<0,0001$); среднее время до проявления положительного терапевтического эффекта в группе Мутафлор (EcN) составило 2,4 дня (95% ДИ: 1,53–3,99), в группе плацебо — 5,7 дня (95% ДИ: 3,79–7,24) (рис. 2).

В конце исследования эффективность лечения в группе Мутафлор (EcN) была выше, чем в группе плацебо. Снижение частоты стула отмечалось в двух группах исследования (группа Мутафлор (EcN) — $3,9\pm 1,1$ раза в сутки, группа плацебо — $3,7\pm 1,2$ раза в сутки), однако положительный терапевтический эффект (снижение частоты стула до 3 раз в день) отмечался в группе Мутафлор (EcN) на 5 день, тогда как в группе плацебо — на 7 день.

Ни у одного из пациентов не обнаруживалась примесь крови в стуле. Количество пациентов с примесью слизи в стуле, болями в животе или судорогами постепенно снижалось в течение исследования (табл. 2). В обеих группах только у нескольких пациентов отмечалась рвота в начале исследования. Температура тела снижалась идентично в обеих группах лечения (группа Мутафлор (EcN) — $0,4\pm 0,4^\circ\text{C}$; группа плацебо — $0,3\pm 0,4^\circ\text{C}$). В ходе исследования в обеих группах масса тела пациентов увеличивалась, а степень дегидратации — уменьшалась. Прибавка массы тела была выше в группе Мутафлор (EcN) ($0,7\pm 0,4$ кг), чем в группе плацебо ($0,5\pm 0,4$ кг), в конце исследования количество пациентов с дегидратацией средней степени было меньше в группе Мутафлор (EcN) — 1 пациент, что составило 1,3%, по сравнению с группой плацебо — 11 (14,5%) пациентов. В группе Мутафлор (EcN) значительно улучшилось общее состояние здоровья пациентов. В начале исследования в 97% случаев в группе Мутафлор (EcN) общее состояние здоровья пациентов оценивалось как «удовлетворительное», в ходе исследования эта оценка улучшилась до показателя «хорошее» или «очень хорошее». В группе плацебо данный показатель составил 62,3%.

Побочные эффекты отмечались в группе Мутафлор (EcN) у 3-х пациентов (4,0%), в группе плацебо — у 4-х пациентов (5,3%). У пациентов в группе Мутафлор (EcN) были выявлены травмы внутренних органов, травматические гематомы, гиперчувствительность; в группе плацебо — грипп, рвота, боли в животе, кашель, ринорея, дерматит, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит).

Ни один из побочных эффектов не расценивался как серьёзный, однако некоторые из них могли быть связаны с назначаемой терапией. В группе Мутафлора (EcN) — гиперчувствительность; в группе плацебо — рвота, боли в животе, дерматит. Данные побочные эффекты определялись и в конце исследования. Другие побочные эффекты в конце исследования не определялись. Один пациент

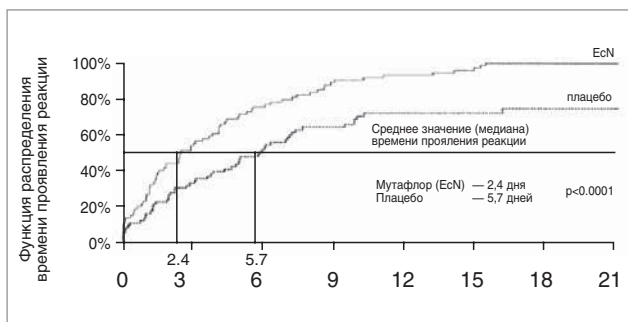


Рис. 2. Время проявления положительного терапевтического эффекта — метод Каплана—Мейера (ИТТ)

Таблица 2

Динамика клинических проявлений диареи на фоне лечения

Симптом	Группа Мутафлор (EcN)				Группа плацебо			
	Начало исследования		Конец исследования		Начало исследования		Конец исследования	
Примесь крови в стуле	–	–	–	–	–	–	–	–
Слизь в стуле	19/75	25,3%	0/19	0,0%	28/76	36,8%	3/28	10,7%
Боль в животе	22/75	29,3%	1/22	4,5%	21/76	27,6%	4/21	19,0%
Судороги	18/75	24,0%	1/18	5,6%	15/76	19,7%	3/15	20,0%

в группе плацебо был исключён из исследования в связи с гриппом.

Мутафлор (EcN) был признан безопасным и хорошо переносимым. Не было существенных отличий в оценках исследователей и родителей (рис. 3).

Обсуждение

Для взрослых характерен высокий процент самоизлечения диареи, поэтому антидиарейная терапия актуальна не во всех случаях. Для детей грудного и младшего возраста раннее лечение является важным для улучшения качества жизни (как для детей, так и для их родителей) и даже может спасти жизни. Цель настоящего мультицентрового, проспективного, рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого трёхфазного исследования состояла в оценке терапевтической эффективности применения препарата Мутафлор (*E. coli* штамм Nissle 1917) — суспензии для лечения диареи продолжительностью более 4-х дней у детей грудного и младшего возраста. Применение препарата Мутафлор (EcN) имело преимущества по сравнению с плацебо уже на 14 и 21 день лечения. В исследовании были включены пациенты с продолжительностью диареи более 4-х дней для исключения случаев возможного самоизлечения заболевания. В течение первых 3-х дней лечения наблюдалось отличие во времени проявления положительного терапевтического эффекта. При применении препарата Мутафлор (EcN) была отмечена положительная динамика в течении заболевания, достигнуто

сокращение продолжительности диареи на 3,3 дня по сравнению с плацебо, что являлось статистически значимым и клинически соответствующим. На сегодня диарея продолжительностью более 4 дней не была тщательно изучена в клинических исследованиях. Для пациента, не получающего лечение, существует риск хронизации заболевания. После полного курса терапии (21 день) при применении препарата Мутафлор (EcN) у 74 пациентов был отмечен положительный терапевтический эффект, в то время как в группе плацебо диарея еще продолжалась у почти одной трети пациентов. Применение препарата Мутафлор (EcN), возможно, позволит предотвратить хронизацию заболевания.

Эффективность применения суспензии Мутафлор (EcN) при лечении диареи была подтверждена также в мультицентровом проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом трёхфазном исследовании [9]. В данном исследовании у детей с острой диареей положительный терапевтический результат применения препарата Мутафлор (EcN) был отмечен в среднем на 2,5 день лечения, плацебо — в среднем на 4,8 день. Разница начала наступления положительного терапевтического эффекта при применении препарата Мутафлор (EcN) по сравнению с плацебо составила 2,3 дня (p=0,0007, метод Каплан–Мейера). В ходе исследования при применении препарата Мутафлор (EcN) острая диарея купировалась в 94,5% случаев. Доля пациентов, у которых было отмечено улучшение, в группе Мутафлор (EcN) превосходила группу плацебо (67%, p=0,0003) На основании последних данных о применении различных пробиотиков при острой диарее была установлена ограниченная эффективность большинства исследуемых штаммов [17]. В отношении сокращения продолжительности диареи ни один из этих пробиотиков не достиг показателя в два дня.

Данные, полученные в настоящем исследовании, подтверждают опыт других исследователей, использующих различные пробиотики для лечения гастроэнтерита. В этой области было опубликовано значительное количество клинических исследований (например, с использованием лактобактерий, бифидобактерий и *Saccharomyces boulardii* [1–5]). Большинство продемонстрировало улучшение клинической картины и сокращение продолжительности диареи на 0,5–1,5 дня. Тем не менее, невозможно сравнивать эффективность результатов различных клинических исследований из-за различий в демографических параметрах, исходной степени упитанности детей и длительности заболевания до начала исследования.

Оценка состояния здоровья исследователями и родителями в определенной степени является субъективной, а также трудно определить степень выраженности боли и колик в животе у детей младшего возраста, тем не менее, данные характеристики оценивались в качестве вторичных конечных точек и помогали лучше понять полную клиническую картину заболевания и его течение. Данные показатели подчеркивают значение первичных выводов.

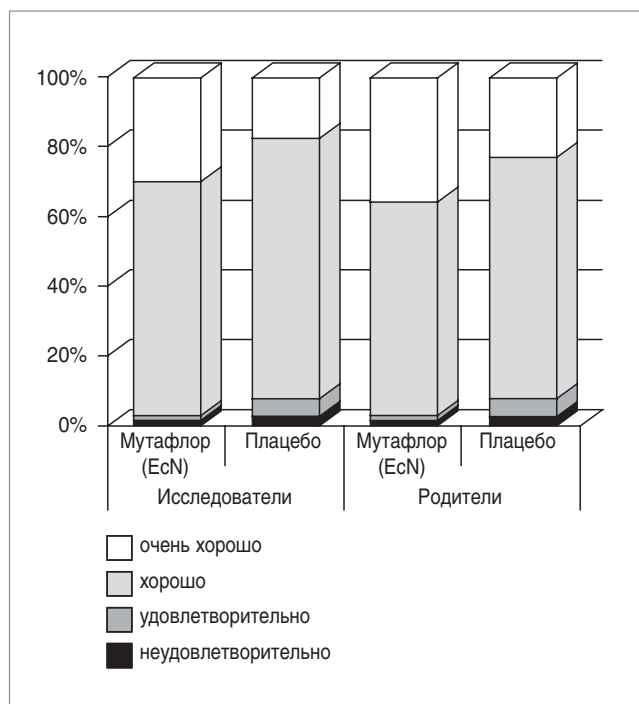


Рис. 3.

То же относится к оценке переносимости лечения. Определение дозировки препарата Мутафлор (EcN) используемой в данном исследовании, основывалось на рекомендациях производителя [9,11–13].

E. coli Nissle штамм 1917 (Мутафлор) является одним из штаммов, получившим наилучшую характеристику среди пробиотических препаратов. Описаны различные штаммоспецифические характеристики (нп. 6 систем, захватывающих железо), секреция 2 микроцинов, образование биопленок при различных условиях и уникальная структура липополисахаридов [18–21]. Мутафлор (EcN) стабилизирует слизистый барьер толстого кишечника, обладает способно-

стью ингибировать инвазию энтероинвазивных патогенов в слизистую оболочку толстой кишки [22]. Было доказано, что Мутафлор (EcN) оказывает иммуномодулирующее действие (нп, путем стимуляции секреции IgA лимфоцитами) [13] и индуцирует человеческий β -дефензин-2 в энтероцитах [23]. В недавних исследованиях было продемонстрировано, что применение препарата Мутафлор (EcN) предотвратило острую секреторную диарею при моделировании кишечной инфекции у свиней [24]. Считаем разумным дальнейшее исследование антагонистической активности *Escherichia coli* штамм Nissle 1917 (Мутафлор) против различных патогенных микробов *in vivo*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2006;149:367–372.
2. McFarland LV, Elmer GW, McFarland M. Meta-analysis of probiotics for the prevention and treatment of acute pediatric diarrhea. *Int J Probiotics Prebiotics*. 2006;1:63–76.
3. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomized, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:374–382.
4. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:S17–S25.
5. van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, et al. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2002;109:678–684.
6. Nissle A. Weiteres über Grundlagen und Praxis der Mutaflorbehandlung. [More on the basic science and practice of Mutaflor treatment.] *Dtsch Med Wochenschr*. 1925;44:1809–1813.
7. Krammer HJ, Kamper H, von Bunau R, et al. Probiotic drug therapy with *Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN): results of a prospective study of the records of 3807 patients. *Z Gastroenterol*. 2006;44:651–656.
8. Rohrenbach J, Matthess A, Maier R, et al. *Escherichia coli* Stamm Nissle 1917 (EcN) bei Kindern: Ergebnisse einer prospektiven Datenerhebung mit 668 Patienten. [*Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN) in children: results of a prospective survey in 668 patients.] *Kinder Jugendarzt*. 2007;3:164–167.
9. Henker J, Blokhin BM, Bolbot YK, et al. The probiotic *E. coli* Nissle 1917 stops acute diarrhoea in infants and toddlers. *Eur J Pediatr*. 2007;166:311–318.
10. Tromm A, Niewerth U, Khoury M, et al. The probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN) for the treatment of collagenous colitis: first results of an open-label trial. *Z Gastroenterol*. 2004;42:365–369.
11. Lodinova-Zadnikova R, Tlaskalova-Hogenova H, Sonnenborn U. Local and serum antibody response in fullterm and premature infants after artificial colonization of the intestine with *E. coli* strain Nissle 1917 (Mutaflor®). *Pediatr Allergy Immunol*. 1992;3:43–48.
12. Lodinova-Zadnikova R, Sonnenborn U. Effect of preventive administration of a nonpathogenic *Escherichia coli* strain on the colonization of the intestine with microbial pathogens in newborn infants. *Biol Neonate*. 1997;71:224–232.
13. Cukrowska B, Lodinova-Zadnikova R, Enders C, et al. Specific proliferative and antibody response of premature infants to intestinal colonization with nonpathogenic probiotic *E. coli* strain Nissle 1917. *Scand J Immunol*. 2002;55:204–209.
14. Pirlich M, Schwenk A, Muller MJ. DGEM guidelines enteral nutrition: nutritional status. *Aktuel Ernaehr Med*. 2003;28(Suppl 1):S10–S25.
15. Woodford N, Johnson AP. *Methods in molecular medicine. Molecular Bacteriology: Protocols and Clinical Applications*. 15th ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
16. Lehmacher W, Wassmer G. Adaptive sample size calculations in group sequential trials. *Biometrics*. 1999;55:1286–1290.
17. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ*. 2007;335:340.
18. Blum G, Marre R, Hacker J. Properties of *Escherichia coli* strains of serotype O6. *Infection*. 1995;23:234–236.
19. Blum-Oehler G, Oswald S, Eiteljorge K, et al. Development of strain-specific PCR reactions for the detection of the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 in fecal samples. *Res Microbiol*. 2003;154:59–66.
20. Grozdanov L, Zahringer U, Blum-Oehler G, et al. A single nucleotide exchange in the *wzy* gene is responsible for the semirough O6 lipopolysaccharide phenotype and serum sensitivity of *Escherichia coli* strain Nissle 1917. *J Bacteriol*. 2002;184:5912–5925.
21. Grozdanov L, Raasch C, Schulze J, et al. Analysis of the genome structure of the nonpathogenic probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917. *J Bacteriol*. 2004;186:5432–5441.
22. Altenhoefer A, Oswald S, Sonnenborn U, et al. The probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 interferes with invasion of human intestinal epithelial cells by different enteroinvasive bacterial pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;40:223–229.
23. Wehkamp J, Harder J, Wehkamp K, et al. NF- κ B- and AP-1-mediated induction of human beta defensin-2 in intestinal epithelial cells by *Escherichia coli* Nissle 1917: a novel effect of a probiotic bacterium. *Infect Immun*. 2004;72:5750–5758.
24. Schroeder B, Duncker S, Barth S, et al. Preventive effects of the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 on acute secretory diarrhea in a pig model of intestinal infection. *Dig Dis Sei*. 2006;51:724–731

Мутафлор®

Суспензия

Escherichia coli штамма NISSLE 1917

Детям с 1-го
дня жизни

Природное восстановление микрофлоры кишечника

Доказанная
эффективность

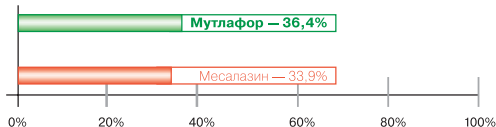


Р.С. UA/10280/02/01 от 17.03.2010 № 235



Доказана равнозначность Мутафлора и Месалазина для достижения ремиссии при НЯК

Частота рецидивов после 12 месячной терапии

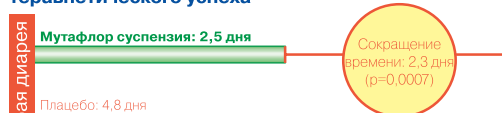


- Henker J et al. Поддерживающая терапия Няк у детей и подростков при применении E.coli штамм Nissle 1917. Medi-mond, 2004: 523-527
- Kruis W et al. Поддержание ремиссии при НЯК с применением пробиотика Escherichia coli штамм Nissle 1917 так же эффективно как стандарта месалазина Gut 2004, 53: 1617-1623
- Rembacken BJ et al. Непатогенная Escherichia coli в сравнении с месалазином при терапии НЯК: рандомизированное исследование Lancet 1999;354:365-639
- Kruis W et al. Двойное-слепое сравнительное исследование орального применения Escherichia coli и месалазина для поддержания ремиссии при НЯК. Aliment Pharma-col ther 1997; 11: 853-588

Результаты мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований

Продолжительность лечения до достижения
терапевтического успеха

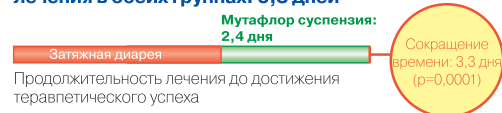
N=113



- Сокращение длительности проявлений острой диареи на 2,3 дня.
- Нормализация консистенции стула (78%) в отличие от плацебо-группы (41%)
- 94,5 % случаев успешной терапии.

Средняя продолжительность до начала
лечения в обеих группах: 5,8 дней

N=151



- Сокращение длительности проявлений затяжной диареи на 3,3 дня.
- Нормализация консистенции стула (96%) по сравнению с плацебо-группой (59%).
- 99% случаев успешной терапии

Инструкция приведена в сокращенном варианте.

Р.С. № UA/10280/02/01 от 17.03.2010 № 235

Мутафлор. Состав: действующее вещество (биомасса) *; Escherichia coli штамм NISSLE 1917; 1 мл суспензии содержит бактериальную культуру Escherichia coli штамм Nissle 1917 10⁸ КОЕ;

Показания:

- Профилактика патологических колонизаций в кишечнике новорожденных (недоношенных и зрелых);
- Повышение иммунитета новорожденных (недоношенных и зрелых);
- диарея у детей грудного и дошкольного возраста, в том числе при кормлении через зонд.

Способ применения и дозы.

Перед применением взболтать! Суспензию можно накапать непосредственно в рот из ампулы, детям грудного возраста — перед приемом, детям дошкольного возраста — после приема пищи. Суспензию можно также вводить через назогастральный зонд. Профилактика колонизации: недоношенные и зрелые новорожденные — 1 мл в день на протяжении как минимум 5 дней.

Повышение иммунитета новорожденных: первая неделя жизни — 1 раз в день по 1 мл; 2-3 неделя — 3 раза в неделю по 1 мл в день.

Диарея: дети грудного и дошкольного возраста — по 1 мл в день на протяжении 1-3 дней. При острой диарее — по 1 мл в день на протяжении 5 дней; при затяжной диарее — по 1 мл в день до 15 дней.

Диарея при кормлении через зонд: дети грудного и дошкольного возраста — 1 раз в день по 1-5 мл, до 5 дней в зависимости от периодов диареи. После достижения положительных результатов лечения следует продолжать еще несколько дней.

Условия хранения.

Хранить при температуре 2-8 °C. Производитель Ардейфарм ГмбХ, Германия. Информация для специалистов здравоохранения. Для размещения в специализированных изданиях, для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

1.«The probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917 (Ecn) stops acute diarrhoea in infants and toddlers» Henker J, Laass M, Blokhin BM, Bolbot YK, Maydannik VG. Eur J Pediatr 2007 Apr;166 (4):311-8.
2.«Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 versus placebo for treating diarrhea of greater than 4 days duration in infants and toddlers» Henker J, Laass M, Blokhin BM, Bolbot YK, Maydannik VG. Pediatr Infect Dis J 2008 Jun 27(6):494-9

За дополнительной
информацией обращайтесь:
«Би-фарма» т/ф.: (044)501-69-79
e-mail: info@b-pharma.com.ua

ПРОБИОТИК ESCHERICHIA COLI ШТАММ NISSLE 1917 У ПОРІВНЯННІ З ПЛАЦЕБО ПРИ ЛІКУВАННІ ДІАРЕЇ ТРИВАЛІСТЮ ПОНАД 4 ДНІВ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО І МОЛОДШОГО ВІКУ

Jobst Henker, MD Martin W. Laass, MD Boris M. Blokhin, MD, Vitaliy G. Maydannik, MD, Yuriy K. Bolbot, MD, Martina Elze, PhD, Corinna Wolff, MSc, Armin Schreiner, MSc, Jurgen Schulze, PhD

Department of Pediatrics, University Carl—Gustav—Carus, Dresden, Germany;
 Outpatient Pediatrics, Russian State Medical University Akademika, Moscow, Russia
 City Pediatric Clinical Hospital No. 6, National Medical University O. O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine
 Dnepropetrovsk State Medical Academy, Dnepropetrovsk, Ukraine
 Clin Research, Institute for Monitoring, Data Management, Biometrics and Medical Writing, Cologne, Germany
 TIArdeypharm, Herdecke, Germany

Коротка інформація. Введення пробіотиків може запобігати або лікувати деякі форми діареї. Ефективність терапії при застосуванні пробіотика *Escherichia coli* штаму Nissle 1917 (EcN) у дітей грудного і молодшого віку з тривалістю діареї понад 4 дні оцінювалася у мультицентровому рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому клінічному дослідженні.

Методи. У дослідженні взяла участь 151 дитина віком 1–47 місяців з неспецифічною діареєю. Діти були рандомізовані у дві групи: група Мутафлор (EcN) — n=75, група плацебо — n=76. У дослідження допускались діти з наступними характеристиками: частота випорожнень понад 3 рази на добу, випорожнення рідкої консистенції протягом понад 4 дні, але не більше 14 днів. Усі діти мали середній або нижчий за середній ступінь вгодованості; спостерігалася дегідратація середнього ступеня; на початку дослідження проводилася пероральна регідратація. Залежно від віку та приналежності до групи учасники дослідження отримували перорально 1–3 мл препарату «Мутафлор» (EcN) суспензію (1 мл містить 10⁸ життєздатних клітин) або плацебо щодня протягом 21 дня. Мета дослідження — підтвердити кращий терапевтичний ефект (скорочення частоти випорожнень до 3 разів на добу, водянистою чи рідкої консистенції протягом 4 днів).

Результати. Показник позитивного терапевтичного ефекту на 7 день лікування був вищим в групі Мутафлора (EcN) — 78,7%, ніж в групі плацебо, — 59,2%. Значущі відмінності спостерігалися на 14 день лікування (група Мутафлор (EcN) — 93,3%, група плацебо — 65,8%, p=0,0017) і на 21 день: група Мутафлор (EcN) — 98,7%, група плацебо — 71,1%, p<0,001. Аналіз виживаності за Каплан—Мейером показав достовірні відмінності у 3,3 дня між групами (p<0,0001); середня тривалість діареї до появи позитивного терапевтичного ефекту в групі Мутафлора (EcN) склала 2,4, в групі плацебо — 5,7. Мутафлор (EcN) був безпечним і добре сприймався.

Висновки. В умовах дослідження Мутафлор (EcN) підходив для лікування діареї тривалістю понад 4 дні у дітей молодшого віку.

Ключові слова: діарея, діти грудного і молодшого віку, пробіотик, *Escherichia coli* штаму Nissle 1917, EcN.

PROBIOTIC ESCHERICHIA COLI NISSLE 1917 VERSUS PLACEBO FOR TREATING DIARRHEA OF GREATER THAN 4 DAYS DURATION IN INFANTS AND TODDLERS

Henker, Jobst MD; Laass, Martin W. MD; Blokhin, Boris M. MD; Maydannik, Vitaliy G. MD; Bolbot, Yuriy K. MD; Elze, Martina PhD; Wolff, Corinna MSc; Schreiner, Armin MSc; Schulze, Jurgen PhD

Department of Pediatrics, University Carl—Gustav—Carus, Dresden, Germany;
 Outpatient Pediatrics, Russian State Medical University Akademika, Moscow, Russia
 City Pediatric Clinical Hospital No. 6, National Medical University O. O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine
 Dnepropetrovsk State Medical Academy, Dnepropetrovsk, Ukraine
 Clin Research, Institute for Monitoring, Data Management, Biometrics and Medical Writing, Cologne, Germany
 TIArdeypharm, Herdecke, Germany

Background: Administering probiotics can prevent or cure some forms of diarrhea. The efficacy of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) in infants and toddlers with diarrhea >4 days was tested by a double-blind trial.

Methods: One hundred fifty-one children aged 1–47 months with nonspecific diarrhea were randomized to receive either EcN suspension (N=75) or placebo (N=76). Diarrhea had to meet the following definition: >3 watery or loose nonbloody stools in 24 hours of a diarrheal episode persisting for >4 consecutive days but < or =14 days. All children were well nourished or only moderately malnourished, mildly dehydrated, and received oral rehydration at study commencement. They were treated orally with 1–3 mL EcN suspension (1 mL contains 10 viable cells) or placebo daily for 21 days. Primary objective was to confirm a better response rate (reduction of daily stool frequency to < or =3 watery or loose stools over > or =4 days) with EcN.

Results: The 7-day response was higher for the EcN group than placebo (EcN 78.7%, placebo 59.2%). Significant differences were observed on days 14 (EcN 93.3%, placebo 65.8%, P=0.0017) and 21 (EcN 98.7%, placebo 71.1%, P<0.001). Kaplan-Meier survival analysis resulted in a significant difference of 3.3 days between the groups (P<0.0001); median time to response for EcN was 2.4 and 5.7 for placebo. EcN was safe and well tolerated.

Conclusions: In the conditions of this trial EcN was a suitable remedy for diarrhea >4 days in young children.

Key word: diarrhea, infants and toddlers, probiotic, *Escherichia coli* Nissle 1917, EcN.

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ЭНТЕРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

В.В. Корнева

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Резюме. В статье рассмотрены современные методы лечения железодефицитной анемии у детей различных возрастных групп. Проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности ферротерапии, а именно ионных железосодержащих препаратов (солевых соединений железа) и неионных соединений, к которым относятся препараты гидроксидполимальтозат комплекса трехвалентного железа, в частности препарата «Мальтофер». Показаны результаты изучения эффективности и безопасности применения препарата «Мальтофер» в педиатрической практике.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, дети, Мальтофер.

Железодефицитные состояния (ЖДС) — это медико-социальная проблема, которая касается не только детей и подростков, но и женщин репродуктивного возраста, многих пациентов терапевтического профиля. Эксперты ВОЗ полагают, что примерно 2 млрд. человек во всем мире страдают от наиболее очевидного результата дефицита железа в организме — железодефицитной анемии [16, 20].

В развитии дефицита железа в организме есть стадийность.

Стадии дефицита железа:

1. Предлатентный дефицит железа.
2. Латентный дефицит железа (ЛДЖ).
3. Железодефицитная анемия (ЖДА).

Стадия предлатентного дефицита железа характеризуется истощением тканевых запасов железа; показатели крови в норме, повышение параметров абсорбции железа в кишечнике (по данным радиологического обследования); клинических проявлений нет.

Для стадии ЛДЖ характерно уменьшение транспортного пула и уровня железа в тканях и костном мозге, при нормальном насыщении трансферрина железом. Показатели периферической крови изменены мало; клиническая картина обусловлена трофическими нарушениями и проявлениями сидеропенического синдрома.

ЖДА — верхушка «айсберга» железодефицитного состояния, которая характеризуется существенными изменениями параметров железа в крови, гипохромной, микроцитарной анемией; снижением, вплоть до отсутствия, депо железа и снижением насыщения трансферрина железом.

Согласно рекомендациям Рабочей группы по анемиям ВОЗ и ЮНЕСКО, анемия у детей первого месяца жизни диагностируется при уровне концентрации гемоглобина в венозной крови ниже 115 г/л, до шестилетнего возраста — ниже 110 г/л, у детей старше шести лет — ниже 120 г/л. [16]. Однако в настоящее время неонатологи и педиатры к диагностике анемии у детей первых месяцев жизни подходят более дифференцированно. Так, у ребенка первой недели жизни анемия диагностируется при уровне гемоглобина ниже 140 г/л; у новорожденного третьей недели жизни — при уровне гемоглобина менее 120 г/л. У здорового доношенного ребенка в возрасте 8–12 недель гемоглобин в пределах 90–110 г/л расценивается как физиологическое переходное состояние, не требующее медикаментозной или диетической коррекции. Однако такие дети подлежат как клиническому, так и гематологическому контролю [3]. Необходимо учитывать, что в венозной крови уровень гемоглобина ниже, чем в капиллярной, на 10–20%.

Критерии степеней тяжести ЖДА:

- I степень (легкая) — снижение гемоглобина до 90 г/л, эритроцитов — до 3×10^{12} ;
- II степень (среднетяжелая) — снижение гемоглобина до 70 г/л, эритроцитов — до $2,5 \times 10^{12}$;
- III степень (тяжелая) — снижение гемоглобина ниже 70 г/л, эритроцитов — меньше $2,5 \times 10^{12}$;
- IV степень (сверхтяжелая) — снижение гемоглобина до 50 г/л и ниже [8].

Успех в лечении ЖДА и качество жизни пациентов зависят от правильно построенной тактики лечения этого состояния. Терапия ЖДА и ЖДС у детей различных возрастных групп должна быть комплексной и базироваться на четырех принципах: нормализация режима и питания ребенка; возможная коррекция причины железодефицита; назначение препаратов железа, в том числе поддерживающая терапия; в дальнейшем протоколно регламентированное проведение профилактики [2,8].

Важнейшим фактором коррекции железодефицита является сбалансированное питание, и в первую очередь — грудное вскармливание. Грудное молоко не только содержит железо в высокобиодоступной форме, но и повышает абсорбцию железа из других продуктов, употребляемых одновременно с ним. Однако интенсивные обменные процессы у грудных детей приводят к тому, что к 5–6-му месяцу жизни антенатальные запасы железа истощаются даже у детей с благополучным перинатальным анамнезом. Это происходит у малышей, которые вскармливаются грудным молоком, а также при вскармливании адаптированными молочными смесями, обогащенными железом.

Для малышей очень важно своевременное введение прикорма, введение в рацион мяса, особенно телятины, гречневой и овсяной круп, фруктовых и овощных пюре, кисломолочных продуктов, отваров шиповника и сухофруктов. В более старшем возрасте в рационе ребенка и подростка, кроме вышеуказанных продуктов, должны быть мясные субпродукты, богатые железом, — свиная печень, говяжий язык, твердые сорта сыра, яичный желток, бобы, кунжут, морская капуста, рыба, грецкий орех, яблоки, морковь, персики, шпинат и др.

Следует помнить, что аскорбиновая, лимонная, янтарная и яблочная кислоты, фруктоза, сорбит и ряд других компонентов усиливают всасывание железа. Абсорбцию железа тормозят фитаты, фосфаты, танин, кальций, этилендиаминтетрауксусная кислота, используемая в качестве консерванта, антацидные препараты, тетрациклины.

Для этих пациентов необходимы длительные прогулки на свежем воздухе, нормализация сна, благоприятный

Этапы ферротерапии железодефицитной анемии детей

Этап	Цель	Продолжительность
Устранение анемии	Восстановление нормальной концентрации гемоглобина	Не менее 1,5–2 месяцев
Терапия насыщения	Восстановление запасов железа в организме	Не менее 3–6 месяцев
Поддерживающая терапия	Сохранение нормального уровня всех фондов железа	При кровотечениях из ЖКТ ФТ на протяжении 7–10 дней, при необходимости курсы ФТ ежемесячно. У девочек-подростков с гиперполименореей – ФТ не менее 7 дней после каждой менструации

психологический климат, профилактика острых респираторных вирусных инфекций, ограничение повышенной физической нагрузки [1,2,11,21].

Терапия ЖДА препаратами железа является очень важным этапом лечения. Согласно приказу МЗ Украины от 10.01.2005 г. №5 «Протокол лечения железодефицитной анемии у детей», назначение препаратов железа при уровне гемоглобина 100 г/л и выше не показано [8]. Однако в этом правиле есть исключения. Так, новорожденным, рожденным с малой массой, необходима ферротерапия (ФТ) с целью ликвидации ЖДС. В таких случаях рационально дополнительное назначение препаратов железа детям, рожденным с малой массой (расчет в зависимости от веса при рождении): 1,5–2,0 кг – 2 мг/кг/день; 1,0–1,5 кг – 3 мг/кг/день; <1,0 кг – 4 мг/кг/день. Длительность ФТ индивидуальная, но желательно 6–12 мес. Целесообразно ФТ сочетать с приемом внутрь витаминов С, В¹, В⁶, В¹², фолиевой кислоты, препаратов магния, цинка и других витаминно-минеральных комплексов, в состав которых входят небольшие дозы элементарного железа.

Поскольку у 50–100% недоношенных детей развивается анемия, этой группе пациентов с первых месяцев жизни детские гематологи с лечебной и профилактической целью назначают эритропоэтин подкожно – 250 ед/кг/сутки трижды в неделю на протяжении 2–4 недель. Эту терапию сочетают с назначением витамина Е (10–20 мг/кг/сутки) и фолиевой кислоты (1 мг/кг/сутки). Более длительное применение эритропоэтина – 5 раз в неделю, с последующим его снижением до 3 раз, – назначают детям с тяжелой внутриутробной или постнатальной инфекцией, а также детям с низким ретикулоцитарным ответом на терапию [6,8,9].

Если у ребенка выявлена ЖДА, то при уровне гемоглобина ниже 100 г/л обойтись без лечебных доз ФТ невозможно. Этапы лечения ЖДА препаратами элементарного железа представлены в таблице 1 [2,13].

Суточные терапевтические дозы перорального железа на этапе устранения анемии, согласно протокольным рекомендациям, составляют:

- до 3 лет – 3–5 мг/кг/сутки элементарного железа;
- от 3 до 7 лет – 50–70 мг/сутки элементарного железа;
- старше 7 лет – до 100 мг/сутки элементарного железа [8].

У подростков при необходимости суточная доза элементарного железа может составлять до 120 мг.

Контроль эффективности ФТ первого этапа лечения ЖДА осуществляется путем определения подъема уровня ретикулоцитов на 10–14 день лечения. Терапия железом осуществляется до нормализации уровня гемоглобина при назначении препаратов трехвалентного железа в 100% дозе на протяжении всего этого этапа лечения. При назначении препаратов двухвалентного железа многие годы была популярна «трапециевидная» методика –

100% доза до нормализации уровня гемоглобина с дальнейшим уменьшением дозы на 1/2 [1,5,8].

Оптимальная длительность этапа терапии насыщения препаратами железа составляет 3–6 месяцев, а для недоношенных детей – до двух лет. Суточные дозы элементарного железа на этом отрезке лечения подбираются индивидуально, в зависимости от эффективности и переносимости ФТ на первом этапе, возраста пациента и других параметров, и составляют, как правило, 50–60%, при необходимости доходя до 80% от исходной дозы элементарного железа.

Поддерживающая терапия основывается на показателях обмена железа, гемограмме, клинических синдромах у пациента. Зачастую этап поддерживающей терапии ошибочно воспринимается как профилактика ЖДА. Некоторые детали этого этапа представлены в таблице 1. Доза препарата железа на этом этапе подбирается индивидуально, в зависимости от клинической ситуации, но в большинстве случаев составляет от 50% до 100% от стартовой дозы. В индивидуально подобранной поддерживающей терапии ЖДА (как по дозе, так и по длительности приема) могут нуждаться подростки с опережающими общепринятыми стандартами физического развития, в случаях высокой физической активности (регулярные занятия спортом). Кроме того, этим пациентам необходимо не менее 3–6 мес. в году назначать витаминно-минеральные комплексы, в состав которых входит элементарное железо. Длительность этого этапа лечения ЖДА носит индивидуальный характер. Такая тактика поможет не только ликвидировать ЖДА, но и предупреждает возникновение в будущем ЖДС [5, 8, 13].

Об эффективности лечения ЖДА врач может судить по ряду критериев. Наиболее ранним критерием ответа, свидетельствующим о правильности установления диагноза и об эффективности лечения, является ретикулоцитарная реакция. Через 7–10 дней от начала применения препаратов железа повышается количество ретикулоцитов, обычно на 1–2% (10–20%) по сравнению с исходным. Для оценки эффективности лечения ЖДА препаратами железа также можно использовать критерии, разработанные Центрами по контролю и профилактике заболеваний в США (Centers for Disease Control – CDC). Согласно этим критериям, к концу 4-й недели лечения ЖДА концентрация гемоглобина должна повыситься на 10 г/л, а уровень гематокрита – на 3% по сравнению с исходными значениями.

К поздним критериям эффективности лечения ЖДА следует отнести нормализацию концентрации гемоглобина и сывороточного ферритина. Излечением от ЖДА считают преодоление тканевой сидеропении и восстановление запасов железа в организме. На сегодняшний день признанным на международном уровне маркером запасов железа в организме является ферритин сыворотки крови [5,8,19].

При проведении терапии ЖДА следует помнить, что препараты железа разделяют на две группы: 1) ионные

железосодержащие препараты (солевые соединения железа); 2) неионные соединения, к которым относятся препараты, представляющие гидроксид-полимальтозат комплексом трехвалентного железа.

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

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

Причины неэффективности лечения препаратами железа:

- ошибочный диагноз ЖДА;
- лечение хронической постгеморрагической анемии без выявления и/или без устранения источника кровопотери;
- применение низких доз;
- сокращение длительности курса лечения по вине больного или врача;
- нарушение всасываемости;
- вегетарианские тенденции в семье [2,5].

Противопоказания ферротерапии:

- апластическая и гемолитическая анемия;
- гемохроматоз, гемосидероз;
- сидерохрестическая анемия;
- талассемия, другие виды анемий, не связанных с дефицитом железа в организме;
- стеноз пищевода и/или другие обструктивные заболевания пищеварительного тракта;
- дивертикул кишечника, кишечная непроходимость, регулярные гемотрансфузии;
- одновременное применение парентеральных форм железа (Компендиум, 2012).

Следует помнить, что ФТ проводится не только на различных этапах лечения ЖДА, но и является составной частью профилактики ЖДС. Так, профилактика ЖДС начинается с антенатального периода. Женщинам со второй половины беременности назначают препараты железа или поливитамины, обогащенные железом. При повторной или многоплодной беременности обязателен приём препаратов железа на протяжении 2-го и 3-го триместра.

Постнатальная профилактика проводится у детей, входящих в группу высокого риска развития ЖДА, а именно:

- ✓ все недоношенные дети;
- ✓ дети, рожденные от многоплодной беременности и при отягощенном протекании второй половины беременности;
- ✓ дети с дисбиозами кишечника, пищевой аллергией;
- ✓ дети, которые находятся на искусственном вскармливании, особенно с первых месяцев жизни;
- ✓ дети, которые растут с опережением общепринятых стандартов физического развития.

Проведение профилактического лечения предусматривает, кроме регулярной диагностики возможного развития ЖДА, назначение профилактических доз препаратов железа (0,5–1 мг/кг/сутки) в течение 3–6 месяцев, особенно в холодный период времени года [8,9,15,16].

При выборе препарата для ФТ важно оценить его эффективность и безопасность, которая напрямую зависит от химических свойств конкретного препарата. Так, все солевые (ионные) ферропрепараты обладают хорошей растворимостью и высокой диссоциацией в растворах. Это позволяет поступившему в организм железу быстро

соединяться с апотрансферрином, который тем самым превращается в насыщенный трансферрин (Тф) и после образования комплекса с трансферриновым рецептором (ТфР) проникать в клетку. Здесь железо освобождается из Тф и превращается в трехвалентное железо, после чего поступает на митохондрии и используется в дальнейшем для синтеза гема, цитохромов и других железосодержащих соединений [1,5,14].

Именно эти биохимические свойства солевых ферропрепаратов (быстрая растворимость и высокая диссоциация) вызывают металлический привкус, потемнение зубов и десен, диспептические явления из-за раздражения слизистой оболочки желудка и кишечника (тошнота, чувство переполнения желудка, рвота, запор, диарея), аллергические реакции по типу крапивницы. Кроме того, в просвете кишечника соли железа легко взаимодействуют с компонентами пищи (фитинами, оксалатами, танинами) и лекарственными препаратами, что резко снижает абсорбцию железа. Назначение натощак солевых препаратов железа с целью исключения подобного взаимодействия может, напротив, усилить повреждающее действие солей железа на слизистую оболочку кишечника, вплоть до ее некроза.

Случаи отравления солевыми препаратами железа с летальным исходом выявили отрицательное воздействие ионов железа на активацию свободнорадикального окисления и обусловленный этим прямой цитотоксический эффект на клетки головного мозга и печени. Описанные осложнения и нежелательные последствия терапии солевыми препаратами железа резко снижают комплаентность к лечению [5,10,11,12].

Вторая группа препаратов железа — несолевые (неионные), которые не уступают солевым по антианемической эффективности, но являются более безопасными, что обусловлено их химической структурой, представляющей гидроксид-полимальтозат комплексом трехвалентного железа (ГПК-Fe³⁺). Такая структура комплексов препятствует высвобождению свободных ионов железа в ЖКТ. Резорбция железа из ГПКFe³⁺ приближена к абсорбции гемового железа, т.к. структура препарата сходна с естественным соединением железа, ферритином. Благодаря такому сходству железо (III) поступает из кишечника в кровь путем активного всасывания и переносится на Тф. Всасываемое железо связывается с ферритином и сохраняется в организме, преимущественно в печени. Позже в костном мозгу оно включается в состав гемоглобина.

Неионная структура ГПК-Fe³⁺ и активный транспортный механизм всасывания предохраняют организм от избытка свободных ионов металла, поскольку железо не подвергается окислению, не имеет прооксидантных свойств, присущих простым солям железа. При этом сохраняются физиологические процессы саморегуляции, а именно по мере восполнения депо железа всасывание металла прекращается по принципу «обратной связи», что полностью исключает риск развития оксидативного повреждающего воздействия, а также возможность передозировки и отравления. Это свойство во многом обусловлено таким эффектом: внешне многоядерные центры гидроксида Fe³⁺ окружаются многими нековалентно связанными молекулами полимальтозы, образуя комплекс с общей молекулярной массой 50 тыс. дальтон, который является настолько большим, что его диффузия через мембраны слизистой оболочки кишечника примерно в 40 раз ниже, чем в гексагидрате Fe²⁺.

При выборе перорального лекарственного средства предпочтение следует отдавать препаратам железа, обла-

Таблица 2

**Формы выпуска препарата «Мальтофер»,
используемые в педиатрии**

Форма выпуска	Содержание элементарного железа
Мальтофер, капли	в 1 капле – 2,5 мг
Мальтофер, сироп	в 1 мл – 10 мг

дающим высокой терапевтической эффективностью, не вступающим во взаимодействие с пищей или лекарствами, имеющим широкий диапазон безопасности с минимальным риском развития случайной передозировки, не нарушающим привычный режим пациентов, обладающим хорошей переносимостью, обеспечивая, тем самым, высокую приверженность к терапии. Это и будет так называемый «идеальный препарат» [4, 5, 17].

В наибольшей степени требованиям «идеальный препарат» отвечает препарат железа на основе (III)-гидроксид-полимальтозат комплекса – «Мальтофер» (производитель – компания «Вифор Фарма»). Средняя терапевтическая доза препарата «Мальтофер» составляет 5 мг/кг/сутки. При этом применение препарата «Мальтофер» не требует постепенного увеличения дозы, препарат можно смешивать с фруктовыми и овощными соками.

На 2 этапе лечения ЖДА – терапия насыщения – Мальтофер, как правило, можно рекомендовать в половинной дозе, соответствующей 2,5 мг/кг/сутки. Доза препарата на этапе поддерживающей терапии подбирается индивидуально, в зависимости от клинической ситуации, но в большинстве случаев составляет от 50% до 100% от стартовой дозы. Формы выпуска препарата «Мальтофер», используемые в педиатрии, и содержание в них элементарного железа представлены в таблице 2.

При изучении фармакокинетики препарата «Мальтофер» было доказано, что существует корреляция между степенью дефицита железа и количеством всосавшегося железа (чем больше дефицит железа, тем лучше всасывание). Активный процесс всасывания происходит в двенадцатиперстной и тонкой кишке. Железо, которое не всосалось, выделяется с калом. Экскреция железа происходит также при слущивании эпителия ЖКТ и кожи, при дыхании, а также с желчью и мочой, и составляет 1 мг железа в сутки. Следует помнить, что ресорбция железа уменьшается при одновременном приеме антацидов. Одновременный прием витамина Е может снижать фармакологическое действие железа. Риск побочных эффектов со стороны ЖКТ, иммунной системы – очень редко (<1/10 000). Касательно риска передозировки не было зафиксировано ни признаков интоксикации, ни чрезмерного поступления железа в организм в связи с особенностями контролируемого выделения и низкой токсичности препарата [10,11,17].

Эффективность этого препарата была подтверждена в ходе ряда клинических исследований, проведенных как среди детей, так и у взрослых пациентов. В работе Carlos Del Aguila и соавт. (2009 г.) исследовалась эффективность препарата «Мальтофер» в сравнении с препаратом сульфата железа в терапии ЖДА у детей первых двух лет жизни. Авторы наблюдали 100 пациентов, рандомизированных в две группы в зависимости от проводимой терапии. Исходные гематологические показатели у включенных в исследование детей не отличались. Препараты назначались в дозе 5 мг/кг/сутки в течение 12 недель, контрольные анализы крови были проведены на 3, 7 и 12-й

неделях терапии. Результаты исследования продемонстрировали, что на фоне проводимой терапии у всех детей к 7-й неделе отмечался достоверный прирост уровня гемоглобина крови и ферритина сыворотки, при этом лучшие показатели были достигнуты в группе детей, получавших Мальтофер. Аналогичные данные представлены также в отчете D. Madero и соавт. (2007 г.) [5,19].

Группа российских исследователей (Т.В. Казюкова и соавт., 2012) наблюдала за 427 детьми, которые в комплексной терапии ЖДА получали препарат «Мальтофер». Другой репрезентативной группе в количестве 103 больных ЖДА параллельно назначали ионные железосодержащие препараты. В первой группе только у 0,54% не удалось закончить курс ФТ из-за нежелательных явлений. Во второй группе нежелательные явления в процессе ФТ были отмечены у 22,3% больных. Помимо высокой комплаентности, у детей, получавших Мальтофер, отмечены оптимальные показатели ферритина сыворотки крови, уровня сывороточного железа, трансферрина сыворотки крови [5].

Аналогичные данные об эффективности препарата «Мальтофер» были получены и другими российскими исследователями И.Н. Захаровой и соавт., (2011), Г.В. Маликовой и соавт. (2005), И. Рюминой и соавт. (2012), И.С. Тарасовой и соавт. (2011), Л.А. Щеплягиной и соавт. (2011) и др. [4, 6, 9–11].

Работами украинских исследователей (В.Е. Маркевич и соавт., 2003) было продемонстрировано, что Мальтофер, вводимый как внутрь, так и парентерально, эффективно восстанавливает тканевые запасы железа при ЖДА уже на 14–15 день от начала лечения. У пациентов практически не было нежелательных явлений в процессе полного курса лечения [7].

В заключение хотелось отметить, что терапия ЖДС у детей различных возрастных групп и вершины этого «айсберга» – ЖДА – требует системных и дифференцированных подходов. Особая ответственность возлагается на врача при выборе препарата элементарного железа. В его распоряжении имеются ионные железосодержащие препараты (солевых соединения железа) и неионные соединения, к которым относятся препараты, представленные гидроксид-полимальтозат комплексом трехвалентного железа, в частности Мальтофер. Последний является явно предпочтительным в терапии ЖДА, как в детском возрасте, так и у беременных и кормящих матерей.

Многочисленными исследованиями было доказано, что препарат «Мальтофер» обладает следующими основными свойствами и преимуществами:

- высокой клинически доказуемой эффективностью;
- высокой безопасностью, отсутствием риска передозировки, интоксикации и отравлений;
- отсутствием потемнения десен и зубов;
- приятным вкусом;
- хорошей переносимостью, особенно со стороны ЖКТ, определяющим высокую комплаентность;
- отсутствием взаимодействия с другими лекарственными препаратами и пищей;
- наличием антиоксидантных свойств;
- различными лекарственными формами, удобными для пациентов всех возрастов.

Совокупность таких позитивных позиций свидетельствует о том, что препарат «Мальтофер» является оптимальным препаратом ферротерапии железодефицитных анемий у детей всех возрастных групп.



Vifor
International

Оригінальний препарат заліза зі Швейцарії

Мальтофер®

заліза (III) гідроксид полімальтозат

- Доведена ефективність та високий профіль безпеки у лікуванні залізодефіцитної анемії¹⁻⁴
- Сумісність з компонентами їжі та іншими лікарськими засобами⁵⁻⁷
- Рекомендований з перших днів життя⁸



1. Toblli, J.E., Brignoli, R. Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 431-438. 2. Hajnaczkzy, K., Demeter, J., Székely, P., Udvardi, E. Our Experiences Gained in the Tolerability Study of Maltofer® Chewing Tablet in the Prevention and Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. Magyar Nőorvosok Lapja 65, 1, 2002. 3. Geisser and Müller Drug Research (1987) 37,100-104. 4. Ortiz R., Toblli JE, Romero JD, et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2011 Epub ahead of print. 5. Burckhardt-Herold, S., Klotz, J., Funk, F., Büchi, R., Petrig-Schaffland, J., Geisser, P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose complex and Commonly Used Drugs. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 360-369. 6. Funk, F., Canclini, C., Geisser, P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex and Commonly Used Medications. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 370-375. 7. Geisser, P. In vitro Studies on Interactions of Iron Salts and Complexes with Food-Substances and Medicaments. Drug Research 1990; Vol. 57(6A): 439-452. 8. Інструкція для медичного застосування препарату Мальтофер.

Інформація з медичного застосування препарату. Склад і форма випуску: сироп 10 мг / мл фл. 150 мл - 1 мл сиропу містить: 35,7 мг заліза (III) гідроксиду полімальтозат, що еквівалентно 10 мг заліза; крап. перорал. 50 мг / мл фл. 30 мл - 1 мл (відповідає 20 краплям, 1 крапля містить 2,5 мг заліза) препарату містить: 178,6 мг заліза (III) гідроксиду полімальтозат, що еквівалентно 50 мг заліза. **Фармакотерапевтична група:** антианемічні препарати, препарати заліза (III) для перорального застосування. **Показання до застосування:** лікування латентного та клінічно вираженого дефіциту заліза, профілактика дефіциту заліза під час вагітності, лактації, в дитячому періоді у жінок, у дітей, у підлітковому віці, у дорослих. **Побічні ефекти:** дуже рідко можуть відмічатися ознаки подразнення шлунково-кишкового тракту, такі як відчуття переповнення, тиску в епігастральній ділянці, нудота, запор або діарея; можливе темне забарвлення стільця, обумовлене виділенням заліза яке не всмокталося. **Умови відпуску:** за рецептом. Повна інформація знаходиться в інструкції з медичного застосування препарату. Р.У. МЗ № UA/5869/04/01 от 28.03.2013; UA/5869/03/01 от 28.03.2013. Виробник: Віфор С.А., Швейцарія; Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія.

Vifor S.A., Switzerland; Vifor (International) Inc., Switzerland. Інформація призначена для медичних і фармацевтичних працівників.
ТОВ «Такеда Україна»: 03680, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г, тел.: 0 (44) 390 09 09, факс: 0 (44) 390 29 29; www.takeda.ua

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А. Е. Рациональная терапия железодефицитных анемий у детей препаратами железа для применения внутрь / А. Е. Абатуров, И. Л. Высочина, О. Н. Герасименко // Здоровье ребенка. — 2006. — № 3. — С. 36—43.
2. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика и лечение / под ред. А. Г. Румянцева и Ю. Н. Токарева. — 2-е изд. — М.: МАКСПресс, 2004. — 487 с.
3. Дифференциальная диагностика анемий у детей / Т. Бордий, С. Скотарь, В. Попович, Ю. Пономаренко // 3 турботою про дитину. — 2013. — № 3. — С. 8—11.
4. Захарова И. Н. Синдром анемии в практике педиатра: дифференциальная диагностика и терапия / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // ЭФ Педиатрия 3/2011. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.medi.ru>. — Название с экрана.
5. Стратегия лечения железодефицитной анемии у детей раннего возраста / Т. В. Казюкова, Е. В. Тулупова, А. М. Алиева [и др.] // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 4. — С. 89—97.
6. Маликова Г. Б. Влияние антианемического препарата мальтофер на показатели обмена железа кормящих матерей и их детей, находящихся на грудном вскармливании / Г. В. Маликова, М. В. Рассадина // Педиатрия. — 2005. — № 4. — С. 82—86.
7. Маркевич В. Е. Порівняльна характеристика застосування препарату Мальтофер та Мальтофер-вітамінного комплексу у дітей / В. Е. Маркевич, А. М. Лобода // Буковинський мед. вісн. — 2003. — № 2. — С. 25—29.
8. Про затвердження клінічного протоколу лікування залізодефіцитної анемії у дітей: наказ МОЗ України № 5 від 10.01.2005 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua> — Назва з екрану.
9. Рюмина И. Ранняя анемия у недоношенных детей: профилактика и лечение / И. Рюмина, В. Зубков // Врач. — 2012. — № 1. — С. 61—64.
10. Тарасова И. С. Факторы, определяющие правильность и эффективность лечения детей с железодефицитной анемией / И. С. Тарасова, В. М. Чернов // Вопр. практич. педиатрии. — 2011. — Т. 6, № 3. — С. 42—46.
11. Щеплягина Л. А. Клиническое значение железа для детей / Л. А. Щеплягина, О. И. Нетребенко // Вопр. практич. педиатрии. — 2011. — № 4. — С. 51—54.
12. Baker R. D. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0—3 years of age) / R. D. Baker, F. R. Greer // Pediatrics. — 2010. — Vol. 126 (5). — P. 1040—1050.
13. Domellof M. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated / M. Domellof, K. G. Dewey, B. Lonnerdal // J. Nutr. — 2002. — Vol. 132 (12). — P. 3680—3686.
14. Ganz T. Hepcidin, a key of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation / T. Ganz // Blood. — 2005. — Vol. 102 (3). — P. 783—788.
15. Hallberg L. Erratum concerning the article «Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron» / L. Hallberg, L. Hulthen // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 84. — P. 1253.
16. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers / WHO. — Geneva, 2001. WHO/NHD/01.3.
17. Jacobs P. Better tolerance of iron polimaltose complex compared with ferrous sulfate in the treatment of anemia / P. Jacobs, I. Wood, A. R. Bird // Hematology. — 2000. — Vol. 5. — P. 77—83.
18. Recommendations to prevent and control iron deficiency with of the International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG) / WHO and UNICEF. — Geneva, 2004.
19. Yasa B. Efficacy, tolerability, and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia / B. Yasa, L. Agaoglu, E. Unuvar // Int. J. Pediatrics. — Vol. 2011, Article ID 524520, 6 pages. doi:10.1155/2011/524520.
20. World Health Report 2002. Reducing risks, Promoting Healthy Life. INACG/UNICEF. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. — Geneva: WHO, 2002.
21. Ziegler E. E. Iron supplementation of breastfed infants from an early age / E. E. Ziegler, S. E. Nelson, J. M. Jeter // Am. J. Clin. Nutr. — 2009. — № 89 (2). — P. 525—532.

ОПТИМАЛЬНИЙ ВИБІР ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА В ЛІКУВАННІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ДІТЕЙ

В.В. Корнева

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

Резюме. У статті розглянуто сучасні методи лікування залізодефіцитної анемії у дітей різних вікових груп. Проведено аналіз ефективності та безпеки ферротерапії іонних залізозмісних препаратів (солевих сполук заліза) та неіонних сполук, до яких належать препарати гідроксид-полімальтозат комплексу тривалентного заліза, зокрема Мальтофер. Наведено результати вивчення ефективності та безпеки застосування препарату «Мальтофер» у педіатричній практиці.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, діти, Мальтофер.

OPTIMAL SELECTION OF IRON SOLUTION FOR CURING HIPOFERRIC ANEMIA AMONG CHILDREN

V.V. Korneva

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Summary: An article represents analysis of the modern approaches to treatment of hypoferric anemia among children of different age. An outcome of a research conducted while drafting an article is a comparative analysis of efficiency and safety of ferrotherapy, in particular: iron ferrous solutions (saline ferrum solution) and non-saline solutions, including polymaltosade hydroxide combinations of trivalent ferrum, in particular Maltofer. The article provides outcomes of a research of efficiency and safety of Maltofer's application in pediatric practice.

Key words: hypoferric anemia, children, Maltofer.

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА TNF- α ПРИ ЛОКАЛІЗОВАНИХ І ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ

Л.В. Пипа, М.М. Мургіна

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

Мета: вивчити вплив одноалельного поліморфізму гена ФНО- α (308 G/A) на схильність до розвитку генералізованих форм гнійно-септичних захворювань у дітей.

Пацієнти і методи. Було обстежено 27 хворих з локалізованими та генералізованими гнійно-септичними захворюваннями віком від 8 місяців до 17 років. Визначення алельного поліморфізму промоторної ділянки гена ФНО- α (-308→G A) проводилося за допомогою методу рестриктивного аналізу продуктів ампліфікації (PCR-RFLP).

Результати. У групі локалізованих інфекцій у 14 (93,3%) дітей виявлений типовий варіант алелі ФНО- α (308 G) і в 1 (6,7%) дитини – атиповий варіант алелі ФНО- α (308A). У групі генералізованих форм типовий варіант гена (308 G) виявлено у 8 (66%) дітей, атиповий (308 A) – у 4 (34%).

Висновки. Наявність атипового варіанту гена TNF- α (308 A) є фактором ризику розвитку генералізованої форми інфекції. Носіям даного варіанту гена ФНО- α при появі локалізованої бактеріальної інфекції слід одразу призначати потужну антибактеріальну терапію.

Ключові слова: діти, фактор некрозу пухлин α , одноалельний поліморфізм.

Вступ

Досягнення фармакології та сучасні хірургічні методики дозволили значно покращити наслідки багатьох захворювань, однак кількість гнійно-септичних захворювань та їхнього крайнього прояву – сепсису постійно зростає [1,11,15]. Стабільно високий рівень летальності при септичних станах ставить їх у центр уваги спеціалістів різних спеціальностей [2,4]. Останніми десятиріччями значно змінилися погляди на патогенез розвитку генералізованої форми гнійно-септичних захворювань – сепсису. Стало очевидним, що в основі патогенезу сепсису лежить запуск цитокінового каскаду, який включає в себе продукцію як прозапальних, так і протизапальних цитокінів. Відомо, що ступінь продукції кожного з медіаторів запалення характеризується виразною варіабельністю, яка генетично детермінована та обумовлена, зокрема, алельним поліморфізмом генів цитокінів [16]. Алельний варіант генів цитокінів, особливо в його промоторній частині, може детермінувати рівень продукції білка, що має особливе значення в умовах патології [5,17]. Фактор некрозу пухлини альфа (ФНО- α) є одним із найкраще вивчених цитокінів. Це білковий цитокін доімун-

ного запалення з виразною прозапальною активністю, що є пусковим медіатором системної запальної відповіді (СЗВ). Він стимулює вивільнення та синтез інших прозапальних медіаторів та має пряму цитотоксичну дію на ендотеліальні клітини органів та тканин, що обумовлює його генералізовану дію на організм [4,7].

У багатьох дослідженнях було виявлено, що певні патологічні стани супроводжуються високим вмістом ФНО- α в крові [13,16]. Ген ФНО- α , представлений однією копією в 6-тій хромосомі людини, розміщується у головному комплексі гістосумісності (ГКГ) біля локусу HLA-B на \approx 250 кілобаз центрометрично і на 850 кілобаз телометрично від HLA-DR та належить до генів 3 класу (рис. 1).

Найбільше описаний поліморфізм у промоторній ділянці гена ФНО- α в позиції 308. При типовому варіанті алелі в позиції 308 розміщується гуанін (ФНО- α 308 G) в атиповому (дикому) варіанті – аланін (ФНО- α 308 A). Дикий варіант у людській популяції зустрічається у близько 30% осіб [11,17]. Дослідження показали, що атиповий варіант алелі ФНО- α (308 A) спричиняє підвищену транскрипцію гена порівняно із типовим варіантом алелі ФНО- α (308 G), що призводить до

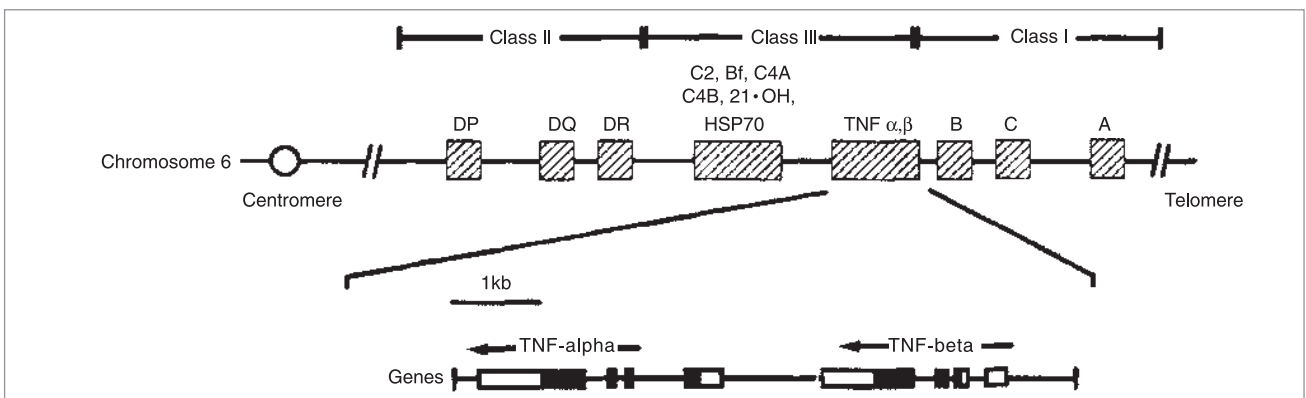


Рис. 1. Будова головного комплексу гістосумісності людини та гена ФНО- α [11]

Локалізовані форми гнійно-септичних захворювань у дітей

Клінічна форма	Кількість дітей	
	абс.	%
Абдомінальна порожнина	10	66,
Торакальна порожнина	2	13,3
ЛОР-органи	1	6,7
Остеомієліт	1	6,7
Менінгококова інфекція	1	6,7

підвищення секреції ФНО- α макрофагами *in vitro* та збільшення концентрації ФНО- α у сироватці крові *in vivo* [8,17].

Доведено, що атипичний варіант гена ФНО- α (308 A) асоційований із несприятливими наслідками різноманітних інфекційних та запальних захворювань, зокрема генералізованою формою менінгококової інфекції, церебральної форми малярії тощо [13,14]. Тому він може розглядатися як окремий фактор ризику розвитку генералізованих форм гнійно-септичних захворювань різної етіології.

Мета дослідження: вивчити вплив одноалельного поліморфізму гена ФНО- α (308 G/A) на схильність до розвитку генералізованих форм гнійно-септичних захворювань у дітей.

Матеріал і методи дослідження

У роботі використано матеріали, отримані в ході обстеження 27 дітей (17 хлопчиків та 10 дівчаток, що складає 63% та 37%, відповідно) із локалізованими та генералізованими формами гнійно-септичних захворювань, які протягом 2010–2011 рр. знаходились на лікуванні у Хмельницькій міській дитячій та Хмельницькій міській інфекційній лікарнях. Середній вік хворих дітей становив $8,3 \pm 1,5$ року (від 8 місяців до 17 років).

Дослідження здійснювалось після отримання висновку етичної комісії при Вінницькому національному медичному університеті та письмової згоди батьків хворих дітей.

Визначення алельного поліморфізму промоторної ділянки гена ФНО- α (-308 G→A) проводили за допомогою методу рестриктивного аналізу продуктів ампліфікації (PCR-RFLP). Дослідження проводилось в Центрі молекулярної генетики при Медико-генетичному науковому центрі Російської академії медичних наук. Геномну ДНК виділяли із сухої краплі за допомогою набору реагентів DIAAtom™ DNA PreplOO. Плями крові подрібнювались та розміщувались в лізуючий реагент. Пробірка із сумішшю ставилася в термостат на одну годину при температурі 65°C. Ділянки промоторних регіонів гена ФНО- α ампліфікували з використанням наступних пар праймерів: 5'-AGG-CAA-TAG-GTT-TTG-AGG-GCC-AT-3', 5'-ACA-CTC-CCC-ATC-CTC-CCG-GCT-3'.

Продукти ампліфікації піддавались рестрикції за допомогою ендонуклеази Sty I. Отримані продукти ампліфікації змішувались в пробірці із рестрикційним буфером та ферментом, суміш після перемішування центрифугували 2–3 с та ставили у термостат при температурі 37°C на 12 год. Електрофорез проводився в 7% аcriламідному гелі протягом години. Довжина ампліфікованого фрагменту 148 п.н. Після проведення рестрикції в гелі рееструються смуги у випадку алелі G – 128+20 п.н., а при алелі A – 148 п.н.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували стандартними методами біометрії на персональному комп'ютері Pentium у рамках статистичних пакетів

Ексеї-2000, Statistica 6,0; графічне відображення результатів досліджень виконувалось у межах пакету Excel-2000. Різниця між показниками різних груп вважалась достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

На сьогодні в педіатричній практиці для визначення таких термінів, як синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), інфекція, сепсис, важкий сепсис, септичний шок, користуються консенсусом, опублікованим у 2005 році за результатами міжнародної погоджувальної конференції з питань педіатричного сепсису (IPSSC) [6,10].

ССЗВ визначається за наявності 2-х із 4-х критеріїв, один з яких обов'язковий – аномальна температура або зміна кількості лейкоцитів у периферійній крові [1,10]. ССЗВ у дітей не може бути встановленим лише за наявності задишки та тахікардії, оскільки останні у дітей є частими симптомами інших патологічних станів. Критерії ССЗВ у дітей включають наступне:

1. Центральна температура вище 38,5°C або нижче 36,0°C.
2. Тахікардія з підвищенням ЧСС на понад два квадратичні відхилення від вікової норми, за відсутності зовнішніх стимулів, а у дітей до року – і брадикардія.
3. Середня ЧД, яка перевищує вікову норму на два квадратичні відхилення, або потреба у ШВЛ при гострому процесі.
4. Кількість лейкоцитів у периферичній крові підвищена або знижена відносно вікової норми, або вміст незрілих форм лейкоцитів більше 10%.

У світі на сьогоднішній день сепсис у дітей являє собою ССЗП, який розвинувся внаслідок доведеної або ймовірної інфекції [1,10].

У ході клініко-лабораторного обстеження оцінювалась динаміка основних ознак ССЗВ. Для оцінки розвитку поліорганної недостатності додатково моніторувались наступні клініко-лабораторні показники: оцінка стану ЦНС – оцінка за шкалою Глазго; стан серцево-судинної системи – артеріальний тиск, застосування препаратів з іонотропною дією; дихальної системи – участь в акті дихання допоміжних м'язів, SaO₂, наявність самостійного ефективного дихання; видільна система – діурез, рівень сечовини, креатиніну та калію в сироватці крові; для оцінки функціональної активності печінки та запальних змін досліджували рівень загального білка, білкові фракції, загальний білірубін та його фракції, активність АЛТ і АСТ.

Залежно від локалізації вогнища інфекції діти розподілились наступним чином: абдомінальна порожнина – 12 (44,5%), торакальна порожнина – 4 (14,8%), гнійно-запальні процеси ЛОР-органів – 3 (11,1%), остеомієліт – 3 (11,1%), менінгококова інфекція – 5 (18,5%) дітей.

Серед локалізованих форм переважала локалізація у черевній порожнині – 10 (66,6%), грудній клітці – 2 (13,3%), остеомієліт – 1 (6,7%), патологія ЛОР-орга-

Таблиця 2

Генералізовані форми гнійно-септичних захворювань у дітей

Клінічна форма	Кількість дітей	
	абс.	%
Абдомінальна порожнина	2	16,7
Торакальна порожнина	2	16,7
ЛОР-органи	2	16,7
Остеомієліт	2	16,7
Менінгококова інфекція	4	33,2

Таблиця 3

Поліморфізм ФНО-а при локалізованих і генералізованих формах гнійно-септичних захворювань у дітей

Варіант алелі ФНО-α	Локалізована форма		Генералізована форма		p
	абс.	%	абс.	%	
ФНО-а (308A)	1	6,7	4	34	
ФНО-а (308G)	14	93,3	-8	66	<0,05

нів – 1 (6,7%), менінгококова інфекція – 1 (6,7%) дитина (табл. 1).

Генералізовані форми діагностовано у 12 дітей, що склало 44,4%. Діагностика ґрунтувалася на ознаках ССЗВ – два і більше критеріїв у поєднанні з кількома вогнищами запалення. Серед генералізованих форм переважала генералізована менінгококова інфекція – 4 (33,2%), абдомінальна порожнина – 2 (16,7%), торакальна порожнина – 2 (16,7%), ЛОР-патологія – 2 (16,7%), остеомієліт – 2 (16,7%) дитини (табл. 2).

Усім дітям було проведено визначення алельного поліморфізму ФНО-α (308 G→A). У групі локалізованих інфекцій у 14 (93,3%) дітей виявлений типовий варіант алелі ФНО-α (308G) і в 1 (6,7%) дитини – атиповий

варіант алелі ФНО-α (308A). У групі генералізованих форм типовий варіант гена (308 G) виявлено у 8 (66%) дітей, атиповий (308 A) – у 4 (34%) (табл. 3).

Дані таблиці свідчать, що у дітей з генералізованими формами гнійно-септичних станів достовірно частіше спостерігався атиповий (дикий) варіант ФНО-α (308 A).

Висновки

Атиповий варіант гена ФНО-α (308 A) є предиктором розвитку генералізованих форм гнійно-септичних станів у дітей. Носіям даного варіанту гена ФНО-α при появі локалізованої бактеріальної інфекції слід одразу призначати потужну антибактеріальну терапію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний у детей / Ю. С. Александрович, В. И. Гордеев, К. В. Пшениснов. — СПб.: Элби—СПб. 2010. — 311 с.
2. Волосовець О. П. Етіологія, патогенез, діагностика, лікування та профілактика сепсису новонароджених / О. П. Волосовець, С. П. Кривоустов // Клин. педіатрія. — 2006. — № 1. — С. 36—41.
3. Рекомендации по ведению пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком / Джеллинджер Р. Ф., Карле Ж. М., Мазур Г. [и др.] // Клин. микробиол., антимикробная химиотерапия. — 2005. — Т. 7, № 3. — С. 208—234.
4. Исаков Ю. Ф. Сепсис у детей / Ю. Ф. Исаков, Н. В. Белобородова. — М.: Издательство Мокеев, 2001. — 268 с.
5. Клинико-иммунологические особенности сепсиса и полиморфизм ненов TNF-α и IL-10 у больных гнойно-хирургической патологией / Курганова Е. В., Голованова О. В., Шевченко А. В. [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2007. — № 2. — С. 37—43.
6. Миронов П. И. Терминология педиатрического сепсиса: прошлое, настоящее и будущее / П. И. Миронов // Журнал интенсивная терапия. — 2006. — № 1. — С. 63—74.
7. Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии: [монография] / В. К. Козлов. — К.: АННА—Т, 2005. — 296 с.
8. Mechanisms and regulation of the gene-expression response to sepsis / Cornell T. T., Wynn J., Shanley T. P. [et al.] // Pediatrics. — 2010. — Vol. 125. — P. 1248—1258.
9. MD. Readmission and Late Mortality After Pediatric Severe Sepsis / Czaja A. S., Zimmerman J. J., Nathens A. B. // Pediatrics. — 2009. — № 3. — P. 849—857.
10. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics / Goldstein B., Giroir B., Randolph A. [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 6. — P. 2—8.
11. Holmes C. L. Genetic Polymorphisms in Sepsis and Septic Shock Role in Prognosis and Potential for Therapy / C. L. Holmes, J. A. Russell, K. R. Walley // Chest. — 2003. — Vol. 124. — P. 1103—1115.
12. Hotchkiss R. S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R. S. Hotchkiss, I. E. Karl // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348, № 2. — P. 138—150.
13. Variation in the TNF-α promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria / McGuire W., Hill A. V., Allsopp C. E. [et al.] // Nature. — 1994. — Vol. 371. — P. 508—510.
14. Variation in the tumor necrosis factor — a gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease / Nadel S., Newport M. J., Booy R. [et al.] // J. Infect. Dis. — 1996. — Vol. 174. — P. 878—880.
15. The increasing burden of severe sepsis in U.S. children / Watson R. S., Linde-Zwirble W. T., Lidicker J. [et al.] // Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 29. — P. 8—13.
16. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease / Westendorp R. G. J., Langermans J. A. M., Huizinga T. W. J. [et al.] // Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 170—173.
17. Effects of polymorphism in the human tumor necrosis factor α promoter on transcriptional activation / Wilson A. G., Symons J. A., McDowell T. L. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94. — P. 3195—3199.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА TNF- α ПРИ ЛОКАЛИЗИРОВАННЫХ И ГЕНЕРАЛИЗИРОВАННЫХ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

Л.В. Пыпа, М.М. Мургина

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

Цель: изучить влияние одноаллельного полиморфизма гена ФНО- α (308 G/A) на предрасположенность к развитию генерализованных форм гнойно-септических заболеваний у детей.

Пациенты и методы. Было обследовано 27 больных с локализованными и генерализованными гнойно-септическими заболеваниями в возрасте от 8 месяцев до 17 лет. Определение аллельного полиморфизма промоторного участка гена ФНО- α (-308 G→A) проводили при помощи метода рестриктивного анализа продуктов амплификации (PCR-RFLP).

Результаты. В группе локализованных инфекций у 14 (93,3%) детей определен типичный вариант аллели ФНО- α (308G) и у 1 (6,7%) ребенка — атипичный вариант аллели ФНО- α (308A). В группе генерализованных форм типичный вариант гена (308 G) определен у 8 (66%) детей, атипичный (308 A) — у 4 (34%).

Выводы. Наличие атипичного варианта гена TNF- α (308 A) является фактором риска развития генерализованной формы инфекции. Носителям данного варианта гена ФНО- α при возникновении локализованной бактериальной инфекции следует сразу назначать мощную антибактериальную терапию.

Ключевые слова: дети, фактор некроза опухоли α , одноаллельный полиморфизм.

TNF- α GENE POLYMORPHISM DURING THE LOCALIZED AND GENERALIZED PURULENT-SEPTIC DISEASES IN CHILDREN

L.V. Pypa, M.M. Murgina

N.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Ukraine

Objective: To study the effect of one allelic TNF- α gene polymorphism (308 G / A) on the susceptibility to the development of a generalized form of purulent-septic diseases in children.

Patients and methods. The 27 patients with localized and generalized purulent-septic diseases in the age from 8 months to 17 years were examined. Determination of allelic polymorphism of the promoter area of TNF- α gene (-308 G A) was performed using the method of restrictive analysis of the amplification products (PCR-RFLP).

Results. In the localized infection group in 14 (93.3%) children the typical variant of TNF- α alleles of (308G) is defined and in 1 (6.7%) child — an atypical variant TNF- α alleles (308A). In the group of generalized forms of the typical variant of the gene (308 G) is defined in 8 (66%) children, atypical (308 A) — in 4 (34%).

Conclusions. The presence of atypical variant of TNF- α gene (308 A) is a risk factor for generalized form of the infection. To the carriers of the present variant of TNF- α gene during the appearance of a localized bacterial infection should be immediately appointed a powerful antibiotic therapy.

Key words: children, tumor necrosis factor - α , one allele

НОВОСТИ

Вирус папилломы человека отвечает за развитие детской эпилепсии

Борьба с вирусом, возможно, поможет остановить развитие некоторых форм детской эпилепсии. Ученые из штата Пенсильвания нашли связь между вирусом папилломы человека-16 (ВПЧ-16) и детской эпилепсией.

ВПЧ-16 может проявлять активность в мозге человека. Ученые добавляли вирусный белок в мозг зародышей крыс и видели проблемы развития корковых структур, что характерно для эпилепсии.

«Это новый механизм заполняет пробел в нашем понимании врожденных пороков развития головного мозга», — говорит Питер Крино, профессор неврологии в Университете Темпл. По его словам таргетная терапия против ВПЧ-16 инфекции поможет вылечить эпилепсию.

Кора головного мозга играет ключевую роль в мышлении, восприятии и памяти. Именно в утробе матери во время раннего развития мозга происходит воздействие на данную область. Клеточная структура меняется из-за нарушения сигнала mTOR1, который является важным в развитии мозга. Он активируется онкобелками ВПЧ-16. Наличие белка было подтверждено изучением образцов мозговой ткани пациентов с корковой дисплазией.

Точный механизм влияния вируса папилломы человека на развитие эпилепсии еще предстоит открыть. Ученые полагают, что вирус проникает в мозг ребенка через плаценту. Также применение ингибиторов mTOR может остановить развитие болезни.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ЗНАЧЕННЯ НУКЛЕОТИДІВ У ХАРЧУВАННІ ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ

В.К. Козакевич

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

Мета: оцінка ефективності застосування адаптованої молочної суміші «Малютка premium 1» для вигодовування дітей перших місяців життя.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилися 73 доношені дитини у віці від 1-го до 4-х місяців. Адаптовану суміш «Малютка premium 1» отримували 37 дітей протягом 1,5 місяця. Контрольну групу склали 36 немовлят, які знаходилися на грудному вигодовуванні.

Результати. На фоні застосування суміші «Малютка premium 1» спостерігалися зменшення проявів мінімальних дисфункцій шлунково-кишкового тракту (зменшення частоти та інтенсивності зригування, кольок) та добра динаміка масо-ростових показників. Відмічені гарні органолептичні властивості суміші та задовільна поживна цінність продукту.

Висновки. Молочну суміш «Малютка premium 1» можна рекомендувати для змішаного та штучного вигодовування здорових дітей першого року життя.

Ключові слова: діти, штучне вигодовування, адаптована молочна суміш, нуклеотиди.

Вступ

Організація вигодовування дітей першого року життя передбачає всебічну підтримку та заохочення годування грудьми. Грудне вигодовування є одним з найважливіших чинників збереження здоров'я дітей раннього віку, їхнього гармонійного розвитку. Воно забезпечує постійність гомеостазу дитячого організму, його повноцінний ріст та фізичний розвиток [1,13,16]. Знаходячись на грудному вигодовуванні, дитина, окрім усіх необхідних поживних речовин, які містяться у грудному молоці, отримує різні біологічно активні сполуки (гормони, імуноглобуліни, таурин, фактори росту, нуклеотиди, біфідогенні субстанції тощо), які впливають на обмін речовин, імунну систему дитини, підвищуючи опірність організму до інфекцій, знижуючи ризик розвитку харчової алергії [2,11,12,14].

Незважаючи на відомі переваги грудного вигодовування, кількість дітей, що вигодовуються штучно, залишається високою. У наш час для штучного та змішаного вигодовування слід використовувати сучасні дитячі молочні суміші промислового виробництва, наближені за складом до жіночого молока. Як грудне, так і штучне вигодовування, повинні не тільки забезпечувати постійність внутрішнього середовища організму, але й сприяти нормальному інтелектуальному розвитку дитини [1–5,15].

Під час розроблення рецептури молочних сумішей враховуються рекомендації FAO/WHO/Codex Alimentarius Commission Європейського наукового товариства педіатрів-гастроентерологів [3,16]. Адаптація молочних сумішей для вигодовування здорової грудної дитини передбачає:

1. Адаптацію білкового компонента сумішей:
 - зниження вмісту білка;
 - збагачення сироватковими білками;
 - додавання нуклеотидів;
 - корекція амінокислотного складу (додавання таурину).
2. Адаптацію вуглеводного компонента:
 - поповнення кількості лактози, якої не вистачає;
 - додавання олігосахаридів.
3. Адаптацію жирового компонента суміші:
 - збагачення жирами рослинного походження (поліненасиченими жирними кислотами — омега-6 та омега-3).

4. Адаптацію вітамінного, макро- і мікроелементного складу суміші:

- збагачення вітамінами;
- корекція мікроелементного складу з обов'язковим додаванням есенціальних мікроелементів (I, Zn, Fe, Cu, Se);
- оптимізація рівня кальцію і фосфору.

Важливим завданням у роботі педіатра є правильний індивідуальний підхід до вибору молочної суміші за потреби змішаного або штучного вигодовування дитини першого року життя.

Нині виокремлені наступні фактори, які визначають біологічну дію грудного молока [2–5]:

- Імуноглобуліни — SIgA, IgM, IgG — перешкоджають проникненню бактерій, вірусів, токсинів, харчових антитіл у слизову оболонку кишечника.
- Лізоцим (мурамідаза) — викликає лізис бактерій.
- Лактоферин — зв'язує залізо, необхідне для росту і розмноження низки патогенних мікроорганізмів, каталізує процеси перекисного окислення ліпідів мембран бактерій.
- СЗ-компонент комплементу — активний щодо грампозитивної флори.
- Олігосахариди — необхідні для підтримання життєдіяльності біфідофлори.
- Лейкоцити грудного молока (лімфоцити, макрофаги, нейтрофільні гранулоцити) — беруть участь у фагоцитозі, клітинному імунитеті, продукції комплементу.
- Жирні кислоти — сприяють руйнуванню вірусів.
- Опіоїди — впливають на формування поведінкової та інтелектуальної сфер дитини.
- Фактори росту нервів.
- Нуклеотиди — сприяють росту і поділу клітин організму, що росте, беруть участь у накопиченні та виділенні енергії, відіграють роль у формуванні імунної відповіді, впливають на ферментативну активність шлунково-кишкового тракту [8–10].

Нуклеотиди є складними біологічними речовинами (біополімерами), основними «блоками» для побудови білків, попередниками дезоксирибонуклеїнової (ДНК) та рибонуклеїнової (РНК) кислот. Нуклеотиди являють собою низькомолекулярні сполуки (нуклеїнові кислоти), які складаються з азотистих основ — пуринів (аденозин-

монофосфат — АМФ, гуанозинмонофосфат — ГМФ) і піримідинів (цитидинмонофосфат — ЦМФ, уридинмонофосфат — УМФ, інозинмонофосфат — ІМФ), пентозного цукру (рибоза або дезоксирибоза) та від однієї до трьох фосфатних груп. Вони входять до складу клітинного ядра (nucleus), звідси й їхня назва — нуклеотиди [17].

Додаткова дотація нуклеотидів з їжею вкрай важлива при вигодовуванні немовляти. У постнатальному періоді основним їхнім джерелом є материнське молоко. Нуклеотиди були виявлені у грудному молоці приблизно 30 років тому. На сьогодні у жіночому молоці ідентифіковано 13 кислоторозчинних нуклеотидів. Дослідники відзначили, що концентрація нуклеотидів у грудному молоці значно вища, ніж у сироватці крові матері-годувальниці [7].

Нуклеотидів у грудному молоці на порядок більше взимку, ніж в аналогічні строки годування в літній період. Це говорить про те, що грудні залози жінки синтезують додаткову кількість нуклеотидів, що надходять до грудного молока. Збільшення синтезу нуклеотидів у грудному молоці в зимовий період є захисним механізмом: в цю пору року дитина більш уразлива до інфекцій, легше розвивається вітамінна та мінеральна недостатність. Також наявні відмінності у вмісті нуклеотидів за стадіями лактації. Так, найбільша кількість нуклеотидів у молоці визначається на 2–4-му місяці, а після 6–7-го місяця їх вміст починає поступово знижуватися [2,26]. Раннє зріле молоко містить переважно мононуклеотиди (АМФ, ЦМФ, ГМФ). Їх кількість у пізньому зрілому молоці вища, ніж у молозиві, однак менша, ніж в молоці першого місяця лактації [25].

В організмі новонародженої дитини можливість синтезу нуклеотидів може бути обмеженою внаслідок незрілості деяких органів і систем, а швидкий ріст дитини потребує постійного швидкого відновлення РНК і формування нових ДНК. Відомо, що нуклеотиди забезпечують приблизно 15% щоденної потреби дитини у поживних речовинах [31]. Низкою досліджень показано, що при певних станах, які супроводжуються енергетичною недостатністю (недоношеність, морфофункціональна незрілість, період інтенсивного росту, тяжкі інфекційні захворювання тощо), нуклеотиди, що надходять до організму з харчуванням, оптимізують функцію багатьох органів і систем [19,20,22,32].

Нуклеотиди сприяють дозріванню імунної системи, беруть участь у формуванні імунної відповіді. Показано, що ендогенне надходження нуклеїнових кислот збільшує проліферацію лімфоцитів, сприяє диференціюванню В-клітин [31]. Відзначено підвищення синтезу інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), фагоцитарної активності макрофагів, експресії рецепторів ІЛ-2 на клітинній мембрані, збільшення природної активності клітин-кілерів [21]. Низкою авторів відзначено вплив нуклеотидів на вироблення антитіл при вакцинації [23,24,28,29]. Нуклеотиди сприяють росту та поділу клітин у дитини, що швидко росте, вони є універсальним джерелом енергії. У матеріалах сесії ESPHAN (1995) було показано, що потреба в нуклеотидах збільшується при захворюваннях, що супроводжуються енергетичним дефіцитом (пневмонії, пієлонефриті, сепсисі), а також в період швидкого росту, оскільки потрібне постійне формування нових ДНК і швидке відтворення РНК. Подібна картина спостерігається і у дітей з наслідками постгіпоксичного ураження ЦНС, при імунодефіцитних станах, гіпоксії. Надходження нуклеотидів з їжею «економить» в організмі витрати енергії для синтезу цих речовин [18].

Крім того, наявні дані про те, що дотація нуклеотидів сприяє більш швидкому дозріванню нервової тканини, функцій мозку та зорового аналізатора, що вкрай актуально для недоношених та морфофункціонально незрі-

лих дітей, а також малюків з офтальмологічними проблемами [14].

Особливе значення ці суміші можуть мати у дітей з гіпотрофією, анемією, а також тих, що перенесли гіпоксичні порушення в неонатальному періоді. Суміші з нуклеотидами допомагають вирішити низку проблем, які виникають при виходжуванні недоношених дітей. Зокрема йдеться про поганий апетит та низьку прибавку в масі тіла протягом усього першого року життя, крім того, вживання сумішей сприяє більш повноцінному психомоторному розвитку малюків [14].

Нуклеотиди чинять важливий вплив на шлунково-кишковий тракт. У досліджах на тваринах було показано, що при вживанні сумішей, які містять нуклеотиди, відбувається більш швидка регенерація слизової оболонки кишечника при діарейі [19,20]. Вони беруть участь у формуванні нормальної мікрофлори кишечника. Під час вигодовування грудних дітей сумішами з нуклеотидами, становлення нормальної мікробіоценозу кишечника відбувається швидше, рідше спостерігаються такі симптоми, як кишкові кольки, метеоризм. У низці досліджень показано стимулюючий вплив нуклеотидів на ріст біфідобактерій і пригнічення росту патогенних ентеробактерій в кишечнику [20,28].

Також встановлено, що нуклеотиди, які надходять з їжею, покращують всмоктання заліза у кишечнику, впливають на жировий обмін, беруть участь у синтезі поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) та поліненасичених довголанцюжкових жирних кислот [27].

Дані про те, що нуклеотиди грудного молока мають більш широке фізіологічне значення для організму, що росте й розвивається, стали підставою для введення їх у суміші для дитячого харчування та наближення за концентрацією і складом до таких в грудному молоці [27].

Високі технології, які використовуються у процесі виробництва адаптованих сумішей, постійно удосконалюються, що дозволяє максимально наблизити їх склад до жіночого молока.

На ринку продуктів дитячого харчування України з'явилися нові продукти вітчизняного виробника ПАТ «Хорольський молококонсервний комбінат дитячих продуктів» — сухі дитячі молочні суміші ТМ «Малютка premium 1», «Малютка premium 2» та «Малютка premium 3», збагачені нуклеотидами, які повністю відповідають вимогам Європейських стандартів до дитячого харчування. Суміші виготовлені на основі молока найвищої якості виключно від господарств, яким на державному рівні присвоєно статус спеціальних сировинних зон для виробництва продуктів дитячого харчування.

Суша молочна суміш «Малютка premium 1» є стартовою сумішшю та призначена для змішаного або штучного вигодовування дітей з народження до 6-місячного віку у разі нестачі або відсутності материнського молока. Кількість білка становить 1,4 г на 100 мл. Співвідношення сироваткових білків до казеїну в суміші становить 60:40. Суміш збагачена таурином — незамінною амінокислотою, яка відіграє важливу роль у ліпідному обміні, сприяє розвитку нервової системи та становленню зорової функції. Загальна кількість жирів в суміші — 3,6 г на 100 мл (співвідношення ω -6 до ω -3 — 10:1). Вуглеводний компонент представлений єдиним вуглеводом — лактозою в кількості 7,3 г в 100 мл. Суміш містить збалансовану кількість мінеральних речовин, мікроелементів та вітамінів. Суміш «Малютка premium 1» максимально наблизена до материнського молока. Особливістю нової формули є вміст у ній нуклеотидів у межах 2,29–3,93 мг на 1 л понов-



*З рук бабусі в руки мамі,
досвід, що прийшов з роками!*

Важлива примітка: Ідеальним харчуванням для дитини першого року життя є грудне молоко, однак у разі нестачі або відсутності материнського молока рекомендується використовувати молочну суміш «Малютка 2», що забезпечить усі харчові потреби дитини. Завдяки збалансованому складу комплексу «Еко баланс» та вищому рівню вуглеводів, суміш забезпечує подальший повноцінний розвиток малюка.

Висновок санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-04/91310 від 13.09.2011



Хорольський Комбінат
Дитячих Продуктів
• 1972 •

Безкоштовна гаряча лінія:
0 800 30 14 14
www.malysh.ua

Дзвінки зі стаціонарних телефонів
в межах України – безкоштовні.

Таблиця 1

Вміст нуклеотидів у жіночому молоці, коров'ячому молоці та в адаптованій суміші «Малютка premium 1», мг/100 мл

Нуклеотид	Коров'яче молоко	Жіноче молоко	Адапована суміш
Аденозин	0,4	1,1	0,50-0,77
Цитидин	6,7	1,0	0,72-1,39
Гуанозин	-	0,2	0,14-0,30
Інозин	0,3	0,5	0,34-0,61
Уридин	-	0,7	0,50-0,86

Таблиця 2

Характеристика дітей, що знаходилися під спостереженням

Малютка premium 1 (n=37)				Контроль (n=36)			
хлопчики/ дівчатка	середній вік, міс.	маса тіла при народженні, г	зріст при народженні, см	хлопчики/ дівчатка	середній вік, міс.	маса тіла при народженні, г	зріст при народженні, см
17/21	2,62±1,28	3423±61,8	52,29±2,3	17/18	2,13±1,01	3372±64,3	51,71±2,3

Таблиця 3

Динаміка антропометричних показників у дітей

Група	Маса тіла, г		Зріст, см	
	на початку спостереження	через 1,5 міс.	на початку спостереження	через 1,5 міс.
Малютка premium 1 (n=37)	5496±146,2	6874±180,6	58,1±0,67	62,99±0,54*
Контроль (n=36)	5373±212,1	6769±203,1	57,4±3,6	63,8±4,07*

Примітка: *p=0,0001.

леної суміші, що відповідає рівню нуклеотидів у жіночому молоці.

У суміш введені 5 найважливіших нуклеотидів: аденозин, цитидин, уридин, гуанозин, інозит (табл. 1).

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводилося на базі відділення передчасно народжених і патології новонароджених та дитячого поліклінічного відділення №2 дитячої міської клінічної лікарні м. Полтави. Під спостереженням знаходилися 73 доношені дитини у віці від 1-го до 4-х місяців, з яких 37 дітей отримували суміш «Малютка premium 1». Контрольну групу склали 36 немовлят, які знаходилися на грудному вигодовуванні. Більшість дітей основної групи знаходилися на штучному вигодовуванні штучними сумішами з перших днів життя. Характеристика дітей наведена в таблиці 2.

Критерії відбору дітей були наступні: відсутність виразних проявів перинатального ураження головного мозку, відсутність в анамнезі алергічних проявів, штучне або змішане вигодовування, згода батьків на участь в апробації.

Критеріями ефективності застосування суміші у вигодовуванні дітей були наступні показники: клініко-фізіологічні (апетит, наявність або відсутність зригувань, кольок, алергічні прояви, характер випорожнень — частота, консистенція, патологічні вклучення, колір, запах), динаміка масо-зростових показників; клініко-лабораторні (клінічний аналіз крові та сечі до та після призначення суміші).

Результати дослідження та їх обговорення

Діти, за якими велось спостереження, отримували суміш «Малютка premium 1» в об'ємі, що відповідав віку та масі тіла, протягом 1,5 місяця. Відмічена гарна пере-

носимість суміші. Діти із задоволенням їли продукт, витримували режим годування. На фоні застосування суміші «Малютка premium 1» спостерігалось зменшення проявів мінімальних функціональних порушень з боку шлунково-кишкового тракту (зменшення частоти та інтенсивності зригування, кольок). Випорожнення у більшості дітей, що знаходилися під спостереженням, були кашкоподібними, без неперетравлених залишків, до двох разів на добу. У однієї дитини на початку дослідження відзначена поява сухості і обмеженого лущення шкіри. Дані симптоми були нетривалими. Спостереження за малюками показали добру динаміку масо-ростових показників, що свідчить про достатнє харчування (табл. 3).

Показники психомоторного розвитку всіх дітей відповідали віку. За час спостереження випадків гострих захворювань не було. При обстеженні показники периферичної крові, рівень гемоглобіну та еритроцитів відповідали віковій нормі. На тлі застосування нового продукту кількість еозинофілів у крові загалом не наростала і становила в середньому 4,5%. Результати досліджень загальних аналізів сечі не виявили будь-яких відхилень від норми.

Висновки

Поява в Україні сучасних сумішей, збагачених нуклеотидами, дозволяє практикуючим лікарям-педітрам диференційовано підходити до вибору суміші залежно від стану дитини та особливостей її розвитку. Молочні суміші «Малютка premium 1» та «Малютка premium 2» можна рекомендувати для змішаного та штучного вигодовування здорових дітей першого року життя, немовлят, що страждають на незначні функціональні порушення ШКТ, незрілих та з низькою масою тіла при народженні, при імунодефіцитних станах, постгіпоксичних ураженнях центральної нервової системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Охрана, поощрение и поддержка практики грудного вскармливания : совместная декларация ВОЗ/ЮНИСЕФ. — Женева, 1989. — 32 с.
2. Алферов В. П. Питание детей первого года жизни / В. П. Алферов, Ф. П. Романюк. — 2-е изд. — СПб., 2003. — 48 с.
3. Бережной В. В. Отечественные адаптированные молочные смеси, обогащенные олигосахаридами и нуклеотидами, в питании детей раннего возраста / В. В. Бережной, В. Г. Козачук // Совр. педиатрия. — 2012. — № 4 (44). — С. 15—19.
4. Вороненко Ю. П. Еталони практичних навичок для лікарів загальної практики сімейної медицини [навч.-метод. посібн.] / Ю. П. Вороненко, Г. І. Лисенко. — К., 2012. — Т. 2. — С. 222—240.

5. Гулькина О. С. Современные подходы к питанию детей раннего возраста / О. С. Гулькина // Практика педиатра. — 2010. — С. 54—56.
6. Дэвид Новые технологии улучшения продуктов детского питания / Дэвид // Педиатрия. — 1997. — № 1. — С. 61—62.
7. Захарова И. Н. Значение нуклеотидов в питании детей раннего возраста / И. Н. Захарова, Е. В. Лыкина, Н. А. Коровина // Педиатрия. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 102—106.
8. Кешишян Е. С. Смеси с нуклеотидными добавками для вскармливания детей первого года жизни / Е. С. Кешишян, Е. К. Бердникова // Детское питание XXI века
9. Кешишян Е. С. Смеси с нуклеотидными добавками для вскармливания грудных детей. Ожидаемый эффект / Е. С. Кешишян, Е. К. Бердникова // Педиатрия. Consilium medicum. — 2002. — Прил. № 2. — С. 27—30.
10. Кожевникова Е. Н. Современные молочные смеси в питании детей первого года жизни / Е. Н. Кожевникова // Вопр. совр. педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 57—63.
11. Конь И. Я. К дискуссии по проблемам вскармливания детей первого года жизни / И. Я. Конь, Е. М. Фатеева, Т. Н. Сорвачева // Педиатрия. — 2003. — № 1. — С. 69—74.
12. Конь И. Я. Современные подходы к организации искусственного вскармливания детей первого года жизни / И. Я. Конь // Лечащий врач. — 2010. — С. 56—59.
13. Котлуков В. К. Современные технологии для поддержки грудного вскармливания / В. К. Котлуков, Л. Г. Кузьменко, Н. В. Антипова // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 5. — С. 102.
14. Ладодо К. С. Рациональное питание детей раннего возраста / К. С. Ладодо. — М.: Миклош, 2008. — 281 с.
15. Самур П. К. Харчування у педіатрії / П. К. Самур, К. Кінг. — Л.: Медицина Світу, 2012. — 562 с.
16. Фатеева Е. М. Грудное вскармливание и психологическое единство «МАТЬ-ДИТЯ» / Е. М. Фатеева, Ж. В. Цареградская. — М., 2000.
17. Эллиот В. Биохимия и молекулярная биология / В. Эллиот, Д. Эллиот. — М., 2000. — С. 311—321.
18. Arnaud A., Lopez-Pedrosa J. M., Torres M. I., Gil A. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003. — Vol. 37, № 2. — P. 124—131.
19. Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrhoeal disease in infants / Brunser O., Espinosa J., Araya M., Gruchet S., Gil A. // Asta Paediatr. — 1994. — Vol. 883. — P. 188—191.
20. Carver J. D. Dietary nucleotides: effects on the immune and gastrointestinal systems / J. D. Carver // Acta Paediatr. — 1999. — Vol. 88 (430). — P. 83—8.
21. Dietary nucleotides effects upon immune function in infants / Carver J. D., Pimental B., Cox W. I., Barmess L. A. // Pediatrics. — 1991. — Vol. 88. — P. 359—363.
22. Carver J. D., Saste M., Sosa R. [et al.] // Pediatric Research. — 2002. — Vol. 52. — P. 425—429.
23. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 2: Immune cell development / Buck R. H., Thomas D. L., Winship T. R. [et al.] // Ped. Res. — 2004. — Vol. 56. — P. 891—900.
24. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 1: Humoral response / Schaller J. P., Kuchan M. J., Thomas D. L. [et al.] // Ped. Res. — 2004. — Vol. 56. — P. 883—890.
25. Все потенциально имеющиеся нуклеотиды материнского молока на стадии лактации / James L. Leach, Jeffrey H. Baxter, Bruce E. Molitor [et al.] // Ам. журн. клин. питания. — 1995. — Т. 61, № 6. — С. 1224—30.
26. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides / Pickering L. K., Granjff D. M., Erickson J. R. [et al.] // Pediatrics. — 1998. — Vol. 101 (2). — P. 242—249.
27. Olivares M. [et al.] // J. Hum. Lact. — 2005. — Vol. 21. — P. 8—17.
28. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides / Pickering L. K., Granjff D. M., Erickson J. R. [et al.] // Pediatrics. — 1998. — Vol. 101 (2). — P. 242—9.
29. Rink L. Zinc-altered immune function and cytokine production / L. Rink, H. Kirchner // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130. — P. 1407—1411.
30. Shankar A. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection / A. Shankar, A. Prasad // Am. J. Clin. Nutr. — 1998. — Vol. 68. — P. 447—463.
31. Schlimme E., Martin D., Meisel H. // Br. J. Nutr. — 2000. — Vol. 84. — Suppl. 1. — P. 59—68.
32. Effect of dietary nucleosides on growth and maturation of the developing gut in the rat / Uauy R., Stringel G., Thomas R., Quan R. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1990. — Vol. 10. — P. 497—503.

ЗНАЧЕНИЕ НУКЛЕОТИДОВ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

В.К. Козакевич

ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

Цель: оценка эффективности применения адаптированной молочной смеси «Малютка premium 1» для вскармливания детей первых месяцев жизни.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 73 доношенных ребенка в возрасте от 1-го до 4-х месяцев. Адаптированную молочную смесь «Малютка premium 1» получали 37 детей в течение 1,5 месяца. Контрольную группу составили 36 младенцев, находившихся на грудном вскармливании.

Результаты. На фоне применения смеси «Малютка premium 1» наблюдалось уменьшение проявлений минимальных дисфункций желудочно-кишечного тракта (уменьшение частоты и интенсивности срыгиваний, колик) и хорошая динамика массо-ростовых показателей. Отмечены хорошие органолептические свойства смеси и удовлетворительная питательная ценность продукта.

Выводы. Молочную смесь «Малютка premium 1» можно рекомендовать для смешанного и искусственного вскармливания здоровых детей первого года жизни.

Ключевые слова: дети, искусственное вскармливание, адаптированная молочная смесь, нуклеотиды.

THE VALUE OF NUCLEOTIDES IN THE INFANT'S NUTRITION

V.K. Kozakevich

HSEI of Ukraine «Ukrainian Medical Dental Academy», Poltava

Objective: To estimate the effectiveness of adapted milk formula «Malyutka premium 1» for feeding of the infants from the first month of life.

Patients and methods. The 73 full-term children in the age from 1 to 4 months were under observation. Adapted milk formula «Malyutka premium 1» got 37 children during the 1.5 months. The control group consisted of 36 nursing infants.

Results. In the setting of application of milk formula «Malyutka premium 1» was observed a decrease in symptoms of minimal dysfunction of the gastrointestinal tract (decrease in the frequency and intensity of regurgitation and colic) and good dynamic mass-height indicators. It is marked good organoleptic properties of the milk formula and satisfactory nutritional value of the product.

Conclusions. Milk formula «Malyutka premium 1» can be recommended for mixed and artificial feeding of healthy infants of the first year of life.

Key words: children, artificial feeding, adapted milk formula, nucleotides.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЖЕЛТУХИ «ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ»

Е.А. Старец, Н.А. Малиновская, Н.В. Мовлянова
Одесский национальный медицинский университет, Украина

Цель: выявление факторов риска желтухи «грудного вскармливания» путем оценки физического развития и клинического течения этого заболевания у детей первого месяца жизни.

Пациенты и методы. Основную группу составили 37 детей в возрасте 1 месяц, находившиеся на лечении с диагнозом «Конъюгационная желтуха»; контрольную группу — 30 практически здоровых детей аналогичного возраста с физиологической желтухой в анамнезе, находившиеся исключительно на грудном вскармливании. Критериями включения в исследование являлись подтвержденная гипербилирубинемия (за счет непрямого билирубина), отсутствие воспалительной патологии, отсутствие сопутствующей соматической патологии, исключительно грудное вскармливание, рождение в срок. Использовались общеклинические методы исследования, оценка физического развития с помощью программы ВОЗ Anthro, биохимический анализ крови.

Результаты. Половых отличий в частоте встречаемости желтухи «грудного вскармливания» не наблюдалось. У детей обоих полов при рождении отмечена достоверно низкая масса тела (менее -2 стандартных отклонений) при нормальных значениях длины тела. Достоверным фактором риска развития желтухи «грудного вскармливания» является прибавка массы тела ребенка в первый месяц жизни 600 г и менее. Обнаружена слабая положительная корреляционная связь между уровнем общего билирубина и уровнем АЛТ, уровнем общего билирубина и уровнем тимоловой пробы.

Выводы. Основным этиологическим фактором желтухи «грудного вскармливания» следует считать не снижение конъюгации билирубина в печени, а недостаточное грудное вскармливание, приводящее к относительному голоданию и усилению реабсорбции непрямого билирубина.

Ключевые слова: желтуха «грудного вскармливания», непрямо́й билирубин, дети.

Введение

Актуальность проблемы желтухи новорожденных определяется высокой частотой данного состояния, трудностями дифференциальной диагностики и выбора тактики рационального ведения ребенка. Согласно данным литературы, при грудном вскармливании 10% детей остаются желтушными до месячного возраста [1,3]. У новорожденных, которые находятся на исключительно грудном вскармливании, желтуха может иметь два пика повышения билирубина (между 4–5 и 14–15 днями) [2, 6]. В таких случаях наблюдается замедленное уменьшение интенсивности желтушной окраски кожи, и желтуха может оставаться до 12 недели жизни ребенка. Данная желтуха диагностируется методом исключения у здоровых доношенных детей при отсутствии нарушений общего состояния. Она не нуждается в проведении медикаментозной терапии и прекращении грудного вскармливания [1].

За последние годы взгляды на этиологию желтухи «грудного вскармливания» существенно изменились. В 60–80 гг. XX века основным механизмом считали снижение конъюгации билирубина в печени в связи с предположительным воздействием некоторых веществ, находящихся в молоке матери (прегнандиол, липаза, некоторые виды жирных кислот и др.). Уже в конце XX века эти теории были опровергнуты. На сегодняшний день доказано, что недостаточное грудное вскармливание приводит к относительному голоданию, что вызывает усиление реабсорбции непрямого билирубина (НБ). Кроме того, голодание в первые дни жизни приводит к задержке отхождения мекония, в котором содержится большое количество НБ, поступающего обратно в кровь ребенка [3]. Проведены исследования, показывающие, что при адекватном грудном вскармливании в первые 5 дней жизни ребенка степень проявления желтухи не отличается от таковой при искусственном вскармливании [5]. В эксперименте показано, что 2/3 образцов человеческого молока снижают интестинальную абсорбцию НБ у крыс (субстанция неизвестна) [4]. Достоверным является тот факт, что при жел-

тухе «грудного вскармливания» НБ всегда понижается до нормы [3].

Точному определению данного состояния препятствует тот факт, что в русскоязычной версии МКБ-10 невозможно найти соответствующий шифр для желтухи «грудного вскармливания». В то же время обращает на себя внимание патологическое состояние под шифром P59.3 «Неонатальная желтуха, обусловленная средствами, ингибирующими лактацию». В оригинальной версии МКБ-10 шифру P59.3 соответствует «Neonatal jaundice from breast milk inhibitor», что правильнее было бы перевести как «Неонатальная желтуха, обусловленная ингибиторами грудного молока», и подразумевается та самая желтуха «грудного вскармливания» (учитывая, что МКБ-10 создавалась в 1989 г., механизм ингибирования конъюгации считался основным патогенетическим механизмом).

Целью нашей работы стало выявление факторов риска желтухи «грудного вскармливания» путем оценки физического развития и клинического течения этого заболевания у детей первого месяца жизни.

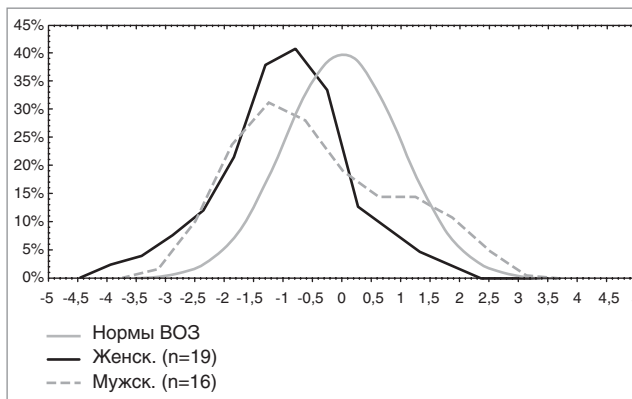


Рис. Соотношение ИМТ к возрасту у детей с желтухой «грудного вскармливания» при рождении.

Таблица

Прибавка массы тела на первом месяце жизни

Группа	Прибавка массы								
	менее 500 г			менее 600 г			менее 700 г		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Основная	8	21,6	8,3-34,9	13	35,1	19,7-50,5	15	40,5	24,7-56,3
Контрольная	0	0	0	2	6,7	2,25-15,6	6	20,0	5,7-34,3

Материал и методы исследования

Основную группу составили 37 детей в возрасте 1 месяц, находившихся на лечении с диагнозом «Конъюгационная желтуха» в грудном отделении городской детской больницы №1 им. Б.Я. Резника в период с августа по октябрь 2011 года. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей в возрасте 1 месяц с физиологичной желтухой в анамнезе, которые находились исключительно на грудном вскармливании.

Критериями включения в исследование являлись подтвержденная гипербилирубинемия (за счет НБ), отсутствие воспалительной патологии, отсутствие сопутствующей соматической патологии, исключительно грудное вскармливание, рождение в срок. Использовались общеклинические методы исследования, оценка физического развития с помощью программы ВОЗ Anthro, биохимический анализ крови.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ гендерного соотношения в исследуемой когорте не выявил половых отличий в частоте встречаемости желтухи «грудного вскармливания»: мальчиков было 16 (45,7±8,4%), девочек — 19 (54,3±8,4%).

При анализе антропометрических данных этих детей при рождении с помощью таблиц z-scores следует отметить достоверно низкую массу тела у детей обоих полов (менее -2 стандартных отклонений) при нормальных значениях длины тела. Так, среднее значение стандартных отклонений (СО) показателя длины тела к возрасту было 1,1±1,71; массы тела к возрасту — 0,09±1,15. При оценке веса к длине тела менее -3 СО было у 2,9% детей (0%, 9,8%; 95% ДИ), менее -2 СО — у 24,2% (8,1%, 40,4%; 95% ДИ), более +1 СО — у 6,1% (0%, 15,7%; 95% ДИ), более +2 СО — у 0% (0%, 1,4%; 95% ДИ), среднее СО — 1,14±1,21. При оценке индекса массы тела к возрасту менее -3 СО было у 2,9% детей (0%, 9,8%; 95% ДИ), менее -2 СО — у 11,4% (0%, 23,4%; 95% ДИ), более +1 СО — у 11,4% (0%, 23,4%; 95% ДИ), более +2 СО — у 0% (0%, 1,4%; 95% ДИ), среднее СО — 0,72±1,14. Как видно на графике, половых отличий в массоростовых показателях не наблюдалось.

В биохимическом анализе крови уровень общего билирубина составлял 159±49,5 мкмоль/л (53,8–261 мкмоль/л), непрямого билирубина — 146±49,9 мкмоль/л (44,6 – 250 мкмоль/л), прямого — 13±6,1 мкмоль/л (3,1 –

30 мкмоль/л), АСТ — 0,64±0,63 (0,19–3,79), АЛТ — 1,29±1,05 (0,32–4,22), тимоловая проба — 1,82±0,61 (0,9 – 2,7). Обнаружена слабая положительная корреляционная связь между уровнем общего билирубина и уровнем АЛТ (r=0,23), уровнем общего билирубина и уровнем тимоловой пробы (r=0,20). Между биохимическими показателями крови и степенью дефицита массы тела корреляционной связи не обнаружено.

Учитывая, что основным этиологическим фактором желтухи «грудного вскармливания» сегодня признано недостаточное грудное вскармливание, в качестве профилактики Медицинская академия грудного вскармливания (США) рекомендует начинать грудное вскармливание не позже первого часа жизни, использовать исключительно грудное вскармливание, обеспечить правильную технику прикладывания ребенка к груди, кормить по первому требованию. Первым требованием является прикладывание губами, нахождение рук возле рта, проявления беспокойства, различные звуки. Крик — это уже поздний сигнал, дожидаться которого нельзя [6]. При уровне ОБС на 34–51 мкмоль/л ниже уровня, необходимого для начала терапии (около 300 мкмоль/л), рекомендуется частичная или полная замена грудного вскармливания. Полная замена грудного вскармливания на 24–48 часов более эффективна, однако незначительное добавление смеси также снижает интестинальное всасывание НБ. При этом смеси с гидролизатами белков более эффективны. Кормить следует из чашки или с помощью системы для докорма [6].

Выводы

Половых отличий в частоте встречаемости желтухи «грудного вскармливания» не наблюдается. У детей обоих полов при рождении отмечена достоверно низкая масса тела (менее -2 СО) при нормальных значениях длины тела. Достоверным фактором риска развития желтухи «грудного вскармливания» является прибавка массы тела ребенка в первый месяц жизни 600 г и менее. Обнаружена слабая положительная корреляционная связь между уровнем общего билирубина и уровнем АЛТ, уровнем общего билирубина и уровнем тимоловой пробы. Основным этиологическим фактором желтухи «грудного вскармливания» следует считать не снижение конъюгации билирубина в печени, а недостаточное грудное вскармливание, приводящее к относительному голоданию и усилению реабсорбции непрямого билирубина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении клинического протокола предоставления неонатологической помощи детям «Желтуха новорожденных»: приказ МЗ Украины от 27.04.2006 № 255 [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.moz.gov.ua>. — Название с экрана.
2. Шеплягина И. А. Рациональное вскармливание детей первого года жизни / И. А. Шеплягина, О. Я. Дейнеко, Т. И. Легонькова // Педиатрия. — 2006. № 6. — С. 46–52.

3. Gartner L. Hyperbilirubinemia and breastfeeding / L. Gartner // Textbook on Lactation / Hale T. W., Hartmann P.E. eds. — Pharmasoft Publishing, Amarillo, TX, 2007.
4. Gartner L. M. Effect of milk feeding on intestinal bilirubin absorption in the rat / L. M. Gartner, K. S. Lee, A. D. Moscioni // J. Pediatr. — 1983. — Vol. 103. — P. 464—471.
5. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia / Ip S., Chung M., Kulig J. [et al.] // Pediatrics. — 2009. — Vol. 114. — P. 130—153.
6. Protocol №22: Guidelines for Management of Jaundice in the Breastfeeding Infant Equal to or Greater Than 35 Weeks' Gestation. Academy of Breastfeeding Medicine. Breastfeeding medicine 2010;5.

ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЖОВТЯНИЦІ «ГРУДНОГО ВИГОДОВУВАННЯ»

О.О. Старець, Н.О. Малиновська, Н.В. Мовлянова (Одеса)

Одеський національний медичний університет, Україна

Мета: виявлення факторів ризику жовтяниці «грудного вигодовування» шляхом оцінки фізичного розвитку і клінічного перебігу цього захворювання у дітей першого місяця життя.

Пацієнти і методи. Основну групу склали 37 дітей віком один місяць, що знаходилися на лікуванні з діагнозом «Кон'югаційна жовтяниця»; контрольну групу — 30 практично здорових дітей аналогічного віку з фізіологічною жовтяницею в анамнезі, які знаходилися на винятково грудному вигодовуванні. Критеріями включення у дослідження були підтверджена гапербілірубінемія (за рахунок непрямого білірубину), відсутність запальної патології, відсутність супутньої соматичної патології, винятково грудне вигодовування, народження у термін. Застосовувалися загальноклінічні методи дослідження, оцінка фізичного розвитку за допомогою програми ВООЗ Anthro, біохімічний аналіз крові.

Результати. Статевих відмінностей у частоті виникнення жовтяниці «грудного вигодовування» не спостерігалось. У дітей обох статей при народженні відмічена достовірно низька маса тіла (менше -2 стандартних відхилень) при нормальних значеннях довжини тіла. Достовірним фактором ризику розвитку є прибавка маси тіла дитини в перший місяць життя 600 г і менше. Виявлено слабкий додатний кореляційний зв'язок між рівнем загального білірубину та рівнем АЛТ, рівнем загального білірубину і рівнем тимолової проби.

Висновки. Основним етіологічним чинником жовтяниці «грудного вигодовування» слід вважати не зниження кон'югації білірубину в печінці, а недостатнє грудне вигодовування, що призводить до відносного голодування і посилення реабсорбції непрямого білірубину.

Ключові слова: жовтяниця «грудного вигодовування», непрямий білірубін, діти.

RISK FACTORS OF «BREAST FEEDING» JAUNDICE DEVELOPMENT

E.A. Starets, N.A. Malinovskaya, N.V. Movlyanova

Odessa State Medical University, Ukraine

Objective: To identify risk factors of «breast feeding» jaundice by assessing of physical development and clinical course of the disease in children in the first months of life.

Patients and methods. The main group included 37 children in the age of 1 month, who were under the treatment with a diagnosis of «Conjugational jaundice»; the control group included 30 healthy children of similar age with physiological jaundice in anamnesis, who were exclusively nursing. Inclusion criteria were certifications about the presence of hyperbilirubinemia (due to indirect bilirubin), the absence of an inflammatory pathology, lack of concomitant somatic pathology, exclusive breast feeding and birth in time. The general clinical research methods, evaluation of physical development with the help of the WHO Anthro, blood chemistry were used.

Results. Sex differences in the frequency of «breast feeding» jaundice are not observed. In children of both sexes at birth presented significantly low body weight (less than -2 standard deviations) at normal body length. Significant risk factor for the «breast feeding» jaundice development is the child's weight gain in the first month of life on 600 g and less. A weak positive correlation between the level of total bilirubin and ALT levels and also between total bilirubin level and the level of thymol are found.

Conclusions. The main etiologic factor of «breast feeding» jaundice should be considered not reduction of bilirubin conjugation in the liver but the lack of breast feeding which is leads to a relative starvation and increased reabsorption of unconjugated bilirubin.

Key words: «breast feeding» jaundice, indirect bilirubin, children.

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПІЇ КИШКОВИХ КОЛЬОК, ОБУМОВЛЕНИХ ЛАКТАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ

Ю.В. Марушко, Т.В. Іовіца

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

Мета: визначити роль лактазної недостатності у виникненні кишкових кольок у дітей грудного віку, оцінити клінічне значення водневого дихального тесту для діагностики кишкових кольок.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилось 149 дітей віком 1–6 місяців з кишковими коліками та ознаками диспептичних порушень. Всі діти знаходилися на грудному вигодовуванні, у них не відмічалось відставання у вазі та психомоторному розвитку; загальні аналізи крові та сечі без патологічних зрушень. З метою дослідження лактазної недостатності проводився водневий дихальний тест з навантаженням харчовою лактозою (1,5 г/кг). У терапії дітей застосовували Мамалак (1 капсула — 3000 ОД лактази) або Коліпрев (1 крапля — 150 ОД лактази).

Результати. Дітям першого півріччя життя, що знаходяться на грудному вигодовуванні, за наявності кишкових кольок та диспептичних розладів властиві транзиторна лактазна недостатність та надлишковий лактозозалежний бактеріальний ріст у кишечнику. Застосування лактази дозволяє коригувати стан мікрофлори кишечнику та зберегти грудне вигодовування.

Висновки. Водневий дихальний тест — інформативний метод діагностики кишкових кольок у дітей грудного віку, зумовлених лактазною недостатністю. Включення лактази у комплексну терапію кишкових кольок має виразний клінічний ефект, що підтверджується результатами водневого дихального тесту у динаміці спостережень.

Ключові слова: кишкова колька, діти, лактазна недостатність, водневий дихальний тест, лікування.

Вступ

У сучасній педіатрії нині все більшої актуальності набуває проблема функціональних порушень з боку шлунково-кишкового тракту, визначення причин їх виникнення та розробка лікувально-реабілітаційних заходів у дітей грудного віку. Певна роль у виникненні кишкових кольок у дітей перших місяців життя належить лактазній недостатності (Ю.Г. Мухина і соавт., 2003; Д.В. Усенко, А.В. Горелов, 2009; О.Г. Шадрін та співавт., 2011; Ю.В. Марушко та співавт., 2012).

Функціональними захворюваннями ШКТ у дітей першого року життя вважають захворювання, в основі яких лежить недосконалість моторної функції (фізіологічний гастроєзофагальний рефлюкс, порушення акомодатції шлунка та антропілоричної моторики, дискінезії тонкої та товстої кишки тощо) та секретії (значна варіабельність активності шлункової, панкреатичної та кишкової ліпази, низька активність пепсину, незрілість ферментів, зокрема лактази тощо). Ці порушення призводять до розвитку зригувань, кишкових кольок, метеоризму, диспепсії, які не пов'язані з органічними причинами та суттєво не впливають на стан здоров'я дитини, але значно змінюють якість життя (M. Grover et al., 2009; Yale S.H. et al., 2008).

Кишкові кольки часто зустрічаються в грудному віці. У популяційному проспективному дослідженні, проведеному в Італії (G. Iacono, R. Merolla, D. D'Amico et al., 2005), вивчалася частота функціональних порушень ШКТ у дітей першого року життя: серед 2879 дітей віком до 6-ти місяців у 54,9% обстежених відмічалися симптоми функціональних порушень ШКТ. Кишкові кольки спостерігались у 20,5%, зригування — у 23,1%, закрепи — у 17,6%, блювота — у 6% та діарея — у 4,1% обстежених. Частіше функціональні порушення ШКТ спостерігались у дітей з малою масою тіла при народженні або у недоношених. Взагалі кишкові кольки реєструються у 30–70% дітей грудного віку, починаючи з 2–3-х тижнів життя [3].

До факторів, що викликають кишкові кольки, відносять: характер вигодовування дитини, вид сумішей,

ковтання повітря при смоктанні, харчову непереносимість на фоні лактазної недостатності, алергію до білків коров'ячого молока та інших компонентів харчування тощо (Е.А. Корниенко та ін. 2006). У 50% дітей із синдромом подразненого кишечнику на першому році життя спостерігаються резистентні кольки (А.И. Хавкин, 2001). Певну роль грає незрілість нервової регуляції діяльності кишечнику. Відмічають незрілість ферментних систем у новонароджених і, як наслідок, посилення бродильних процесів.

При діагностиці кольок важливо не пропустити патологічні стани, які можуть проявлятися як дитячі кишкові кольки, — плач, неспокій, здуття живота, порушення стільця (W.E. Tjon, A. Ten, M. Wolters, 2004). Під час дитячих кольок не погіршується загальний стан, не відмічається відставання у наборі маси тіла та у психомоторному розвитку. Загальний аналіз крові, сечі, копрологічного дослідження без патологічних зрушень. Зниження рН калу менше 5,5, підвищення рівня вуглеводів у калі у 2–3 та більше разів порівняно з нормою та згадування в анамнезі про погану переносимість молока і молочних продуктів у членів родини може вказувати на діагноз лактазної недостатності. При легких формах лактазної недостатності характер випорожнень довгий час не змінюється, а збільшення маси тіла дитини є помірним. Та єдиним проявом хвороби є кишкова колька. Вік дитини, в якому проявляється лактазна недостатність, відповідає віку дітей з кишковими кольками.

На сьогодні чітко не встановлена роль лактазної недостатності (транзиторної) у виникненні кишкових кольок у дітей.

Мета дослідження: визначити роль лактазної недостатності у виникненні кишкових кольок у дітей грудного віку, оцінити клінічне значення водневого дихального тесту для діагностики кишкових кольок, зумовлених лактазною недостатністю, у дітей грудного віку.

Матеріал і методи дослідження

У відділенні молодшого дитинства дитячої клінічної лікарні №5 м. Києва у 2012 р. під спостереженням знаходи-

Таблиця 1

Клінічні прояви кишкових кольок у дітей грудного віку

Клінічні прояви	Кількість дітей	
	абс.	%
Кишкові кольки	149	100
Зригування	91	61,1
Рідкий стілець	125	83,9
Закрепи	24	16,1
Загальний неспокій дитини	149	100

Таблиця 2

Показники водневого дихального тесту у дітей з кишковими кольками з урахуванням вмісту водню та віку дитини

Вік, міс.	Загальна кількість дітей	К-сть дітей з урахуванням вмісту водню у повітрі після навантаження лактозою (ppm), абс. (%)		
		збільшення водню ≥ 20 ppm	збільшення водню $>10 < 20$ ppm	збільшення водню < 10 ppm
1–2	61	32 (52,5%)	21 (34,4%)	8 (13,1%)
2–3	52	27 (51,9%)	16 (30,8%)	9 (17,3%)
3–6	36	15 (41,7%)	12 (33,3%)	9 (25%)
1–6	149	74 (49,7%)	49 (32,9%)	26 (17,4%)

Таблиця 3

Показники водневого дихального тесту у дітей з кишковими кольками залежно від часу проведення та віку дитини

Вік, міс.	К-сть дітей з урахуванням вмісту водню у повітрі (ppm) на першій годині дослідження, абс. (%)			К-сть дітей з урахуванням вмісту водню у повітрі (ppm) на другій годині дослідження, абс. (%)		
	збільшення водню < 10 ppm	збільшення водню $> 10 < 20$ ppm	збільшення водню ≥ 20 ppm	збільшення водню < 10 ppm	збільшення водню $> 10 < 20$ ppm	збільшення водню ≥ 20 ppm
1–2	4 (6,5%)	15 (24,6%)	20 (32,8%)	4 (6,5%)	6 (9,8%)	12 (19,7%)
2–3	4 (7,7%)	9 (17,3%)	18 (34,6%)	5 (9,6%)	7 (13,5%)	9 (17,3%)
3–6	5 (13,9%)	7 (19,4%)	9 (25%)	4 (11,1%)	5 (13,9%)	6 (16,7%)
1–6	13 (8,7%)	31 (20,8%)	47 (31,5%)	13 (8,7%)	18 (12,1%)	27 (18,1%)

лось 149 дітей віком 1–6 місяців, у яких відмічались кишкові кольки і певні клінічні диспептичні прояви, що вказували на ймовірність лактазної недостатності. Всі діти знаходилися на грудному вигодовуванні.

У роботі використовували «Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» (наказ МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59).

Кишкові кольки були діагностовані на підставі «правил трьох»: плач протягом трьох годин на добу, не менше трьох діб на тиждень, протягом трьох тижнів поспіль. Діагностичними критеріями також є вік 1–6 місяців, рекурентний характер симптомів. Під час дитячих кольок не відмічалось відставання у вазі та у психомоторному розвитку. Загальний аналіз крові та сечі був без патологічних зрушень.

Підставою для обстеження дітей на лактазну недостатність були наступні клінічні прояви: зригування, кишкові кольки відразу після годування дитини, рідкий стілець з кислим запахом та зміни у копрограмі – рН калу менше ніж 5,5 у більшості дітей.

З метою дослідження лактазної недостатності проводився водневий дихальний тест з навантаженням харчовою лактозою (1,5 г/кг). Для визначення водню (H²) у видихуваному повітрі використовували апарат Gastro+Gastrolyzer (Gastro+Gastrolyzer Breath hydrogen (H²) monitor) виробництва Bedfont Scientific Limited (UK). Нами розроблена методика проведення водневого дихального тесту з використанням масок відповідного розміру для грудних дітей. Водень вимірювали до навантаження лактозою (базальний рівень) та через 30 хвилин протягом трьох годин. Позитивним вважається тест при збільшенні рівня водню ≥ 20 ppm. При збільшенні рівня водню $> 10 < 20$ ppm визначається надлишковий лактозозалежний бактеріальний ріст у кишечнику.

Повторно дихальний водневий тест проводився після застосування лікувальних заходів, через 10 днів від початку терапії.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічні прояви кишкових кольок у дітей грудного віку наведені у таблиці 1.

При проведенні дихального тесту дітям з кишковими кольками виявили різне підвищення вмісту водню після навантаження лактозою.

Як видно із даних таблиці 2, лактазна недостатність була виявлена у 74 (49,7%) дітей, відмічалось збільшення рівня водню у видихуваному повітрі ≥ 20 ppm. Було відмічено, що у 32 (52,5%) дітей віком 1–2 міс. частіше збільшується рівень водню у видихуваному повітрі ≥ 20 ppm. Лактазна недостатність була виявлена у 27 (51,9%) дітей віком 2–3 міс. У дітей віком 3–6 міс. лактазна недостатність спостерігалась дещо рідше – у 15 (41,7%) дітей.

Нами було виявлено 49 (32,9%) дітей з надлишковим лактозозалежним бактеріальним ростом у кишечнику, практично у всіх групах він зустрічався з однаковою частотою – 34,4–30,8% випадків.

У 26 (17,4%) обстежених дітей рівень водню не перевищував 10 ppm, що вважається негативним результатом водневого дихального тесту.

Нами було відмічено динаміку збільшення рівня водню у повітрі (ppm) залежно від часу проведення тесту та віку дитини (табл. 3). Як видно з таблиці, лактазна недостатність за водневим тестом вже на першій годині дослідження спостерігалась у 47 (31,5%) дітей, частіше у дітей віком 1–2 та 2–3 місяці життя (32,8–34,6%). На другій годині дослідження лактазна недостатність спостерігалась у 27 (18,1%) дітей, майже однаково у всіх групах обстежених – 19,7–16,7%.

За даними водневого тесту на першій годині дослідження у 31 (20,8%) дитини відмічався надлишковий лактозозалежний бактеріальний ріст у тонкому кишечнику, частіше у дітей віком 1–2 місяці життя – у 15 (24,6%). На другій годині дослідження надлишковий лактозо-

Ферменти лактази

усувають **ОСНОВНУ ПРИЧИНУ** колік



- Фермент лактаза внесений в "Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення"* в якості медикаментозного лікування кишкових кольок у дітей.
- Фермент лактази зменшує вираженість метеоризму і кишкових кольок на 2-4 добу**.
- Ферменти лактази – усувають основну причину кольок.
- Ферменти лактази – зберігають грудне вигодовування дітей.



*Наказ МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59 "Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення"

**Проблемні питання перебування та лікування лактазної недостатності у дітей раннього віку /О.Г. Шадрін, Т.Л. Марушко, В.П. Місник, В.М. Фисун, К.Р. Марушко // "Современная педиатрия", №6, 2011.

Таблиця 4

Динаміка клінічних проявів кишкових кольок у дітей на 1, 5 та 10 добу лікування

Клінічні прояви	I група (n=74)						II група (n=49)					
	1 доба		5 доба		10 доба		1 доба		5 доба		10 доба	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кишкові кольки	74	100	34	45,9	1	1,3	49	100	28	57,1	4	8,2
Зригування	47	63,5	24	32,4	0	0	28	57,1	20	40,8	1	2,0
Рідкий стілець	61	82,4	21	28,4	0	0	43	87,7	22	44,9	6	12,2
Закрепи	11	14,9	2	2,7	0	0	8	16,3	9	18,4	2	4,1
Загальний неспокій дитини	74	100	34	45,9	0	0	49	100	17	34,7	1	2,0

Таблиця 5

Показники водневого дихального тесту у дітей I та II групи з урахуванням вмісту водню на 10 добу лікування

Група	Загальна кількість дітей	К-сть дітей з урахуванням вмісту водню у повітрі (ppm), абс. (%)		
		збільшення водню ≥20 ppm	збільшення водню >10<20 ppm	збільшення водню <10 ppm
I група	n=74	0 (0%)	2 (2,7%)	72 (97,3%)
II група	n=49	0 (0%)	1 (2,1%)	48 (97,9%)

залежний бактеріальний ріст у кишечнику спостерігався у 18 (12,1%) дітей, частіше у віці 2–3 та 3–6 місяців життя – 13,5–13,9%, що вказувало на кишкову непереносимість лактози з ретроградним ілеїтом.

Збільшення рівня водню у повітрі до 10 ppm на першій та другій годині дослідження не відрізнялося у дітей різних вікових груп та становило 8,7%.

Таким чином, водневий тест дозволив розподілити всіх дітей з кишковими кольками на три групи – з лактазною недостатністю, з лактозозалежним надлишковим бактеріальним ростом та на дітей з кольками, у яких водневий тест був негативним. Такий розподіл дає можливість проведення диференційованих лікувальних заходів.

З лікувальною метою по застосуванню фермента лактази нами були виділені 2 групи. У терапії дітей застосовували Мамалак (1 капсула 3000 ОД лактази) або Коліпрев (1 крапля 150 ОД лактази) з різним дозуванням у кожній групі.

I групу склали 74 дитини з кишковими кольками та позитивним дихальним водневим тестом на лактазну недостатність. Діти отримували лактазу (Мамалак, Коліпрев) із розрахунку 750 ОД лактази на 100 мл молока. При кожному годуванні фермент додавали до 10–15 мл зцідженого грудного молока, залишали на 5–10 хвилин для ферментації і давали дитині на початку годування, після чого дитина отримувала грудне годування. Курс лікування склав 10 діб.

II групу склали 49 дітей з кишковими кольками та надлишковим лактозозалежним бактеріальним ростом у кишечнику, які отримували лактазу (Мамалак, Коліпрев) із розрахунку 750 ОД лактази на 100 мл молока курсом 10 діб.

Динаміка клінічних проявів у дітей з кишковими кольками та лактазною недостатністю на тлі лікування наведена у таблиці. Як видно із даних таблиці 4, на п'яту добу лікування у 34 (45,9%) дітей I групи спостерігались кишкові кольки, а на 10-ту добу – лише у 1 (1,3%). У дітей 2 групи також спостерігалася виразна клінічна динаміка. Було відмічено зміни стільця. У дітей I групи рідкий стілець на 5 добу зберігався лише у 21 (28,4%) дітей, а на 10-ту добу рідкий стілець не спостерігався. Загальний неспокій дитини зменшувався в обох групах та на 10 добу практично зникав.

Таким чином, встановлена виразна динаміка застосування фермента лактази у дітей, які мали лактазну недостатність або лактозозалежний надлишковий рост бакте-

рій у кишечнику. Фермент лактаза гарно переносився, побічних дій не спостерігалось. Застосування лактази дозволило зберегти грудне вигодовування, що вкрай необхідно для росту і розвитку дитини.

На 10–12 добу лікування дітям був проведений водневий дихальний тест з навантаженням харчовою лактозою (табл. 5).

Як видно з даних таблиці 5, у 97,3% дітей I групи та у 97,9% дітей II групи відбулась нормалізація рівня водню у видихуваному повітрі після навантаження лактозою, що вказувало на негативний тест на лактазну недостатність. Лише у 2,7% дітей I групи та у 2,1% дітей II групи спостерігався надлишковий лактозозалежний бактеріальний ріст у кишечнику.

Таким чином, дітям першого півріччя життя, що знаходяться на грудному вигодовуванні, за наявності кишкових кольок та диспептичних розладів властиві транзиторна лактазна недостатність та надлишковий лактозозалежний бактеріальний ріст у кишечнику, які спостерігаються у 49,7% та 32,9% випадків, кому їм доцільно призначати фермент лактазу. Її призначення зменшує кількість лактози в кишечнику дитини, надлишковий лактозозалежний ріст мікробної флори, кишкові зміни. Лактаза дозволяє зберегти грудне вигодовування. Фермент лактаза (Мамалак) у наших дослідження виявив позитивну клініко-параклінічну ефективність, гарно переносився пацієнтами, побічних дій при його застосуванні не спостерігалось.

Необхідні подальші клінічні спостереження за дітьми з кишковими кольками, обумовленими лактазною недостатністю, для розробки схем застосування лактази у комплексній терапії різних категорій пацієнтів – з лактазною недостатністю, з виразним та помірно виразним лактозозалежним бактеріальним ростом в кишечнику.

Висновки

1. Водневий дихальний тест – інформативний метод діагностики кишкових кольок у дітей грудного віку, зумовлених лактазною недостатністю. Тест простий у виконанні та неінвазивний, зручний та дозволяє швидко отримати результати.

2. Включення лактази у комплексну терапію кишкових кольок з диспептичними проявами, лактазною недостатністю має виразний клінічний ефект, що підтверджується результатами водневого дихального тесту у динаміці спостережень. Застосування лактази дозволяє зберегти грудне вигодовування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коровина Н. А. Лактазная недостаточность у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Н. Е. Малова // *Вопр. совр. педиатрии*. — 2002. — Т. 1, № 4. — С. 57—61.
2. Корниенко Е. А. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста / Е. А. Корниенко, Н. И. Митрофанова, Л. В. Ларченкова // *Вопр. совр. педиатрии*. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 70—76.
3. Кишечная колика у новорожденных и детей первого года жизни. Материнство. [Электронный документ]. — Режим доступа : <http://www.materinstvo.ru/art/1787/>. — Название с экрана.
4. Марушко Ю. В. Проблема кишечных колик та лактазна недостатність у дітей / Ю. В. Марушко, Т. В. Іовица, М. А. Аль-Наджар // *Совр. педиатрия*. — 2012. — № 2(42). — С. 114—119.
5. Мухина Ю. Г. Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста / Ю. Г. Мухина, А. И. Чубарова, В. П. Гераськина // *Вопр. детской диетол.* — 2003. — № 1 (1). — С. 50—56.
6. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення : наказ МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59 [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
7. Усенко Д. В. Лактазная недостаточность у детей / Д. В. Усенко, А. В. Горелов // *Педиатрия*. — 2009. — № 1. — С. 33—36.
8. Хавкин А. И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста : [пособ. для врачей] / А. И. Хавкин. — М., 2001. — С. 16—17.
9. Проблеми питания перебігу та терапії лактазної недостатності у дітей раннього віку / Шадрин О. Г., Марушко Т. Л., Місник В. П. [та ін.] // *Совр. педиатрия*. — 2011. — № 6. — С. 157—161.
10. Grover M. The functional-organic dichotomy: postinfectious irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease-irritable bowel syndrome / M. Grover, H. Herfarth, D. A. Drossman // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol.7, № 1. — P. 48—53.
11. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population based prospective study / Iacono G., Merolla R., D'Amico D. [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2005. — Vol. 37, № 6. — P. 432—438.
12. Ittmann P. I. Maturation of antroduodenal motor activity in preterm and term infants / P. I. Ittmann, R. Amarnath, C. L. Berseth // *Digestive Dis Sci.* — 1992. — Vol. 37. — № 1. — P. 14—19.
13. Tjon W. E. Infant crying diary: a useful aid in distinguishing between normal and excessive crying behavior / W. E. Tjon, A. Ten, M. Wolters // *Ned Tijdschr Geneesk.* — 2004. — Vol. 148, № 6. — P. 257—260.
14. Applying case definition criteria to irritable bowel syndrome / Yale S. H., Musana A. K., Kieke A. [et al.] // *Clin. Med. Res.* — 2008. — Vol. 6. — № 1. — P. 9—16.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ КИШЕЧНЫХ КОЛИК, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Ю.В. Марушко, Т.В. Іовица

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

Цель: определить роль лактазной недостаточности в возникновении кишечных колик у детей грудного возраста, оценить клиническое значение водородного дыхательного теста для диагностики кишечных колик.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 149 детей в возрасте 1–6 месяцев с кишечными коликами и признаками диспептических нарушений. Все дети были на грудном вскармливании, у них не отмечалось отставания в весе и психомоторном развитии; общие анализы крови и мочи без патологических изменений. С целью исследования лактазной недостаточности проводился водородный дыхательный тест с нагрузкой пищевой лактозой (1,5 г/кг). В терапии детей применяли Мамалак (1 капсула — 3000 ОД лактазы) или Колипрев (1 капля — 150 ОД лактазы).

Результаты. Детям первого полугодия жизни, находящимся на грудном вскармливании, при наличии кишечных колик и диспептических расстройств свойственны транзиторная лактазная недостаточность и избыточный лактозозависимый бактериальный рост в кишечнике. Применение лактазы позволяет корректировать состояние микрофлоры кишечника и сохранить грудное вскармливание.

Выводы. Водородный дыхательный тест — информативный метод диагностики кишечных колик у детей грудного возраста, обусловленных лактазной недостаточностью. Включение лактазы в комплексную терапию кишечных колик имеет выраженный клинический эффект, что подтверждается результатами водородного дыхательного теста в динамике наблюдений. Применение лактазы позволяет сберечь грудное вскармливание.

Ключевые слова: кишечная колика, дети, лактазная недостаточность, водородный дыхательный тест, лечение.

FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INTESTINAL COLIC IN INFANTS ASSOCIATED BY LACTASE DEFICIENCY

Yu.V. Marushko, T.V. Iovitsa

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

Objective: To determine the role of lactase deficiency in the occurrence of colic in infants, to evaluate the clinical value of hydrogen breath test for the diagnosis of intestinal colic.

Patients and methods. A total of 149 children aged 1–6 months with intestinal colic and symptoms of diarrheal disorders were under observation. All of them were nursing infants and lose in weight in the psychomotor development was not marked; common blood and urine tests were without pathological changes. To investigate lactase deficiency the hydrogen breath test was carried out with a load of food lactose (1.5 g / kg). In the treatment of children is used Mamalak (1 capsule — 3000 DU lactase) or Koliprev (1 drop — 150 DU lactase). Results. For nursing infants of the first six months of life at presents of intestinal colic and dyspeptic disorder were common transient lactase deficiency and excess lactose dependent bacterial overgrowth in the intestinal tract. The use of lactase allows correcting the state of the intestinal tract microflora and maintaining breast feeding.

Conclusions. The hydrogen breath test — is an informative method of diagnosis of intestinal colic in infants caused by lactase deficiency. The inclusion of lactase in the complex treatment of intestinal colic has pronounced therapeutic effect that is confirmed by the results of the hydrogen breath test in the dynamics of the observations. The use of lactase allows saving breastfeeding.

Key words: intestinal colic, children, lactase deficiency, hydrogen breath test, treatment.

ДОСВІД ПІДСКІРНОГО ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ІМУНОГЛОБУЛІНУ У ДІТЕЙ ІЗ ПЕРВИННИМИ ІМУНОДЕФІЦИТАМИ

Т.А. Ковальчук

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Україна

Резюме. Стаття присвячена формуванню сучасних тенденцій лікування первинних імунodefіцитів в історичному ракурсі — від внутрішньом'язових до внутрішньовенних та підшкірних ін'єкцій гамма-глобулінів. Надані наукові факти, що підтверджують переваги використання підшкірних форм імуноглобулінів над внутрішньовенними. Наведений клінічний випадок діагностики хвороби Брутона у двоохрічного хлопчика та ефективності п'ятирічної терапії підшкірними гамма-глобулінами. Описані методики підшкірного введення препаратів імуноглобуліну у дітей з первинними імунodefіцитами.

Ключові слова: первинний імунodefіцит, підшкірні ін'єкції препаратів імуноглобуліну, діти.

Первинні імунodefіцити являють собою порушення функціонування імунної системи, в основі яких лежать зміни структури або втрата генів, що кодують білки, які беруть участь в імунній відповіді. Первинним імунodefіцитам притаманні наступні властивості: є спадковими захворюваннями, дитина народжується вже з імунodefіцитом, вилікувати хворобу можна лише шляхом відновлення (заміни) порушеного чи втраченого гена [1].

Офіційної статистики щодо поширеності імунної патології в Україні немає. За даними Європейської асоціації імунodefіцитів, в Україні має бути близько 50 тисяч випадків первинних генетично детермінованих імунodefіцитів [2].

Первинні дефіцити антитіл за різними оцінками складають близько 60–70% усіх первинних імунodefіцитів. Їх особливістю є зниження рівня антитіл у сироватці крові, що супроводжується рецидивними загрозливими для життя інфекціями. Знизити ризик захворюваності інфекцією та тяжкість її перебігу можливо лише за умови замісної терапії препаратами імуноглобулінів, що триває все життя. Молекули IgG, що містяться у препаратах імуноглобуліну, замінюють відсутні або функціонально неактивні власні імуноглобуліни. Замісна терапія препаратами імуноглобуліну є «золотим стандартом» лікування первинних імунodefіцитів і, особливо, у випадках дефектів утворення антитіл [3–5].

Ефективність імуноглобулінів у лікуванні пацієнтів з первинними імунodefіцитами була доведена ще 50 років тому О. Bruton, який вперше використав препарати імуноглобуліну у хлопчика з рецидивними гнійними інфекціями та первинним дефіцитом гамма-глобуліну [6].

З тих пір змінилися не лише технології виробництва, але і шляхи введення імуноглобулінів. Внутрішньом'язові препарати були замінені щораз безпечнішими сполуками для внутрішньовенного, а згодом і підшкірного введення [7]. Використання внутрішньовенних інфузій дозволило вводити хворим вищі разові дози імуноглобулінів, що покращило ефективність такої терапії. Хоча внутрішньовенне введення препаратів імуноглобуліну є домінуючою формою замісної терапії, однак є обмеженим у пацієнтів з важкими побічними реакціями та поганим доступом до вен. З цих причин у більшості європейських країн для лікування первинних імунodefіцитів все частіше використовують підшкірні інфузії імуноглобулінів.

Перші повідомлення про введення препаратів імуноглобуліну підшкірно були опубліковані в 1980 році М. Berger та ін. [8]. У трьох дорослих пацієнтів з первинними дефіцитами антитіл внутрішньом'язове введення

імуноглобулінів не давало очікуваного терапевтичного ефекту. Повільна підшкірна інфузія імуноглобуліну в об'ємі 5–15 мл зі швидкістю 1–2 мл/год декілька разів на тиждень дозволила отримати стабільну концентрацію $IgG \geq 500$ мг/дл. В короткий час після публікації результатів дослідження на ринку з'явилися внутрішньовенні препарати гамма-глобуліну.

A. Gardulf та ін. описали результати лікування 25 дорослих 16% розчином імуноглобуліну шляхом підшкірної інфузії в дозі 17–20 мл/год. Як результат, було показано зниження частоти випадків легких реакцій при підшкірному введенні препарату порівняно з внутрішньовенними (0,93% проти 46,3%) та внутрішньом'язовими (0,93% проти 22,2%) інфузіями, так і тяжких реакцій [9].

Починаючи з 90-х років минулого століття, у великій кількості європейських досліджень були задокументовані доцільність та безпечність використання 16% препаратів імуноглобуліну шляхом підшкірного введення дітям з первинними імунodefіцитами. Доведено зниження частоти системних реакцій при використанні підшкірних імуноглобулінів до 0,3–3,3% порівняно з 30% для внутрішньовенних препаратів [4,9–11]. Більше 85% пацієнтів повідомили про наявні місцеві реакції, які спонтанно проходили впродовж 24 годин. В одному з перших ретроспективних скандинавських досліджень на 33000 підшкірних інфузій були зареєстровані 100 легких та 6 помірних реакцій без важких анафілактичних реакцій [12].

Проспективне багатоцентрове дослідження з використання 16% препаратів імуноглобуліну показало, що частота загальних реакцій складає 1%. До них відносилися лихоманка, загальна слабкість, озноб, шкірні реакції. У одного хворого відмічалася бронхообструкція, яка була купована короткотривалим припиненням інфузії. Місцеві реакції були пов'язані з підшкірним вливанням 28% гамма-глобуліну [13].

У 90-х роках у США у зв'язку з недостатньо вивченою безпечністю 16% імуноглобулінів широко використовувалися 10–12% розчини внутрішньовенних гамма-глобулінів з доведеною ефективністю для підшкірного введення [11,14]. Подальші дослідження з використання 16% препаратів імуноглобуліну вказували на головний біль, нудоту, почервоніння, загальну слабкість як найбільш часті реакції. Головний біль спостерігався у 1,6% респондентів, тоді як інші реакції мали місце у менш як 1% опитаних [15].

У окремих наукових працях як додаткові критерії ефективності лікування розглядалися задоволеність хворих проведеним лікуванням та порівняльний аналіз

витрат коштів у випадках підшкірного і внутрішньовенного введення препаратів гамма-глобуліну. Пацієнти та їхні батьки відмітили покращення якості життя під час лікування підшкірними імуноглобулінами, а саме — добробуту, життєвих сил, психічного здоров'я, функціонування у школі, зниження тривожності з приводу візиту до лікувально-профілактичних закладів, можливості більше часу проводити з сім'єю [13,16].

Окрема увага зверталася на значну економію коштів внаслідок зниження числа відвідувань лікувально-профілактичних установ пацієнтами та їхніми сім'ями у випадках підшкірного введення імуноглобулінів в домашніх умовах. За одним із шведських підрахунків лікування підшкірними імуноглобулінами надасть можливість щорічно економити близько 10000 доларів на 1 пацієнті порівняно з аналогічною терапією внутрішньовенними препаратами. У Нью-Йорку кошти, які витрачаються на лікування внутрішньовенними гамма-глобулінами, в 3,4–6,5 разу перевищують такі ж при використанні підшкірних форм [12,17].

Велика кількість клінічних досліджень присвячена фармакокінетиці препаратів підшкірних імуноглобулінів порівняно з внутрішньовенними. Рівень IgG у сироватці крові при введенні в дозі 300–400 мг/кг маси тіла один раз на 3–4 тижні є найвищим через 15 хвилин після закінчення інфузії. Розподіл IgG до позаклітинного простору триває 48–72 год. Спочатку простежується зростання рівня IgG в крові на 200–300 мг/дл для кожних внутрішньовенно введених 100 мг/кг маси тіла препарату, після чого знижується приблизно на 50% внаслідок розподілу до позаклітинної рідини та катаболізму з періодом піврозпаду в середньому 22 дні [3,11].

У випадках підшкірного введення гамма-глобуліну максимальний рівень IgG у сироватці крові реєструється через 4–6 днів. Зміна лікування з внутрішньовенного до підшкірного введення протягом тижня після останньої інфузії дозволяє підтримувати стабільну терапевтичну концентрацію IgG. Регулярне введення підшкірних препаратів гамма-глобуліну гарантує стабільно високий рівень IgG у сироватці крові, що може впливати на подальше зниження місячної дози препарату [3,5]. Більшість науковців підтримують позицію заміни терапії з внутрішньовенного до підшкірного введення препарату. Таким чином, загальноприйнятною дозою гамма-глобуліну вважають 25% місячної дози один раз на тиждень підшкірно зі швидкістю 20–22 мл/год [18].

Клінічний випадок

Хворий Ян Л., 26.05.05 р.н., з 11.05.07–18.05.07 р. знаходився на лікуванні у відділенні алергології і пульмонології Нижньосілезького педіатричного центру ім. Я. Корчака (Польща). Скарги при поступленні на рецидивну лихоманку, яка супроводжується підвищенням температури тіла до 40°C, триває 3 дні, після чого самостійно проходить та повторюється з періодичністю щомісяця.

З анамнезу відомо, що дитина 4–8 разів на рік хворіла респіраторними захворюваннями. Впродовж останнього року спостерігалися щомісячні діареї, з приводу чого хлопчик консультувався та лікувався у гастроентеролога. Півроку тому приєднались щомісячні рецидиви лихоманки. Генетичний анамнез не обтяжений. Семирічний брат хлопчика практично здоровий, в 5 років переніс тонзилектомію.

Загальний аналіз крові: гемоглобін 105 г/л, гематокрит 30,6%, еритроцити $4,05 \times 10^{12}$ г/л, лейкоцити $12,65 \times 10^9$ г/л, тромбоцити 614×10^9 г/л, паличкоядерні нейтрофіли 1%, сегментоядерні нейтрофіли 54%, еозинофіли 4%, лімфоцити 39%, моноцити 1%.

Біохімічний аналіз крові: сечовина 2,5 ммоль/л, АлТ 26 МО, натрій 135, 9 ммоль/л, калій 4,28 ммоль/л, глюкоза 4,0 ммоль/л, прокальцитонін <0,5 нг/мл, С-реактивний протеїн 25,7 мг/л, ревматоїдний фактор <2,5 Од/мл.

Загальний аналіз сечі: рН 6,5, лейкоцити 0–2 в п/з, еритроцити свіжі 0–2 в п/з.

БАК-посів сечі: через 48 год. росту немає.

Копрограма: м'язові волокна не виявлено, краплі жиру відсутні, зерна крохмалю поодинокі в полі зору, рН 6,0, імунохроматографічним тестом приховану кров не виявлено.

ПЛР калу: ротавіруси (+), аденовіруси (-).

БАК-посів крові: кров стерильна.

БАК-посів зі шкіри: *Streptococcus sp.*

Кал на яйця глист: яйця глист не виявлено.

УЗД внутрішніх органів. Печінка не збільшена, ехогенність звичайна, структура однорідна, середньозерниста. Стінка жовчного міхура 2 мм, не потовщена. Селезінка, підшлункова залоза без патологічних змін. Права нирка розміром 73x27 мм, миска — 10 мм. Ліва нирка розміром 72x33 мм, миска — 11 мм. Сечовий міхур виповнений, стінка 3 мм.

Рентгенографія органів грудної порожнини. Гіпоплазія першого ребра з лівої сторони. Легеневі поля без вогнищевих змін. Тінь серця незначно розширена не симетрично.

ЕКГ: ритм синусів, частота серцевих скорочень 120 за хв, нормограма +60, PQ — 0,1 с, QRS — 0,07 с, QT — 0,25 с.

Імунограма: фагоцитоз 61% (норма — 90–100%), Ig A 24 мг/дл (норма — 36–165 мг/дл), IgG 141 мг/дл (норма — 520–1080 мг/дл), IgM брак преципітації (норма — 72–160 мг/дл).

Консультація ЛОР-лікаря: запальних змін з боку вух не виявлено, слизова оболонка носа алергічна, піднебінні дужки гіперемовані.

Клінічний діагноз: «Ротавірусна інфекція. Гіпогаммаглобулінемія».

Проведене лікування: піралгін внутрішньовенно, парацетамол, еспутікон.

30.05.07 р. хлопець обстежується в онкогематологічній лікарні м. Вроцлав (Польща).

Імунограма: IgG 1,36 г/л (норма — 3,9–12,5 г/л), IgA 0,33 г/л (норма — 0,33–1,23 г/л), IgM <0,2 г/л (норма — 0,9–1,46 г/л), лімфоцити 3544/мкл, CD3+ 3498/мкл, CD3+CD4+ (-), CD3+CD8+ 780/мкл, CD56+ 88/мкл, CD19+ 18/мкл (0,48%).

За результатами імунограми запідозрено хворобу Брутона. Заплановано дослідження в напрямку виявлення мутації гена ВТК в Ротердамі. Рекомендовано внутрішньовенне введення IgG в дозі 400 мг/кг кожні 3–4 тижні.

З 10.06.07 по 02.07.07 р. хлопець перебуває у відділеннях імунології, анестезіології та інтенсивної терапії Нижньосілезького педіатричного центру ім. Я. Корчака (Польща). Скарги при поступленні на підвищення температури тіла до 40°C, що не купірується антипіретиками.

Об'єктивний статус. Дитина непритомна, на біль реагує плачем. Зіниці широкі, симетричні. Черепномозкові нерви без патологічних змін. Глибокі сухожильні рефлексивні жваві, симетричні. Черевні рефлексивні не викликаються. Менінгеальні симптоми від'ємні. Симптом Бабінського справа негативний, зліва сумнівний. Виконано спинномозкову пункцію.

Загальний аналіз крові: гемоглобін 114 г/л, гематокрит 33,5%, еритроцити $4,43 \times 10^{12}$ г/л, лейкоцити $35,82 \times 10^9$ г/л, тромбоцити 355×10^9 г/л, паличкоядерні нейтрофіли 5%, сегментоядерні нейтрофіли 80%, еозинофіли 2%, лімфоцити 10%, моноцити 3%.

Таблиця 1

Результати проточної цитометрії периферичної крові

Показник	Відносне число, %	Абсолютне число, $\times 10^9/\text{л}$	Нормальний показник у віці 2–5 років
Лімфоцити	67,8	4,4	1,7–6,9
Т-лімфоцити:			
CD3+	84,0	3,7	0,9–4,5
CD4+	51,6	2,3	0,5–2,4
CD8+	20,6	0,9	0,3–1,6
В-лімфоцитів:			
Ig k/Ig λ	0,1	<0,01	0,2–2,1
Smlg M+/Smlg D+	90,3		
CD10+	4,9		
Природні кілери	12,4	0,6	0,1–1,0

Таблиця 2

Результати проточної цитометрії кісткового мозку

Показник	Відносне число, %
В-лімфоцити (CD22+)	16,8
Т-лімфоцити (CD3+)	64,1
Природні кілери (CD16+CD56+/CD3-)	3,7
Мієлоїдні клітини (CD13+CD33+)	3,8
Еритроїдні клітини (CD71+/CD45-)	3,7
Маркери генезу В-лімфоцитів:	
<u>Загальні маркери В-лімфоцитів:</u>	
CD22	16,8
cyCD79a	18,6
CD19/CD22	95,5
CD19/cyCD79a	96,4
<u>Маркери про-В-лімфоцитів:</u>	
CD34/CD19	66,1
TdT/cyCD79a	69,9
TdT/CD19	71,0
<u>Маркери пре-В-лімфоцитів:</u>	
CD10 ^{bright} /CD19	20,2
CD10/CD19	78,2
cyIg M/CD19	36,9
VpreB/CD19	95,0
<u>Маркери зрілих В-лімфоцитів:</u>	
Smlg M/CD19	1,2
Smlg M/Smlg D/CD19	1,1
CD10/CD19	1,0
Склад відсіку попередників В-лімфоцитів	
Про-В-лімфоцити (CD22+/CD79+/CD19-)	
Стадія 1	0,5
Стадія 2	1,2
Стадія 3	2,5
Пре-В-I-лімфоцити (CyIg μ -/CD19)	
Стадія 4	19,3
Стадія 5	39,8
Пре-В-II-лімфоцити (CyIg μ +/CD19)	
Стадія 6	30,8
Стадія 7	4,5
Незрілі В-лімфоцити (Smlg M+/Smlg D-)	
Стадія 8	1,2
Зрілі В-лімфоцити (Smlg M+/Smlg D+)	
Стадія 9	1,0

C-реактивний протеїн — 133,8 мг/л.

Аналіз спинномозкової пункції: білок 20,2 г/л, глюкоза 1,9 г/л, хлориди 120,3 ммоль/л, реакція Панді (++) , плеоцитоз 6400/мл, нейтрофіли 99%, лімфоцити 1%. БАК-посів спинномозкової рідини — *Streptococcus pneumoniae*.

Імунограма: Ig A 0,19 г/л (норма — 0,2–1,0 г/л), Ig M 0,40 г/л (норма — 0,9–1,46 г/л).

Комп'ютерна томографія голови: патологічних змін не виявлено.

Консультація окуліста. Очне дно — венозна гіперемія, набряк дисків зорового нерва обох очей.

Клінічний діагноз: «Гнійний менингіт. Гіпогаммаглобулінемія (ймовірно хвороба Брутона)».

Проведене лікування: роцефін, ванкоміцин, гарденал (фенобарбітал), декадрон (дексаметазон), конакіон (віта-

мін К1), тагамет (циметидин), сандоглобулін, перфалган (парацетамол), манітол, альбумін, лацидофіл.

11.07.07 р. дитина обстежується в клініці «Ерасмус», відділення імунології медичного університету в Роттердамі (Нідерланди).

Проточна цитометрія периферичної крові виявила виразний дефіцит абсолютного числа В-лімфоцитів. Показники Т-лімфоцитів та природніх кілерів знаходилися в межах нормальних величин (табл. 1).

У ході проведення проточної цитометрії кісткового мозку встановлено неповний блок перед пре-В-II-лімфоцити стадією. Незрілі В-лімфоцити були практично відсутні у кістковому мозку (табл. 2).

Пряма імунофлюорисценція секвенування гена ВТК в екзоні 2 виявила заміщення нуклеотиду С нуклеотидом Т

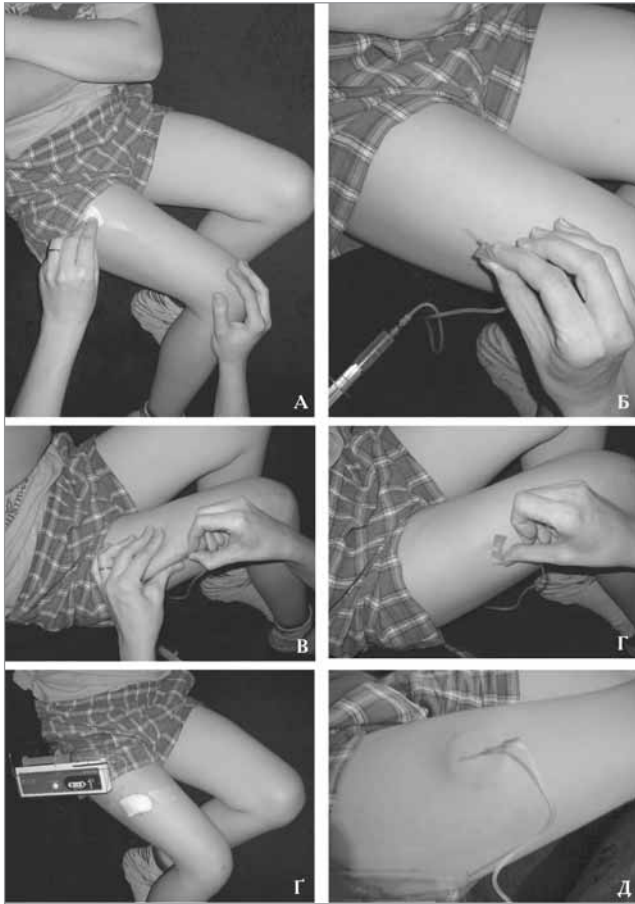


Рис. 1. Методика введення гамма-глобуліну з використанням інфузійної помпи

(С.37С>Т, NCBI X58957). Таке заміщення призводить до заміни аргініну на стоп-кодон амінокислоти в положенні 13.

Клінічний діагноз: «Хвороба Брутона». Рекомендовано: довгочасна замісна терапія підшкірними імуноглобулінами в дозі 100 мг/кг маси тіла на тиждень.

Впродовж п'яти років зазначеної терапії у хлопця спостерігалися епізоди респіраторних захворювань не частіше 2–3 разів на рік.

Методики підшкірного введення препаратів імуноглобуліну

Станом на сьогоднішній день існує дві методики підшкірного введення імуноглобулінів – за допомогою інфузійної помпи та швидкого введення (rapid push).

Перед початком процедури розчин імуноглобуліну необхідно нагріти до температури тіла чи кімнати. Кількість препарату для введення підшкірно в одне місце не повинна перевищувати 15 мл у дітей та 25 мл у дорослих. Гамма-глобулін набрати у шприц, до якого підключити голку-«метелик» та приєднати до помпи. Шкіру передньої стінки живота або передньо-зовнішньої поверхні стегна дезінфікують розчинами антисептиків (рис. 1А), інфузійну голку вводять підшкірно (рис. 1Б-Г) і фіксують за допомогою медичного пластира (рис. 1Г). Перед введенням гамма-глобуліну поршень шприца необхідно відтягнути назад – за умови появи крові місце ін'єкції переколоти. Потім слід включити помпу. З моменту початку інфузії на помпі з'явиться пульсація індикатора. Поява сигналу в кінці процедури свідчить про те, що медичний пластр слід від'єднати від шкіри (рис. 1Д), голку-«метелик» витягнути, а місце ін'єкції обробити розчином антисептиків. Наступним етапом є вклеїти в амбулаторну карту пацієнта етикетку гамма-глобуліну з номером серії препарату та зазначити дату введення.

Чимраз більше досліджень звертають увагу на можливість підшкірних інфузій гамма-глобуліну без використання помпи. Методика швидкого введення (rapid push) дозволяє суттєво знизити вартість лікування, так як не потребує затрат коштів на придбання інфузійної помпи. Принципи лікування залишаються тими ж, за винятком введення препарату підшкірно безпосередньо зі шприца через зливні голки зі швидкістю 1–2 мл/хв. Результати такого лікування порівнянні з лікуванням із застосуванням інфузійної помпи [17].

ЛІТЕРАТУРА

- Самарін Д. В. Сучасний погляд на проблему імунодефіцитів / Д. В. Самарін // Терапія. — 2006. — № 12 (10). — С. 26–28.
- Чоп'як В. В. Друге березня — Всесвітній день імунітету / В. В. Чоп'як // Здоров'я України. — 2008. — № 2 (13). — С. 1–2.
- Bernatowska E. Jak rozpoznawac i leczyc pierwotne niedobory odpornosci / E. Bernatowska. — Warszawa, 2012. — 46 с.
- Fred A. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections / A. Fred, F. Bonilla // Clin. Microbiol. Rev. — 2009. — Vol. 22 (3). — P. 396–414.
- Stiehem E. R. Preparation and use of therapeutic antibodies primarily of human origin / E. R. Stiehem, M. A. Keler, G. N. Vyas // Biologicals. — 2008. — Vol. 36. — P. 363–374.
- Bruton O. C. Agammaglobulinemia / O. C. Bruton // Pediatrics. — 1952. — Vol. 9. — P. 722–728.
- Immunoglobulin dosage and switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary hypogammaglobulinemia: decreasing dosage does not alter serum Ig G levels / S. Thepot, M. Malphettes, A. Gardeur [et al.] // J. Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 30. — P. 602–606.
- Berger M. Immunoglobulin replacement therapy by slow subcutaneous infusion / M. Berger, T. R. Cupps, A. S. Fauci // Ann. Intern. Med. — 1980. — Vol. 93. — P. 55–56.
- Gardulf A. Home therapy of hypogammaglobulinemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion / A. Gardulf, L. Hammarstrom, E. C. I. Smith // Lancet. — 1991. — Vol. 338. — P. 162–166.
- Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies / R. Guastafson, A. Gardulf, S. Hansen [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 2008. — Vol. 152. — P. 274–279.
- Skoda-Smith S. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease / S. Skoda-Smith, T. Torgerson, H. D. Ochs // Therapeutics and clinical rick management. — 2010. — Vol. 6 (1). — P. 1–10.
- Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs / A. Gardulf, V. Andersen, J. Bjorkander [et al.] // Lancet. — 1995. — Vol. 345. — P. 365–369.
- Rapid subcutaneous Ig G replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies — a prospective, multi-national study / A. Gardulf, A. Nicolay, O. Asenzio [et al.] // J. Clin. Immunol. — 2006. — Vol. 20. — P. 177–185.
- Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in primary immunodeficiencies / M. Berger // Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 112. — P. 1–7.
- Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases / H. D. Ochs, S. Gupta, P. Kiessling [et al.] // J. Clin. Immunol. — 2006. — Vol. 26. — P. 265–273.
- Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous Ig G self-infusions at home / A. Gardulf, A. Nicolay, O. Asenzio [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 114 (4). — P. 936–942.
- Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by a pump: a retrospective analysis / R. Shapiro // J. Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 30. — P. 301–307.
- Pac M. Leczenie substytucyjne dzieci z pierwotnymi niedoborami odpornosci preparatami immunoglobulin do podawania podskornego / M. Pac // Pol.Merk. Lek. — 2011. — Vol. 300 (180). — P. 413–416.

ОПЫТ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНА У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

Т.А. Ковальчук

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского», Украина

Резюме. Статья посвящена формированию современных тенденций лечения первичных иммунодефицитов в историческом ракурсе — от внутримышечных к внутривенным и подкожным инъекциям гамма-глобулинов. Представлены научные факты, которые подтверждают преимущества использования подкожных форм иммуноглобулинов перед внутривенными. Приведен клинический случай диагностики болезни Брутона у двухлетнего мальчика и эффективности пятилетней терапии подкожными гамма-глобулинами. Описаны методики подкожного введения препаратов иммуноглобулина у детей с первичными иммунодефицитами.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, подкожные инъекции препаратов иммуноглобулина, дети.

EXPERIENCE OF SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF IMMUNOGLOBULIN DRUGS IN CHILDREN WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

T.A. Kovalchuk

SHEI «I.Ya Gorbachevskiy Ternopil State Medical University», Ukraine

Summary. The article is devoted to the formation of the modern trends of treatment of primary immunodeficiency in historical perspective from intramuscular to intravenous and subcutaneous injections of gamma globulin. There are presented scientific facts that confirm the advantages of using subcutaneous forms of intravenous immunoglobulin. It was reproduced clinical case of diagnosis Bruton's disease in two years old boy and the effectiveness of five years therapy of subcutaneous gamma globulins. Methods of subcutaneous immunoglobulin preparations are described in children with primary immunodeficiency.

Keywords: primary immunodeficiency, subcutaneous injections of immunoglobulin, children.

НОВОСТИ

Психические проблемы у детей связаны с ранним половым созреванием

Дети, у которых рано наступает период полового созревания, в дошкольном возрасте имели более слабое умственное здоровье, чем их ровесники, полагают специалисты Института педиатрических исследований Мёрдока (Австралия).

В исследовании участвовали почти 3 500 детей в возрасте от 4 до 11 лет. Их родителей опрашивали по четыре раза; учёных интересовало время наступления и течение полового созревания у детей, поведенческие проблемы, а также психосоциальные аспекты эмоционального, социального и учебного функционирования отпрысков.

Итоги работы показали, что мальчики, у которых пубертатный период наступил в 8–9 лет, с раннего детства (с 4–5 лет) имели больше поведенческих проблем и хуже адаптировались эмоционально и социально. Причём эти особенности сохранялись до ранней юности. Что касается девочек с ранним созреванием, то у них тоже были сложности с эмоциональной и социальной адаптацией, но отсутствовали нарушения поведе-

ния, которые обнаружили у мальчиков. Эти отличия детей с ранним половым созреванием от прочих ровесников сохранились даже после того, как учёные приняли во внимание другие факторы, потенциально связанные с ранним пубертатом и психическим здоровьем, а именно этническую принадлежность, индекс массы тела и социально-экономическую ситуацию в семье.

По мнению исследователей, связь между ранним наступлением полового созревания и ухудшением умственного здоровья у подростков объясняется процессами развития, которые начинаются перед пубертатным периодом и продолжаются в отрочестве. Если удастся понять, что лежит в основе раннего полового созревания, станет ясно происхождение эмоциональных и поведенческих проблем у детей и подростков.

Результаты исследования опубликованы в издании Journal of Adolescent Health.

Подготовлено по материалам Института педиатрических исследований Мёрдока.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧИЙ БРОНХІТ

Г.О. Леженко¹, О.Є. Пашкова¹, Л.І. Пантюшенко²

¹Запорізький державний медичний університет

²КУ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня Запорізької обласної ради»

Мета: вибір раціональної антибактеріальної терапії дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт (РБ), на підставі дослідження мікробного пейзажу дихальних шляхів.

Пацієнти і методи. Проведено комплексне обстеження і лікування 74 дітей, хворих на РБ, віком від 5 до 16 років (середній вік пацієнтів — 10,4±1,3 року). У всіх хворих досліджували мікробний спектр харкотиння до призначення антибактеріальної терапії.

Результати. Основними збудниками у хворих на РБ дітей виступали грамнегативні мікроорганізми (47 дітей — 63,5%), майже у чотири рази рідше зустрічалась кокова флора (12 хворих — 16,2%), у 14 (18,9%) пацієнтів висілися дріжджоподібні гриби. По одному випадку (1,3%) виявлено ентерокок та паличку синьо-зеленого гною. З урахуванням даних бактеріологічного дослідження та чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків, у терапії РБ був включений препарат цефуроксиму аксетил (Цефутил) у таблетованій формі два рази на добу у віковому дозуванні. На тлі застосування препарату вже з перших днів терапії спостерігалася позитивна динаміка клінічної картини. Цефутил добре переносився всіма пацієнтами

Висновки. У хворих на РБ дітей мікробний пейзаж харкотиння характеризувався домінуванням грамнегативної мікрофлори, передусім за рахунок бактерій роду *Haemophilus*. Застосування цефалоспорино II покоління цефуроксиму аксетилу у комплексній терапії РБ у дітей показало високу ефективність препарату та його безпечність.

Ключові слова: рецидивуючий бронхіт, мікрофлора дихальних шляхів, цефуроксиму аксетил, діти.

Вступ

У структурі захворюваності дітей високу питому вагу займають хвороби органів дихання [9]. Зокрема поширеність рецидивуючого бронхіту (РБ) становить 2,5 на 1000 дітей. На РБ хворіють 2,3% дітей віком до трьох років, 7,1% дошкільного та 2,6% шкільного віку [1]. Суттєву роль у механізмі розвитку РБ грають повторні запальні захворювання органів дихання вірусного та бактеріального походження [2]. Не викликає сумнівів, що саме інфекційний фактор є тригерним та сприяє персистенції запалення слизової оболонки бронхів [7]. З одного боку, мікрофлора верхніх дихальних шляхів захищає організм від патогенних мікроорганізмів, забезпечуючи «колонізаційний імунітет», тобто резистентність слизових оболонок до більш агресивного мікробного зараження, та протистоїть закріпленню бактерій та інших збудників на поверхні слизових оболонок та шкіри [5]. З іншого — розмноження мікроорганізмів при порушенні місцевих захисних механізмів активує запалення [8]. На думку J. Vanderpitte et al. (1994), мікроорганізми, які було виділено з дихальних шляхів, умовно можна розподілити на кілька груп [15]. До першої автори відносять мікроорганізми-сапрофіти, що виступають як нормальна флора дихальних шляхів, тобто *Streptococcus* групи *viridans*, *Corynebacterium spp.*, *Neisseria spp.* (крім збудників дифтерії та менінгіту), *Staphylococcus spp.*, які в якості збудників інфекційних процесів слід розглядати лише у імуноскомпрометованих пацієнтів і лише тоді, коли їх кількість перевищує звичайну і зберігається при повторних дослідженнях. Друга група — це патогенні мікроорганізми, які зазвичай викликають інфекційний процес у дихальних шляхах. За пріоритетністю у розвитку запальних процесів дану групу J. Vanderpitte et al. (1994) розподілили їх на наступні групи:

1) мікроорганізми з високим рівнем пріоритетності: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*;

2) мікроорганізми із середнім рівнем пріоритетності: *Candida albicans*, *Branhamella catarrhalis*, *Chlamydia spp.*;

3) мікроорганізми з низьким рівнем пріоритетності: *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Внаслідок ураження мукоциліарного апарату мікроорганізми, що заселяють носоглотку, починають колонізувати нижні дихальні шляхи, інтенсивно розмножуються і виступають причиною розвитку бронхіту, пневмонії або загострення хронічних неспецифічних захворювань легень [11,12]. Нашарування додаткової бактеріальної флори на персистенції інфекційного агента диктує необхідність призначення антибактеріальних препаратів у дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт [7,10].

Метою роботи був вибір раціональної антибактеріальної терапії у хворих на РБ дітей на підставі дослідження мікробного пейзажу дихальних шляхів.

Матеріал і методи дослідження

Було проведено комплексне обстеження і лікування 74 дітей, хворих на РБ, віком від 5 до 16 років (середній вік пацієнтів — 10,4±1,3 року). Діагноз встановлювався на підставі діагностичних критеріїв РБ згідно з «Протоколом лікування дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт» (наказ МОЗ України №18 від 13.01.2005 р.). Обов'язковий комплекс обстеження включав рентгенографію органів грудної клітки, дослідження загального аналізу крові, загального аналізу сечі, огляд ЛОР-лікаря.

У всіх хворих на РБ досліджували мікробний спектр харкотиння до призначення антибактеріальної терапії. Збір біоматеріалу проводили вранці натщесерце, після туалету ротової порожнини, в разовий стерильний герметичний контейнер. Клінічні зразки доставляли в лабораторію протягом години після забору матеріалу та засівали на готові поживні середовища, виготовлені у заводських умовах. Було застосовано кров'яний агар колумбійський, селективний шоколадний агар і хромогенний агар для виділення грибів («BioMérieux», Франція). Визначення виду грибів, гемофілів проводилося з використанням стрип-систем API ID («BioMérieux», Франція). Чутливість до антибіотиків гемофілів визначалася

Видовий склад мікроорганізмів харкотиння у дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт

Вид мікроорганізму	Кількість дітей	
	абс.	%
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	18	24,3
<i>Haemophilus influenza</i>	18	24,3
<i>Haemophilus parainfluenza</i>	1	1,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	5,4
<i>Streptococcus pneumonia</i>	4	5,4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	4,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1,3
<i>E. coli</i>	2	2,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1,3
<i>Acinobactes baumannii</i>	3	4,1
<i>Citrobacter</i>	2	2,7
<i>Candida albicans</i>	10	13,5
<i>Candida notalbicans</i>	4	5,4
Ріст мікроорганізмів відсутній	19	25,7

диско-дифузним методом на шоколадному агарі з факторами росту, виробництва компанії «BioMérieux», (Франція). Визначення видів та чутливості до антибіотиків грам-позитивних та грам-негативних бактерій (стрептококи, стафілококи, ентеробактерії, псевдомонади та ін.) проводилося на бактеріологічному аналізаторі VITEK 2 COMPACT («BioMérieux», Франція) з використанням програмного забезпечення AES: Global CLSI-based+Phepoturic. Чутливість до антибіотиків вираховувалася за таблицями SLSI та EUCAST 2012 року [13,14].

Контроль ефективності терапії проводили на підставі аналізу суб'єктивної оцінки стану хворої дитини та/або його батьками (кожен день), даних лабораторних та інструментальних досліджень, а також результатів контрольного бактеріологічного дослідження носоглотки.

Показанням до призначення антибактеріальної терапії вважали клінічні ознаки, що вказували на реактивацію та бактеріальну природу запального процесу (слизово-гнійний і гнійний характер харкотиння) у поєднанні з проявами інтоксикації.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати бактеріологічного дослідження наведено у таблиці 1. У 19 (25,7%) пацієнтів посіви росту не дали. У інших 55 (74,3%) хворих виділені при бактеріологічному дослідженні мікроорганізми характеризувались достатнім різноманіттям. Основними збудниками у хворих на РБ дітей виступали грам-негативні мікроорганізми (47 дітей – 63,5%), майже у чотири рази рідше зустрічалась кокова флора (12 хворих – 16,2%), у 14 (18,9%) пацієнтів висівалися дріжджоподібні гриби. У поодиноких випадках зустрічалися ентерококи (1 дитина – 1,3%) та паличка синьо-зеленого гною (1 пацієнт – 1,3%).

Монокультура була виділена у 40 (72,8%) з 55 обстежених дітей, з переважанням (26 хворих – 47,3%) бактерій роду *Haemophilus*; інша грам-негативна мікрофлора виділена у 6 (10,9%) дітей; у 4 (7,3%) пацієнтів висівалася грам-позитивна мікрофлора в монокультурі та у 4 (7,3%) – дріжджоподібні гриби; 2 та більше збудників виділено у 15 (27,3%) дітей. При цьому найбільш часто компоненти мікробних асоціацій було представлено асоціацією гемофільної палички з грам-позитивними мікроорганізмами (6 хворих – 11,1%), а також з дріжджоподібними грибами (4 дитини – 7,3%) і грам-негативними бактеріями (1 пацієнт – 1,8%); тільки у 4 (7,3%) дітей мікробні асоціації було представлено іншими компонентами. Структуру мікрофлори, виділеної з харкотиння дітей з РБ, показано на рис. 1.

Дослідження чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів показало, що основна частина бактерій роду *Haemophilus* (92%) була здатна до синтезу цефінази, що і обумовлювало резистентність мікроорганізмів до амінопеніцилінів, карбоксипеніцилінів та уреїдопеніцилінів.

У 24% випадків виділені штами гемофільної палички проявляли стійкість до амоксициліну клавуланату та у 74% штамів відмічена резистентність до ампіциліну. При цьому у всіх випадках виділені мікроорганізми мали високу чутливість до цефалоспоринових II–III покоління, зокрема до цефуроксиму аксетилу.

У терапію 55 дітей з РБ, у яких було встановлено наявність активного бактеріального процесу, з урахуванням даних бактеріологічного дослідження та чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків, був включений препарат цефуроксазиму аксетил (Цефутіл) у таблетованій формі в дозі 125–250 мг два рази на добу, відповідно до віку.

Такий вибір препарату був не випадковим. Цефуроксиму аксетил – цефалоспориновий антибіотик другого покоління для перорального застосування, що має бакте-

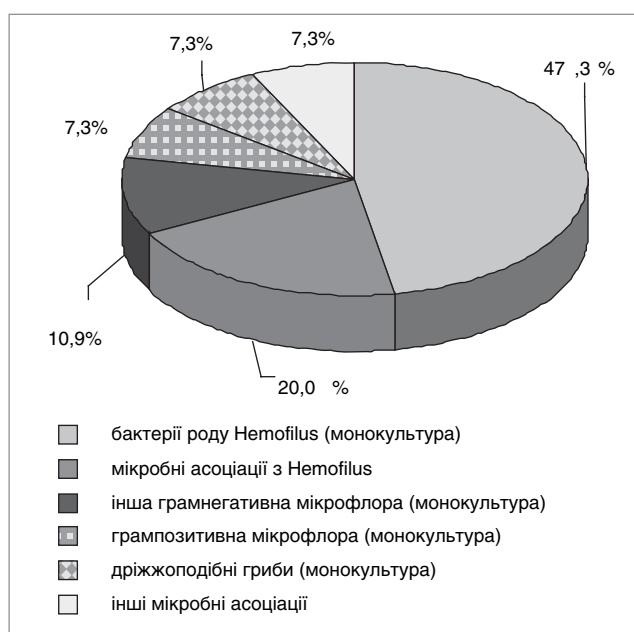


Рис. 1. Структура мікрофлори, виділеної з харкотиння дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт



Цефуртил

Затримати та знешкодити!

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФУТИЛ®

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

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

**МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

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

рицидну дію та характеризується широким спектром протимікробної дії. Препарат високоактивний щодо грампозитивних мікроорганізмів, включаючи пеніциліностійкі штами, у тому числі *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (та інші бета-гемолітичні стрептококи), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* групи В, *Streptococcus mitis* (групи *viridans*), *Bordetella pertussis*, більшість *Clostridium spp.*; грамнегативних мікроорганізмів (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.*, *Proteus rettgeri*, *Haemophilus influenzae*, включаючи штами, резистентні до ампіциліну; *Haemophilus parainfluenzae*, включаючи штами, резистентні до ампіциліну; *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, включаючи штами, які продукують і не продукують пеніциліназу, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella spp.*, *Borrelia burgdorferi*; грампозитивних і грамнегативних анаеробів (*Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*).

До кишечника цефуроксиму аксетил потрапляє як проліки, і лише в подальшому він перетворюється на активний метаболит — цефуроксим [3,4]. Цефуроксиму аксетил після вживання всмоктується з шлунково-кишкового тракту і швидко гідролізується неспецифічними естеразами в слизовій оболонці кишечника і крові у цефуроксим, який розподіляється в екстрацелюлярній рідині. Терапевтичні концентрації препарату, які перевищують мінімальну переважну концентрацію для більшості поширених мікроорганізмів, реєструються у плевральній рідині, жовчі, мокротинні, міокарді, шкірі і м'яких тканинах.

Швидко і максимально повне всмоктування активних речовин у верхніх відділах тонкого кишечника забезпечує не тільки швидкий прояв антибіотичного ефекту, але і значне зменшення часу знаходження цефуроксиму аксетилу в кишечнику, зводячи до мінімуму його негативний вплив на кишкову мікрофлору [4].

Проведений аналіз результатів первинного клініко-лабораторного обстеження показав, що у більшості хворих (29 дітей — 52,7%) до початку лікування спостерігався підйом температури тіла до субфебрильних цифр. У всіх пацієнтів мали місце ті або інші прояви астеничного синдрому: 44 (80,0%) дитини скаржилися на загальну слабкість, у 46 (83,6%) хворих спостерігалось зниження апетиту, у 35 (63,6%) — порушення сну, 32 (58,2%) пацієнти турбував головний біль. Усі хворі скаржилися на грубий малопродуктивний кашель. При аускультативній відмічалася сухі та різнокаліберні вологі хрипи. При рентгенологічному дослідженні органів грудної клітки

спостерігалось посилення легеневого рисунка та розширення коренів легень. При дослідженні загальної аналізу крові у більшості хворих (51 пацієнт — 92,7%) спостерігалася помірний лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, прискорення ШОЕ. Супутню ЛОР-патологію у вигляді хронічного тонзиліту, риносинуситу, аденоїдних вегетацій II–III ступеня, секреторного отиту мали 32 (58,2%) хворих на РБ.

На тлі застосування цефалоспорину II покоління цефуроксиму аксетилу (Цефутил) вже з перших днів терапії спостерігалася позитивна динаміка клінічної картини. На 2–3 день прийому препарату відбувалося поліпшення загального стану: зменшувалися симптоми інтоксикації, поліпшувалися сон, настрої, апетит. На 3-й день прийому цефуроксиму аксетилу загальна слабкість відмічалася тільки у 3 (5,4%) пацієнтів, головний біль турбував лише 1 (1,8%) хворого. У всіх хворих нормалізувалася температура тіла. Кашель на 3-тю добу у всіх обстежених став вологим, в нічний час продовжував турбувати тільки 8 (14,5%) дітей. На тлі нормалізації загального стану з 3–4 дня аускультативна картина в легенях характеризувалась зменшенням кількості хрипів у легенях з повним їх зникненням на 5–7-й день терапії. Наприкінці 5-ї доби терапії у всіх хворих повністю було ліквідовано інтоксикаційний синдром, що проявлялося нормалізацією загального стану та самопочуття. Одночасно відбувалося зменшення інтенсивності і полегшення кашлю та покращання реологічних характеристик харкотиння. На 7-й день лікування вологий кашель протягом дня турбував тільки 4 (7,2%) хворих та у 6 (10,9%) залишалось незначне покашлювання після пробудження. На 5–7-й день терапії цефуроксिमом аксетилом спостерігалася позитивна динаміка гематологічних показників з повною нормалізацією гемограми на 8–10-й день лікування.

Препарат добре переносився всіма пацієнтами. Негативних реакцій на тлі прийому цефуроксиму аксетилу у жодному випадку не відмічено.

Висновки

1. У дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт, мікробний «пейзаж» харкотиння характеризувався домінуванням грамнегативної мікрофлори, передусім за рахунок бактерій роду *Haemophilus*.
2. Застосування цефалоспорину II покоління цефуроксиму аксетилу у комплексній терапії рецидивуючого бронхіту у дітей показало високу ефективність препарату та його безпечність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сучасні підходи до діагностики, профілактики рецидивуючих і хронічних бронхітів у дітей / Ю. Г. Антипкін, Л. П. Арабська, О. А. Смирнова [та ін.] — К., 2003. — 121 с.
2. Бобровничий В. И. Функциональные состояния вегетативной нервной и гипоталамико-тиреоидной систем у детей с рецидивирующим бронхитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. И. Бобровничий. — Минск, 2000. — 20 с.
3. Волосовец А. П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии. / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов. — Х. : Прапор, 2007. — 184 с.
4. Применение цефалоспоринового антибиотика цефутил у детей с заболеваниями органов дыхания / О. И. Ласица, К. В. Меллина, Е. Н. Охотникова [та ін.] // Совр. педиатрия. — 2006. — № 1. — С. 18–21.
5. Рязанцев С. В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов / С. В. Рязанцев, Н. М. Хмельницкая, Е. В. Тырнова // Вестн. отоларингол. — 2001. — № 6. — С. 7–15.
6. Самсыгина Г. А. Антибиотики в лечении острых бронхитов у детей / Г. А. Самсыгина // Лечащий врач. — 2001. — № 1. — С. 24–26.
7. Сенаторова А. С. Рецидивирующий бронхит у детей: тактика ведения пациентов на современном этапе / А. С. Сенаторова, О. Л. Логвинова // Дитячий лікар. — 2009. — № 2. — С. 12–19.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ «МЕРАЛИС» ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕКРЕТОРНЫХ ОТИТОВ

Д.Н. Кокоркин, А.Я. Желтов

ДЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Украина

Цель: изучить эффективность различных схем пред- и послеоперационного ведения больных секреторным отитом (СО) с использованием солевых растворов, назальных стероидов, деконгестантов (назальный спрей «Мералис»).

Пациенты и методы. Проведено наблюдение за 70 детьми с СО. В качестве базовой терапии в течение 5 дней перед операцией использовали методику ирригационной терапии (ИТ) полости носа и носоглотки изотоническим раствором в сочетании с антисептиками. Схему лечения дополняли: назальный спрей «Мералис», назальные стероиды (мометазон фуорат) и группа плацебо (холодный физиологический раствор).

Результаты. В связи со значительным улучшением самочувствия от дальнейшей операции отказались 21 пациент, из них у 16 (22,8%) спонтанное излечение СО констатировали на 7 день от начала лечения. Использование ИТ и спрея «Мералис» у детей с назальной патологией и СО показало достоверно лучший результат лечения, чем в группе плацебо, а по эффективности было сопоставимо с назальными топическими стероидами. В ходе амбулаторного лечения ИТ в сочетании с назальным спреем «Мералис» позволила достичь спонтанного излечения секреторного отита в 20% случаев.

Выводы. Использование спрея «Мералис» и орошение полости носа растворами антисептиков позволяет восстанавливать носовое дыхание и устранять сухость слизистой оболочки носа достоверно быстрее, чем плацебо, и так же эффективно, как назальные стероиды. Комбинированный назальный спрей «Мералис» отличается быстрым и длительным вазоконстрикторным эффектом.

Ключевые слова: секреторный отит, ирригационная терапия, назальный спрей, Мералис.

Секреторный отит (СО) остается одной из самых распространенных нозологий в детской и подростковой отиатрии. Распространенность СО может достигать 128/1000. Наиболее часто секреторный отит сопровождается сезонные поллинозы и вспышки острых респираторных заболеваний. По мнению А.Л. Косаковского, склонность к рецидиву СО наиболее высока среди детей младшей возрастной группы [2]. По данным М.Р. Богомилского и соавт. (2004), последствия СО имеют наиболее высокий удельный вес (45–58%) в структуре детской и подростковой тугоухости с ежегодным увеличением числа заболевших на 1,5%.

До сих пор ведется дискуссия о способах лечения СО. Большинство авторов исповедуют активную хирургическую тактику. Стараниями К. Jahnke (2004) в зарубежной литературе появилось словосочетание «nasal surgery preceding cholesteatoma», что буквально означает «носовая хирургия, предупреждающая холестеатому». В своих исследованиях автор опирался на W. Meuer, A. Krebs (1998), которые опубликовали работы по улучшению вентиляционной функции слуховой трубы у пациентов со средними отитами. В перечень методик авторы вынесли риносептопластику, корригирующие операции на носовых раковинах. По мнению авторов, saniрующие операции в полости носа и носоглотке существенно улучшают прогноз лечения среднего отита [9].

Также дискутируется вопрос о необходимости применения деконгестантов, препаратов морской воды и топических назальных стероидов при лечении СО и его последствий.

Деконгестанты — это целая группа препаратов, в основе действия которых заложен эффект симпатомиметиков. Препараты данной группы чаще являются агонистами α_1 - (фенилэфрин), α_2 - (ксилометазолин, нафазолин, оксиметазолин) или $\alpha\beta$ -адренергических рецепторов (адреналина гидрохлорид), реже способствуют выделению норадреналина (эфедрина гидрохлорид) или предотвращают его утилизацию (табл. 1).

Общепринятой является классификация назальных деконгестантов по длительности действия: 1) короткого действия (в течение 4–6 ч) — эфедрин, адреналин (эпинефрин), нафазолин, фенилэфрин, тетразолин; 2) среднего действия (в течение 8–10 ч) — ксилометазолин; 3) длительного действия (более 12 ч) — оксиметазолин.

Торговые названия топических деконгестантов: 1) *нафазолин* — нафтизин, санорин; 2) *ксилометазолин* — галазолин, для нос, ксилометазолин, ксимелин, отривин, фармазолин; 3) *оксиметазолин*: риназолин, називин, назол, нок-спрей, оксиметазолин; 4) *тетризолин*: тизин, визин.

С.В. Рязанцев (2005) считает, что для практического применения удобны именно топические деконгестанты, выпускаемые в виде назальных спреев. Назальный спрей позволяет равномерно орошать слизистую оболочку носа.

При использовании спрея возможность точного дозирования препарата исключает «случайную» передозировку, тем самым снижает риск возникновения побочных эффектов. Кроме того, назальный спрей более удобен в транспортировке и хранении. Носовые капли, в форме которых выпускается большинство деконгестан-

Таблица 1

Классификация топических сосудосуживающих препаратов (по L. Malm и A. Anggard, 1993)

Механизм действия	Генерическое название
α_1 -адреномиметики	Фенилэфрин
α_2 -адреномиметики	Ксилометазолин, нафазолин, оксиметазолин
$\alpha\beta$ -адреномиметики	Адреналина гидрохлорид
Способствующие выделению норадреналина	Эфедрина гидрохлорид
Предотвращающие утилизацию норадреналина	Кокаина гидрохлорид

тов, практически невозможно дозировать, так как часть введенного раствора стекает по дну полости носа в глотку. В таких случаях в зону действия препарата, как правило, попадают структуры нижнего носового хода. Хотя общеизвестно, что основные структуры околоносовых пазух расположены на уровне среднего и верхнего носового хода. В этом случае не только не достигается необходимый лечебный эффект, но и возникает угроза передозировки препарата [6].

По данным J.R. Riordan et al. (2002), дети получают отравление чаще всего препаратами от кашля, назальными деконгестантами и антибиотиками [8]. По мнению S.R. Lowenstein, T.A. Parrino (1987), отравления деконгестантами составляют 23% от всех медикаментозных интоксикаций, и их число ежегодно увеличивается [11]. А.А. Лайко и А.Ю. Бредун (2008) исследовали «Общую структуру отравлений...» по данным отделения токсикологии Республиканской детской клинической больницы «ОХМАТДЕТ». Авторы пришли к выводу, что число детей с симптомами отравления деконгестантами увеличилось: с 4,5% в 2000 г. до 26% в 2004 г. Отравления деконгестантами занимают устойчивое третье место после случаев отравления клофелином и диазолином [4]. Такой уровень отравлений поддерживается еще одним обстоятельством — возможностью безрецептурной покупки препарата. Так, по данным фармацевтической компании «Nuscomed», объем рынка безрецептурных деконгестантов только в странах Европы оценивается в 200 млн. евро [3].

Не менее значимы для лечения назальной патологии у пациентов с СО являются препараты морской воды и топические назальные стероиды. N.K. Chadha et al. (2009) изучали эффективность лечения гипертрофии лимфоглоточного кольца назальными топическими стероидами. Проведено многоцентровое исследование. Пролечено 493 пациента. Сделаны выводы: использование топических назальных стероидов улучшают состояние полости носа и носоглотки у пациентов с аденоидитами. Лечебный эффект связан как с уменьшением объема лимфоидной ткани, так и с уменьшением воспалительной реакции в толще аденоидов [8]. R.M. Rezende et al. (2012) изучали эффективность лечения аденоидитов солевыми растворами в сочетании с мометазоном фууроатом. Пришли к выводу, что орошение носоглотки солевыми растворами в сочетании со стероидами существенно сокращает объем лимфоидной ткани и улучшает показатели мукоцилиарного транспорта полости носа и слуховой трубы [10].

Фармакологические свойства комплексного препарата «Мералис» и его преимущества. Препарат выпускается в виде назального спрея с 0,05% и 0,1% концентрацией ксилометазолина. Среди прочих ингредиентов: вода Адриатического моря, калия дигидрофосфат, вода очищенная. Основное действующее вещество — ксилометазолин — является симпатомиметическим агентом, действующим на α -адренергические рецепторы. Действие препарата начинается через несколько минут после применения и сохраняется до 12 ч. Препарат хорошо переносится, в том числе у больных с чувствительной слизистой оболочкой, при этом не снижается мукоцилиарная активность. Цианотоксический эффект присущ многим деконгестантам, в состав которых входит стабилизатор (консервант) бензалкония гидрохлорид. Именно он оказывает угнетающее действие на мукоцилиарную активность слизистой оболочки полости носа. В состав препарата «Мералис» бензалкония хлорид и другие консерванты не входят.

JA Rizzo et al. (2006) опубликовали результаты изучения мукоцилиарного транспорта в условиях постоянного контакта слизистой оболочки с бензалконием. По результатам двойного плацебо-контролируемого исследования авторы пришли к выводу, что бензалконий достоверно угнетает активность мукоцилиарного транспорта уже через 3 недели постоянного воздействия [10]. H. Riechelmann et al. (2004) по результатам плацебо-контролируемого исследования доказали наличие цианотоксического эффекта в ответ на кратковременное воздействие бензалкония на слизистую оболочку полости носа. Уже через короткое время отмечались ощущение жжения в полости носа и гиперсекреция слизистой оболочки [9]. I.L. Bernstein (2000) сообщил о токсичности бензалкония для слизистой оболочки полости носа, что сочетается с атрофическими изменениями и обострением медикаментозного ринита [7].

Ксилометазолин впервые был зарегистрирован в 1988 году. Быстрый эффект — действие начинается через 5–10 минут и сохраняется в течение 10 часов. Входящие в состав морской воды микроэлементы калия и магния способствуют восстановлению мукоцилиарного транспорта, а хлорид магния и натрия оказывает секретолитическое и ранозаживляющее действие на слизистую оболочку полости носа [6].

Мералис имеет сбалансированное значение pH в пределах, характерных для носовой полости. При местном применении практически не абсорбируется, концентрация в плазме крови настолько низкая, что ее невозможно определить современными аналитическими методами. Препарат показан при симптоматическом лечении риносинуситов, для облегчения оттока секрета при заболеваниях околоносовых пазух. Интересен и мало изучен опыт использования спрея «Мералис» в качестве вспомогательной терапии при острых и хронических средних отитах.

Спрей «Мералис» 0,05% применяют у детей в возрасте 2–6 лет по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 1–2 раза в сутки. Спрей «Мералис» 0,1% применяют у детей в возрасте старше 6 лет и взрослых по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 2–3 раза в сутки [15].

Материал и методы исследования

В работе представлены сведения о предоперационном наблюдении и послеоперационном сопровождении 70 детей с СО. Изучали эффективность различных схем пред- и послеоперационного ведения больных, которое включало элементы ирригационной терапии с использованием солевых растворов, назальных стероидов, деконгестантов и плацебо.

Результаты исследований и их обсуждение

Большинство детей с гиперплазией лимфоглоточного кольца (ГЛК) и СО обращались в клинику с явлениями аденоидита: заложенность носа, гнойные выделения из носоглотки, гнилостный запах изо рта, умеренно выраженный регионарный лимфаденит и длительный субфебрилитет. Диагноз СО подтверждался результатами отомикроскопии, тимпанометрии и тональной аудиометрии. В лечении больных наблюдали этапность. В качестве базовой терапии в течение 5 дней перед операцией использовали методику ирригационной терапии (ИТ) полости носа и носоглотки с изотоническим раствором в сочетании с антисептиками (поливидон-йод) в разведении 1:50. Схему лечения дополняли: назальный спрей «Мералис», назальные стероиды (мометазон фууроат) и группа плацебо (холодный физио-

Таблица 2

Результаты предоперационного лечения детей с ГЛК и секреторными отитами

Симптом	Группа	ИТ+Мералис (n=24)	ИТ+Мералис+ мометазон (n=24)	Плацебо (n=22)
Длительность гнойных выделений из носоглотки		3,5±0,8	3,8± 0,5	10,3±1,1 *
Стойкое снижение слуха		3,5±0,6	3,1±0,5	3,2±0,6
Сроки улучшения носового дыхания		5,1±0,9	4,9±0,7	11,5±1,5*
Исчезновение субфебрилитета		7,6±1,1	6,6±0,9	8,2±0,9
Спонтанное излечение секреторного отита		5(20,8 %)	6 (25%)	4(18,1%)*

Примечание: * — $p < 0,05$

Таблица 3

Результаты послеоперационного периода у детей ГЛК и СО

Симптом	Группа	ИТ+Мералис (n=19)	ИТ+Мералис+ мометазон (n=18)	Плацебо (n=18)
Длительность болей при глотании		3,5±0,8	3,8± 0,5	4,3±0,6
Сроки прекращения выделений из носоглотки		3,5±0,6	3,1±0,5	8,2±0,6*
Длительность исчезновения сухости слизистой оболочки носа		6,1±0,9	6,9±0,7	16,5±2,5*
Длительность восстановления носового дыхания		5,6±1,1	6,1±0,9	12,2±1,9*
Сроки прекращения выделений из уха		5,0±0,1*	2,1±0,3	8,7±0,8*

Примечание: * — $p < 0,05$

логический раствор). Результаты лечения представлены в таблице 2.

В связи со значительным улучшением самочувствия от дальнейшей операции отказались 21 пациент, из них у 16 (22,8%) спонтанное излечение секреторного отита констатировали на 7 день от начала лечения. Остальные дети подготовлены к хирургическому лечению. В целом же использование как солевого, так и стероидного, спрея на предоперационном этапе оказалось достоверно эффективнее группы плацебо, а спонтанное разрешение отита наступило у 21,3±3,6% больных.

Аденотонзиллотомия выполнялась под интубационным наркозом в условиях управляемой гипотонии. После гемостаза приступали к отомикроскопии. Шунтирование барабанной полости выполняли в случае, если анамнез секреторного отита прослеживался на протяжении более 3 месяцев. На более ранних сроках заболевания использовали тимпанопункцию или накладывали парацентез. Полость среднего уха однократно промывали суспензией гидрокортизона. Начиная со второго дня, после операции, использовали назальные спреи. Через две недели сравнивали эффективность их использования. Результаты наблюдения представлены в таблице 3.

В целом эффективность использования назальных спреев оказалась достоверной по сравнению с группой плацебо. По сравнению с солевым, спрей с мометазоном оказался эффективнее в лечении послеоперационной оторреи. В дальнейшем, в течение ближайших 3-х меся-

цев, полное восстановление слуха и спонтанное «отхождение шунта» отметили 88% оперированных детей, в остальных случаях проводилось инструментальное удаление. Через 6 месяцев перфорация барабанной перепонки сохранялась у 3 оперированных детей, и лишь в одном случае сохранялось периодическое гноетечение.

Выводы

В целом использование ирригационной терапии и спрея «Мералис» у детей с назальной патологией и секреторными отитами показало достоверно лучший результат лечения, чем в группе плацебо, а по эффективности использования оказалось сопоставимым с назальными топическими стероидами. В ходе амбулаторного лечения детей с ГЛК и СО ирригационная терапия в сочетании с назальным спреем «Мералис» позволила достичь спонтанного излечения секреторного отита в 20% случаев.

Использование спрея «Мералис» и орошение полости носа растворами антисептиков позволяет восстанавливать носовое дыхание и устранять сухость слизистой оболочки носа достоверно быстрее, чем плацебо, и так же эффективно, как назальные стероиды. Комбинированный назальный спрей на основе морской воды «Мералис» отличается быстрым и длительным вазоконстрикторным эффектом. Отсутствие в его составе консервантов дает возможность избежать нежелательного цитотоксического эффекта и достичь стойкого лечебного эффекта у больных с сочетанной патологией носа и секреторными отитами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Значение активного аудиологического обследования детей раннего возраста в выявлении и профилактике слуховых нарушений / Богомильский М. Р., Рахманова И. В., Радциг Е. Ю., Полунин М. М. // Вестн. оториноларингол. — 2006. — № 1. — С. 49—50.
2. Отоларингологічна допомога дітям та підліткам в Україні за 1996—2005 роки : [стат. дов.] / Косаковський А. Л., Руденко Н. Г., Данько О. С., Владзієвська Г. С. — К., 2006. — 112 с.
3. Портал Медицинский вестник [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://medvestnik.ru/1/1/10637.html>
4. Пухлик С. М. Назальные деконгестанты: за и против / С. М. Пухлик // Здоровье Украины. — 2009. — № 2. — С. 34—35.
5. Рязанцев С. В. Морская вода в ринологии / С. В. Рязанцев // Нов. Оториноларингол. и логопатол. — 2002. — С. 1—4.
6. Рязанцев С. В. Современные деконгестанты в комплексной терапии острых и хронических заболеваний ЛОР-органов / С. В. Рязанцев // Рос. оториноларингол. — 2005. — № 6 (19).
7. Bernstein I. L. Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern? A cautionary note based on compromised mucociliary transport / I. L. Bernstein // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — Vol. 105(1). — P. 39—44.
8. Using nasal steroids to treat nasal obstruction caused by adenoid hypertrophy: does it work? / Chadha N. K., Zhang L., Mendoza-Sas-

8. Середа Е. В. Бронхиты у детей: современные принципы терапевтической тактики / Е. В. Середа // Фарматека. — 2002. — № 11. — С. 38—44.
9. Таточенко В. К. Практическая пульмонология детского возраста / В. К. Таточенко, С. В. Рачинский, И. К. Волков. — М., 2006. — 250 с.
10. Этапность лечения рецидивирующего бронхита у детей // Здоров'я України. — 2007. — № 22. — С. 50—51.
11. Baron E. J. (ed.) (n.d./2002). Medical Microbiology: Fourth Edition, 1994. [Electronic resource]. — URL : <http://gsbs.utmb.edu/microbok/toc.htm>.
12. Byrd R. C. (ed.) (2001, February, 16). The Human «Microbial World». [Electronic resource]. — URL : <http://www.wvu.edu/som/microguide.htm>.
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. — Version 2.0, January 2012.
14. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement // Clinical and Laboratory Standards Institute. — 2012. — January.
15. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии : пер. с англ. / J. Vandepitte, K. Engbaek, P. Piot, C. C. Heuck. — Женева : ВОЗ, 1994. — 175 с.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БРОНХИТОМ

Г.А. Леженко¹, Е.Е. Пашкова¹, Л.И. Пантюшенко²

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина

²КУ «Запорожская областная клиническая детская больница Запорожского областного Совета», Украина

Цель: выбор рациональной антибактериальной терапии детей, больных рецидивирующим бронхитом (РБ), на основании исследования микробного пейзажа дыхательных путей.

Пациенты и методы. Проведено комплексное обследование и лечение 74 детей, больных РБ, в возрасте от 5 до 16 лет (средний возраст пациентов — 10,4±1,3 года). У всех больных исследовали микробный спектр мокроты до назначения антибактериальной терапии.

Результаты. Основными возбудителями у больных РБ детей выступали грамотрицательные микроорганизмы (47 детей — 63,5%), почти вчетверо реже встречалась кокковая флора (12 больных — 16,2%), у 14 (18,9%) пациентов высевались дрожжевидные грибы. По одному случаю (1,3%) обнаружен энтерококк и палочка сине-зеленого гноя. С учетом данных бактериологического исследования и чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам, в терапию РБ был включен препарат цефуроксима аксетил (Цефутил) в таблетированной форме два раза в сутки в возрастной дозировке. На фоне применения препарата уже с первых дней терапии наблюдалась позитивная динамика клинической картины. Цефутил хорошо переносился всеми пациентами.

Выводы. У больных РБ детей микробный пейзаж мокроты характеризовался доминированием грамположительной микрофлоры, в первую очередь за счет бактерий рода *Haemophilus*. Применение цефалоспоринов II поколения цефуроксима аксетила в комплексной терапии РБ у детей показало высокую эффективность препарата и его безопасность.

Ключевые слова: рецидивирующий бронхит, микрофлора дыхательных путей, цефуроксима аксетил, дети.

MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE RESPIRATORY TRACT IN CHILDREN WITH RECURRENT BRONCHITIS

G.A. Lezhenko¹, E.E. Pashkova¹, L.I. Pantyushenko²

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

²CI «Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital of Zaporizhzhia Regional Council», Ukraine

Objective: choice of rational antibiotic therapy of children with recurrent bronchitis (RB) on the basis of the study of the microbial landscape of the respiratory tract.

Patients and methods. A comprehensive examination and treatment of 74 children with RB in the age from 5 to 16 years (mean age — 10,4±1,3 years) is conducted. Microbial spectrum of sputum prior to the appointment of antibiotic therapy is studied in all patients.

Results. The main causative agents in patients with RB were gram-negative microorganisms (47 children — 63.5%), almost in four times less common coccal flora (12 patients — 16.2%), in 14 (18.9%) patients were found cryptococcus. In one case (1.3%) was found enterococcus and pseudomonas aeruginosa. Taking into account the data of bacteriological examination and the sensitivity of the isolated microorganisms to antibiotic therapy of RB was included preparation cefuroxime axetil (Cefutil) in the form of tablets twice a day in the age-dependent dosage. Positive dynamics of the clinical picture was observed from the first days of therapy in the setting of the application of preparation. Cefutil was well tolerated by all patients.

Conclusions. In patients with RB microbial landscape characterized by the dominance of sputum gram-positive microorganisms, primarily due to bacteria of the genus *Haemophilus*. Application of cephalosporin of the II generation cefuroxime axetil in the treatment of RB in children has shown high efficacy and safety.

Key words: recurrent bronchitis, respiratory tract microflora, cefuroxime axetil, children.

- si R. A., Cesar J. A. // *Otolaryngol Head Neck Surg.* — 2009. — Vol. 140 (2). — P. 139—147.
9. Jahnke K. *Middle ear surgery* / K. Jahnke. — Stuttgart : Time Medical Published, 2004. — P. 79.
10. Meyer W. *Ist die Chirurgie der inneren Nase vor Tympanoplastyk indisiert?* / W. Meyer, A. Krebs // *Laryngol. Rhinol. Otol.* — 1988. — Vol. 77. — P. 682—688.
11. *Objective reduction in adenoid tissue after mometasone furoate treatment* / Rezende R. M., Silveira F., Barbosa A. P. [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2012. — Vol. 76 (6). — P. 829—831.
12. *Identification and characterization of complementary DNA* / Riordan J. R., Rommens J. M., Kerem B. S. [et al.] // *Science.* — 2002. — Vol. 245. — P. 1066—1073.
13. *Nasal toxicity of benzalkonium chloride* / Riechelmann H., Deutsche T., Stuhlmiller A. [et al.] // *Am. J. Rhinol.* — 2004. — Vol. 18 (5). — P. 291—299.
14. *Benzalkonium chloride and nasal mucociliary clearance: a randomized, placebo-controlled, crossover, double-blind trial* / Rizzo J. A., Medeiros D., Silva A. R., Sarinho E. // *Am. J. Rhinol.* — 2006. — Vol. 20 (3). — P. 243—7.
15. *Lowenstein S. R. Management of the Common Cold* / S. R. Lowenstein, T. A. Parrino // *Advances in Int. Medicine.* — 1987. — Vol. 32. — P. 219.
16. Инструкция по медицинскому применению препарата «Мералис».

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО НАЗАЛЬНОГО СПРЕЮ «МЕРАЛІС» ПРИ ЛІКУВАННІ СЕКРЕТОРНИХ ОТИТИВ

Д.Н. Кокоркін, А.Я. Желтов

ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Україна

Мета: вивчити ефективність різних схем перед- та післяопераційного ведення хворих на секреторний отит (СО) із застосуванням сольових розчинів, назальних стероїдів, деконгестантів (назальний спрей «Мераліс»).

Пацієнти і методи. Проведено спостереження за 70 дітьми з СО. У якості базової терапії протягом 5 днів перед операцією застосовували методику іригаційної терапії порожнини носа і носоглотки ізотонічним розчином у поєднанні з антисептиками. Схему лікування доповнювали: назальний спрей «Мераліс», назальні стероїди (мометазон фууроат) і група плацебо (холодний фізіологічний розчин).

Результати. У зв'язку із значним покращанням самопочуття від подальшої операції відмовився 21 пацієнт, з них у 16 (22,8%) спонтанне вилікування СО констатовано на 7 день від початку лікування. Застосування ІТ і спрею «Мераліс» у дітей з назальною патологією і СО показало достовірно кращий результат лікування, ніж в групі плацебо, а за ефективністю було порівнянне з назальними топичними стероїдами. У ході амбулаторного лікування ІТ у поєднанні з назальним спреєм «Мераліс» дозволила досягти спонтанного вилікування СО у 20% випадків.

Висновки. Застосування спрею «Мераліс» та зрошення порожнини носа розчинами антисептиків дозволяє відновити носове дихання та усунути сухість слизової оболонки носа достовірно швидше, ніж плацебо, і так само ефективно, як назальні стероїди. Комбінований назальний спрей «Мераліс» вирізняється швидким і тривалим вазоконстрикторним ефектом.

Ключові слова: секреторний отит, іригаційна терапія, назальний спрей, Мераліс.

EXPERIENCE OF THE USE OF «MERALIS» COMBINED NASAL SPRAY IN THE TREATMENT OF SECRETORY OTITIS

D.N. Kokorkin, A.Ya Zheltov

SI «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education MH of Ukraine», Ukraine

Objective: To study the effectiveness of various schemes of the pre- and postoperative management of patients with secretory otitis (SO) using a saline solutions, nasal steroids and decongestants (nasal spray Meralis).

Patients and methods. Examination of 70 children with SO is conducted. The irrigation treatment (IT) of the nasal cavity and nasopharynx by isotonic solution in combination with antiseptics is used as a basic therapy during the 5 days before surgery procedure. Regimen is supplemented by: Meralis nasal spray, nasal steroids (mometasone furoate) and the placebo group (cold saline).

Results. Due to the significant improvement in well-being consolation from future operations were in 21 patients, in 16 (22.8%) from which were with spontaneous recovery of SO noted on the 7th day of treatment. The use of IT and Meralis spray in children with nasal pathology and SO had shown significantly better result of treatment than in the placebo group, and according to the effectiveness was comparable to topical nasal steroids. During the outpatient therapy by IT in combination with Meralis nasal spray allowed achieving spontaneous healing of secretory otitis in 20% of cases.

Conclusions. The use of Meralis spray and irrigation of the nasal cavity with an antiseptic solution allow restoring nasal breathing and eliminating the dryness of the nasal mucosa significantly faster than placebo and also effective as nasal steroids. Meralis combined nasal spray is differ by its rapid and prolonged vasoconstrictor effect.

Key words: secretory otitis, irrigation therapy, nasal spray, Meralis.

ЗАСТОСУВАННЯ СИМБІОТИКА ФЛУВИР® ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ю.В. Марушко

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

Профілактика грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій є найбільш ефективним способом зменшення захворюваності та зниження частоти ускладнень при цих патологіях. ФЛУВИР® дозволяє знизити захворюваність на грип та ГРВІ, зменшити тривалість та тяжкість перебігу даної патології завдяки своїм імуномодельючим властивостям та може бути рекомендований для профілактики сезонної захворюваності на респіраторні інфекції у дітей.

Ключові слова: гострі респіраторні захворювання, діти, профілактика.

За даними ВООЗ, у світі частота гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) серед дітей перших трьох років життя становить в середньому 6–10 випадків на рік, переважна більшість з яких мають вірусну природу (ГРВІ) [1]. Проте важливим питанням залишається не лише захворюваність, але й важкість перебігу та частота ускладнень при цій патології у дітей. У дитячому віці ускладнення грипу та ГРВІ, насамперед бронхіт, пневмонія, гострий середній отит, синусити, реєструються у третини хворих. Причому чим молодша дитина, тим вище вірогідність розвитку у неї ускладнень. Ця ймовірність зменшується на 20% кожні наступні 6 років життя дитини [4]. Саме тому питання пошуку ефективних, безпечних та доступних методів профілактики грипу та ГРВІ є актуальним в педіатрії.

Імунна система є основною лінією захисту макроорганізму при розвитку інфекційного процесу, а також грає важливу роль у попередженні інвазії патогенних мікроорганізмів або активації умовно-патогенної флори. Вона є багаторівневою складноорганізованою структурою. До складу імунної системи входять фактори вродженого (макрофаги, нейтрофіли, натуральні кілери, еозинофіли, комплемент, гострофазові білки, toll-like-рецептори, тощо) та набутого (адаптивного) імунітету (Т- і В-лімфоцити, імуноглобуліни тощо). Імунна система має багато осередків: кістковий мозок, тимус, селезінка, лімфатичні вузли, лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками (MALT) [2].

Велика увага дослідників приділяється значенню саме лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовими оболонками, як першої лінії захисту, що стикається із мікроорганізмами в природних умовах. До 80% лімфоїдної тканини організму входить до складу лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовою оболонкою кишечника (GALT) [8]. При цьому пейєрові пляшки слизової кишечника одночасно контактують в середньому із 500 видами симбіотичних мікроорганізмів, кожний з яких має свої унікальні антигенні властивості [22]. Оскільки всі частини імунної системи працюють в тісному взаємозв'язку, вплив лімфоїдної тканини кишечника на стан як системного, так і місцевого імунітету слизових оболонок людини, є значним. Все вищезазначене пояснює інтерес дослідників впродовж останньої половини століття до вивчення впливу якісних та кількісних змін кишкової мікрофлори на системний та локальний імунний статус людини через систему GALT.

Останнім часом у світовій медичній літературі поставало питанням використання пробіотиків та пребіотиків для поліпшення імунного захисту дітей та зменшення частоти та тяжкості перебігу у них ГРЗ. За визначенням ВООЗ, пробіотики є живими мікроорганізмами, які при призначенні в адекватних кількостях корисні для здоров'я людини [14]. Пребіотики — це неперетравлювані харчові інгредієнти, що є корисними для організму завдяки здатності стимулювати ріст та/або активність одного або декількох видів симбіотичних бактерій кишечника людини [15]. Останні можуть бути представлені фруктоо-лігосахаридами (ФОС), галактоолігосахаридами (ГОС) та інуліном. Симбіотиками називаються препарати, до складу яких входять пробіотики та пребіотики.

Мета роботи — узагальнити літературні дані щодо використання пре- та пробіотиків для попередження респіраторних захворювань.

Рандомізоване дослідження Maldonado et al. (2012) показало, що застосування пробіотиків у немовлят на 30% знижувало частоту всіх інфекційних захворювань, у тому числі частоту респіраторних інфекцій — на 27% [20]. Проспективне, рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження за участі 342 немовлят, проведене Buzzi et al. (2009) показало, що застосування ГОС та ФОС у дітей протягом першого року життя дозволяє знизити частоту інфекційних захворювань загалом та респіраторних інфекцій зокрема [9]. Picaud et al. (2010) показали, що застосування у немовлят симбіотиків також дозволяє значно знизити частоту інфекційних захворювань (з 40,6% до 31,0%, $p < 0,05$) [24]. Таким чином, застосування пре- та симбіотиків у дітей дозволяє збільшити стійкість організму до інфекційних захворювань, зокрема до інфекцій дихальних шляхів.

Всі описані вище результати досліджень пояснюються імуномодулюючою дією даних препаратів через систему GALT. **Так, лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовою оболонкою кишечника, при народженні не функціонує.** Її розвиток та дозрівання тісно пов'язані з колонізацією шлунково-кишкового тракту мікроорганізмами та утворенням мікробіоти. Перші два роки життя дитини кількісний та якісний склад мікробіоти постійно змінюється, особливо із введенням в раціон дитини прикормів та переходом на годування із «загального столу». У кінці другого року життя дитини мікробіоценоз кишечника за якісним складом нагадує мікробіоценоз дорослих [12]. За період формування мікробіоти імуномодулюючі ефекти симбіо-

тичних бактерій, що проявляються при взаємодії з лімфоїдною тканиною пейерових бляшок, відіграють важливу роль у формуванні не тільки місцевого імунного захисту слизової кишечнику, але й системного імунітету.

Було показано, що взаємодія пробіотичних бактерій з лімфоїдною тканиною, асоційованою зі слизовою оболонкою кишечнику, призводить до підвищення фагоцитарної активності макрофагів та нейтрофілів периферичної крові дорослих пацієнтів. При цьому підвищується експресія на поверхні фагоцитів рецепторів CR1, CR3, FcγRIII та FCαR, що полегшують розпізнавання та фагоцитоз патогенів [23]. Ogawa et al. (2006) та Takeda et al. (2006) продемонстрували, що взаємодія GALT із лактобактеріями призводить до підвищення продукції IL-12 та IL-15, які є ключовими для дозрівання та активності натуральних кіллерів [21,28]. Дані клітини імунної системи беруть участь у протипухлинному та противірусному імунітеті. Крім того, багатьма дослідженнями показано, що вплив пробіотичної флори на лімфоїдну тканину GALT призводить до підвищення рівня продукції сироваткового рівня IgA плазмоцитами [13].

Проте вплив пробіотиків на місцевий та системний імунітет є не імуностимулюючим, а саме імуномодулюючим. Так, дослідниками було показано, що ступінь стимуляції імунітету у дорослих добровольців пробіотиками обернено пропорційний його активності до початку дослідження [16]. У разі гіперактивності імунітету, наприклад при хворобі Крона, за даними Vogoja et al. (2007), застосування лактобактерій призводило до зниження активності CD4⁺-лімфоцитів, зниження продукції прозапальних цитокінів, у тому числі фактору некрозу пухлин-α [6]. Таким чином, застосування пробіотичних бактерій, з одного боку, чинить імуностимулюючий вплив на імунітет людини прямо пропорційно до ступеня зниження його активності, з іншого — пригнічує імунну відповідь у разі її гіперактивності. Тому вплив пробіотиків на системний та місцевий імунітет людини проявляється імуномодуляцією. Застосування пробіотиків разом із пребіотиками, тобто в якості симбіотиків, є більш ефективним, оскільки пребіотичні компоненти призводять до більш швидкої та стійкої інтеграції та колонізації пробіотичними штамми слизової кишечнику людини.

Одним із симбіотиків, що застосовується у дітей з двох місяців, є ФЛУВИР® для дітей. Для пацієнтів віком від 12 років можна застосовувати ФЛУВИР®. Одне саше симбіотику ФЛУВИР® містить: *Lactobacillus rhamnosus* LR04 (2,5 млрд), *Lactobacillus rhamnosus* LR05 (2,5 млрд), *Bifidobacterium lactis* BS01 (5 млрд), *Lactobacillus plantarum* LP01 (2,5 млрд), *Lactobacillus plantarum* LP02 (2,5 млрд), ФОС. Симбіотик ФЛУВИР® для дітей містить половинні концентрації зазначених елементів [3].

Всі пробіотичні елементи вивчені у численних дослідженнях, у тому числі й щодо їх впливу на імунну систему людини та здатність попереджувати інфекційну захворюваність. Пребіотична складова, ФОС, є синергістом, що прискорює колонізацію кишечнику та закріплення в ньому пробіотичних бактерій, які входять до складу ФЛУВИР®. Симбіотик призначається дітям з 12 років та дорослим по 1–2 саше зранку перед прийомом їжі. ФЛУВИР® для дітей призначається дітям з двох місяців по тій самій схемі, що й симбіотик ФЛУВИР®: по 1–2 саше зранку перед їжею. Курс лікування в обох випадках становить один місяць [3].

Важливим є те, що кожен з компонентів симбіотика має позитивний вплив на основні ланки імунітету людини. Так, Y.H. Sheih et al. (2001) показали в своєму дослідженні, що вживання *L. rhamnosus* підвищувало актив-

ність фагоцитозу макрофагів та нейтрофілів у здорових людей на 19%. При цьому з боку натуральних кіллерів спостерігалася підвищення активності на 71% [26]. Вказані ефекти дещо слабшали після відміни терапії, проте тривалий час залишалися вищими за вихідний рівень.

K. Kukkonen et al. (2008) провели подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження впливу застосування симбіотиків у новонароджених, до складу яких у тому числі входили *L. rhamnosus* та олігосахариди, на резистентність до респіраторних інфекцій та потребу у застосуванні антибактеріальної терапії. Протягом перших двох років життя під спостереженням педіатра перебували 925 дітей, що отримували симбіотик або плацебо з періоду новонародженості. За цей період середня кількість перенесених респіраторних інфекцій в основній групі була достовірно нижчою порівняно із групою, що отримувала плацебо (3,7 проти 4,2 відповідно, $p < 0,05$). Крім того, при лікуванні інфекційних захворювань за період спостереження, частота призначення антибактеріальної терапії в основній групі була достовірно нижчою порівняно із групою, що отримувала плацебо (23% проти 28% відповідно, $p < 0,05$). Таким чином, за висновками авторів, використання симбіотиків, що містять *L. rhamnosus* та олігосахариди, у дітей з періоду новонародженості підвищує резистентність до респіраторних інфекцій та зменшує потребу в призначенні антибіотиків при їх лікуванні протягом перших двох років життя [18].

Подібні дані наведені Chytilova et al. (2013) щодо *L. plantarum*, також була показана здатність мікроорганізму регулювати інтенсивність імунної відповіді на антигени *E. coli*, запобігаючи надмірній імунній активності [10]. M. Bosch et al. (2012) показали у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, що тримісячний курс прийому препарату, який містить *L. plantarum*, сприяв достовірно вищому рівню IgA та IgG, специфічних до вірусу грипу після проведеної протигрипозної вакцинації [7]. Kawashima et al. (2011) показали в експерименті на лабораторних мишах, що вживання *L. plantarum* пригнічує реплікацію вірусу грипу А H1N1 у клітинах епітелію бронхів та альвеолоцитах легень. Крім того, автори при використанні пробіотика відмітили стимуляцію активності T1-хелперів у периферичній крові мишей, що підвищувало рівень противірусного імунітету [17].

У дослідженні Gill et al. (2001) після призначення *B. lactis* дорослим в дозі 5 млрд протягом 3 тижнів спостерігалася достовірне підвищення фагоцитарної активності макрофагів та нейтрофілів у периферичній крові порівняно з контрольною групою [16]. Крім цього автори відмітили збільшення частки Т-хелперів CD4⁺, зокрема CD4⁺CD25⁺, у загальній популяції імунних клітин. Найбільший ефект автори спостерігали щодо натуральних кіллерів, які беруть участь у вродженому противірусному імунітеті. Так, активність останніх після курсу вживання *B. lactis* зросла в середньому з 37% до 69%. Цікаво, що в даному дослідженні відмічався не просто імуностимулюючий ефект *B. lactis*, а саме імуномодулюючий. Дослідники відмітили, що чим нижчими були показники імунітету у досліджуваних перед призначенням пробіотика, тим виразнішим був імуностимулюючий ефект [16]. Наведені дані раніше були також продемонстровані Arunachalam et al. (2000) у дослідженні фагоцитарної активності макрофагів та нейтрофілів периферичної крові дорослих пацієнтів при застосуванні *B. lactis* [5].

Вплив використання *B. lactis* на ризик виникнення гострих інфекційних захворювань у здорових дітей першого року життя було вивчено також Taipale et al. (2010).

Таблиця 1

Частота епізодів ГРЗ, ГПЗ та ГРВІ, тривалість та тяжкість їх перебігу серед учасників першого етапу дослідження (Pregliasco et al., 2008)

Нозологія	Група, що отримувала плацебо (n=115)			Група, що приймала симбіотик (n=122)		
	Середня тривалість епізоду захворювання, дні	Середній показник тяжкості, бали	Загальна кількість епізодів захворювань	Середня тривалість епізоду захворювання, дні	Середній показник тяжкості, бали	Загальна кількість епізодів захворювань
ГРЗ	6,05	3,98	82	5,21	3,21	63
ГРВІ	5,92	3,55	38	5,63	3,25	32
ГПЗ	5,70	4,67	27	4,60	3,80	15

Таблиця 2

Частота епізодів ГРЗ, ГПЗ та ГРВІ, тривалість та тяжкість їх перебігу серед учасників другого етапу дослідження (Pregliasco et al., 2008)

Нозологія	Група, що приймала плацебо (n=82)			Група, що приймала Флувір (n=84)		
	Середня тривалість епізоду захворювання, дні	Середній показник тяжкості, бали	Загальна кількість епізодів захворювань	Середня тривалість епізоду захворювання, дні	Середній показник тяжкості, бали	Загальна кількість епізодів захворювань
ГРЗ	6,1	3,65	62	4,59	2,7	37
ГРВІ	5,97	3,55	31	4,65	2,85	14
ГПЗ	5,19	4,38	16	4,67	3,0	3

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 109 дітей у віці одного місяця були рандомізовані на отримання *B. lactis* (n=55) або плацебо (n=54) до досягнення ними 8-місячного віку. У ході дослідження реєструвалися: тип вигодовування дитини, використання пустышки, особливості режиму годування, застосування лікарських засобів, всі ознаки та симптоми гострих інфекційних захворювань. Вихідні характеристики двох груп пацієнтів, як і тривалість виключно грудного вигодовування, були порівнянними. У ході дослідження не було зареєстровано статистично значущих відмінностей між порівнюваними групами в частоті виникнення симптоматики з боку шлунково-кишкового тракту, частоті розвитку гострого середнього отиту або використання антибіотиків для лікування інфекційних захворювань. Водночас у дітей, які отримували *B. lactis*, було виявлено менше епізодів інфекцій дихальних шляхів порівняно з контрольною групою (65% проти 94%; зниження ризику на 29%; $p=0,014$) [27]. Таким чином, результати даного дослідження ще раз підтвердили профілактичну ефективність використання *B. lactis* для профілактики інфекцій дихальних шляхів у дітей.

Ефективність симбіотика ФЛУВІР® переконливо продемонстрована у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Pregliasco et al. (2008), яке відбувалося в декілька етапів протягом кількох зимових періодів (2003/2004 рр. та 2006/2007 рр.) [25]. Автори вивчали частоту епізодів грипоподібних захворювань (ГПЗ) та ГРВІ, тривалість та тяжкість їх перебігу у здорових добровольців, частина з яких отримувала симбіотик у стандартному дозуванні щоденно протягом 90 днів зимнього періоду, інші отримували плацебо. Тяжкість окремого патологічного випадку визначалася кількісно шляхом присвоєння конкретного балу для виразності симптомів, зазвичай пов'язаних із даним захворюванням. Кількість балів, відповідно до визначених критеріїв, була від 1 до 5 (1 – немає симптомів, 2 – легкі і непостійні симптоми, 3 – легкі, але стійкі симптоми, 4 – помірні симптоми, 5 – виразні симптоми).

На першому етапі була проведена оцінка симбіотика, що містив три пробіотичних штами: *Lactobacillus plantarum* LP02, *Lactobacillus rhamnosus* LR04 і *Bifidobacterium lactis* BS01 та ФОС. Було залучено 237 дорослих учасників з порівнянними характеристиками віку, роду занять та способу життя. Результати дослідження частоти епізодів

ГРЗ, ГПЗ та ГРВІ, зокрема тривалість та тяжкість їх перебігу серед учасників першого етапу дослідження (зимового періоду 2003/2004 рр.), наведена у таблиці 1. Як видно із даних таблиці 1, на першому етапі середня тривалість епізодів ГРЗ та ГПЗ була достовірно меншою в групі, що отримувала симбіотик ($p<0,05$). Крім того, ГРЗ та ГПЗ перебігали достовірно легше в групі, що отримувала симбіотик, порівняно із групою на плацебо ($p<0,001$ та $p=0,001$ відповідно). Вживання симбіотика дозволило скоротити кількість епізодів всіх ГРЗ на 23%, а ГПЗ – на 44,4%. Дані першого етапу дослідження показали, що застосування *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. lactis* та ФОС є ефективним засобом профілактики ГРЗ та засобом, що полегшує перебіг епізодів хвороби та зменшує їх тривалість.

На наступному етапі дослідження (зимовий період 2006/2007 рр.) вивчалися частота епізодів ГРЗ, ГПЗ та ГРВІ, тривалість та тяжкість їх перебігу серед учасників, 84 з яких приймали симбіотик ФЛУВІР® у стандартному дозуванні, а 82 – плацебо. Результати дослідження наведені в таблиці 2. Як видно із даних таблиці, вживання ФЛУВІР® в зимовий період дозволило знизити кількість перенесених ГРЗ в групі на 40%, це зниження було статистично достовірним ($p<0,001$). Кількість ГРВІ була нижчою в групі учасників дослідження, що отримували ФЛУВІР®, на 55%. Кількість ГПЗ в основній групі була нижчою у понад в'ятеро, що було статистично достовірним ($p<0,001$).

Середня тривалість перебігу ГРЗ в основній групі була в 1,32 разу нижчою за групу, що отримувала плацебо ($p<0,001$), грипу – меншою на 10%, середня тривалість епізоду ГРВІ – в 1,3 разу нижчою за групу, що отримувала плацебо ($p=0,001$). Середній показник тяжкості перебігу епізодів ГРЗ в основній групі був на 26% нижчий за групу, що отримувала плацебо ($p<0,001$), ГРВІ – на 21% ($p<0,01$), ГПЗ – на 31,5% ($p<0,05$).

Таким чином, застосування симбіотика ФЛУВІР® у здорових добровольців протягом трьох зимових місяців дозволило достовірно знизити кількість епізодів ГРЗ та ГРП, зокрема достовірно зменшити тяжкість перебігу ГРЗ, ГРВІ та ГРП та скоротити тривалість перебігу ГРЗ та ГРВІ порівняно з людьми, що приймали плацебо. Це вказує на ефективність застосування ФЛУВІР® в якості засобу для профілактики респіраторних інфекцій та засобу, який також доцільно включати до комплексного лікування ГРЗ.



Захист
від вірусів
та бактерій



Fluvir

Флувир®

Біотерапевтичні
технології

Знищить віруси та бактерії
при застудних захворюваннях
та зміцнить імунітет**

- Прискорює одужання
- Захищає від ускладнень
- Знижує частоту захворюваності

На основі біокомпонентів. Без побічної дії.

Дозволений до використання у дітей. Ефективність клінічно доведена.



- Сприяє підвищенню імунітету
- Підвищує опірність до інфекцій дихальних шляхів
- Попереджує дисбіоз після прийому антибіотиків
- 5 штамів бактерій

15 мільярдів
життєздатних
бактерій в 1 саше

10 саше

Для перорального застосування

Fluvir® (Fluvir®) - це препарат на основі біокомпонентів (лізату бактерій та біоактивних речовин), який допомагає підвищити імунітет та захистити організм від вірусів та бактерій. Препарат є безпечним та ефективним засобом профілактики та лікування застудних захворювань у дітей та дорослих. Для отримання додаткової інформації про цей препарат, зверніться до свого лікаря або фармацевта. © 2018 Pro Bio Swiss.

Важливим питанням застосування будь-якого засобу в педіатрії є не тільки ефективність, але й безпечність його використання. Загалом пробіотики вважаються безпечними для дітей. Мета-аналіз V. Laroque et al. [19] показав, що застосування пробіотиків у дітей загалом є безпечним, окрім випадків вроджених імунodefіцитів, недоношеності новонароджених та наявності у дитини центрального венозного катетера. Деякі дослідження пацієнтів з ослабленим імунітетом (внаслідок ВІЛ-інфекції, після трансплантації органів) були обнадійливими щодо безпеки використання пробіотиків в імуноскомпроментованих дітей.

Важливим є те, що бактерії, які входять до складу симбіотика ФЛУВІР®, є компонентами власної флори кишечника людини, а ФОС є природними харчовими інгредієнтами. Крім того, у вищенаведеному дослідженні (Pregliasco et al., 2008) симбіотика ФЛУВІР® авторами не було виявлено побічних ефектів при його використанні.

Отже, застосування симбіотика ФЛУВІР® є безпечним, що вкрай важливо для використання в педіатрії.

Таким чином, ГРВІ та грип є значними проблемами в педіатрії, що можуть мати ускладнення у вигляді бактеріальної суперінфекції (пневмонія, гострий середній отит, риносинусит, гострий бронхіт тощо). Профілактика даних захворювань є найбільш ефективним способом зменшення захворюваності та зниження частоти ускладнень при грипі та ГРВІ. Дані літератури вказують на можливість застосування ФЛУВІР® з метою попередження ГРЗ. Симбіотик ФЛУВІР® дозволяє знизити захворюваність на ГРЗ, у тому числі на грип та ГРВІ, зменшити тривалість та тяжкість перебігу даної патології завдяки своїм імуномодуючим властивостям, та може бути рекомендований для профілактики сезонної захворюваності на грип та ГРВІ у дітей. Необхідне подальше накопичення досліджень з використання Флувіру для дітей з метою профілактики ГРЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бережной В. В. Острые респираторные вирусные заболевания у детей и подростков / В. В. Бережной, И. Б. Ершова, Е. Н. Кунегина. — Луганск : Феникс, 2003. — 150 с.
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. Інструкції з використання Симбіотиків Флувір та Флувір для дітей.
4. Таточенко В. К. Антибиотики при бактериальных заболеваниях дыхательных путей у детей / В. К. Таточенко // Респираторные инфекции. — 2000. — № 1. — С. 3—5.
5. Arunachalam K. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of Bifidobacterium lactis (HN019) / K. Arunachalam, H. S. Gill, R. K. Chandra // European Journal of Clinical Nutrition. — 2000. — Vol. 54. — P. 263—267.
6. Boroja M. L. Anti-inflammatory effects of probiotic yohgurt in inflammatory bowel disease patients / M. L. Boroja, P. V. Kirjavagen, S. Hekmat // Clinical and experimental immunology. — 2007. — Vol. 149. — P. 470—479.
7. Bosch M. Lactobacillus plantarum CECT7315 and CECT7316 stimulate immunoglobulin production after influenza vaccination in elderly / M. Bosch, M. Mendez, M. Perez // Nutrition in Hospital. — 2012. — Vol. 27(2). — P. 504—509.
8. Brandzaeg P. Basic mechanism of mucosa immunity — a major adaptive defense system / P. Brandzaeg // The Immunologist. — 1995. — Vol. 3. — P. 89—96.
9. A formula containing galacto- and fructooligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study / Bruzzese E., Volpicelli M., Squeglia V. [et al.] // Clinical Nutrition. — 2009. — Vol. 28. — P. 156—161.
10. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of flax-seed oil and Lactobacillus plantarum — Biocenol LP96 in gnotobiotic pigs challenged with enterotoxigenic Escherichia coli / Chytilova M., Mudronova D., Nemcova R. [et al.] // Research in Veterinary Science. — 2013. — Vol. 25.
11. Clinical Efficacy of Probiotics: Review of the Evidence With Focus on Children: Clinical Practice Guideline // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2006. — Vol. 43. — P. 550—557.
12. Immunomodulatory Effects of Probiotics in the Intestinal Tract / Delcenserie V., Martel D., Lamoureux M. [et al.] // Current Issues in Molecular Biology. — 2008. — Vol. 10. — P. 37—54.
13. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children / Fukushima Y., Kawata Y., Hara H. [et al.] // International Journal of Food Microbiology. — 1998. — Vol. 42. — P. 39—44.
14. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria [WHO web site]. October 4, 2001. Available at: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics. Accessed May 4, 2012.
15. Gibson G. R. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics / G. R. Gibson, M. B. Roberfroid // Journal of Nutrition. — 1995. — Vol. 125. — P. 1401—1412.
16. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic Bifidobacterium lactis HN019 / Gill H. S., Rutherford K. J., Cross M. L., Gopal P. K. // American Journal of Clinical Nutrition. — 2001. — Vol. 74. — P. 833—839.
17. Kawashima T. Lactobacillus plantarum strain YU from fermented foods activates Th1 and protective immune responses / T. Kawashima, K. Hayashi, A. Kosaka // International Immunopharmacology. — 2011. — Vol. 11(12). — P. 2017—2024.
18. Long-Term Safety and Impact on Infection Rates of Postnatal Probiotic and Prebiotic (Synbiotic) Treatment: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / Kukkonen K., Savilahti E., Haahela T. [et al.] // Pediatrics. — 2008. — Vol. 122, № 1. — P. 8—12.
19. A systematic review on the effectiveness and safety of probiotics for the treatment of acute diarrhea in children / Laroque B., Bussieres M., Hamel M., Rhainds M.
20. Human milk probiotic Lactobacillus fermentum CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants / Maldonado J., Canabate F., Sempere L. [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2012. — Vol. 54. — P. 55—61.
21. Natural killer cell activities of synbiotic Lactobacillus casei ssp. casei in conjunction with dextran / Ogawa T., Asai Y., Tamai R. [et al.] // Clinical and Experimental Immunology. — 2006. — Vol. 143. — P. 103—109.
22. O'Hara A. M. The gut flora as a forgotten organ / A. M. O'Hara, F. Shanahan // EMBO Rep. — 2006. — Vol. 7(7). — P. 688—693.
23. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milkhypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects / Pelto L., Isolauri E., Lilius E. M. [et al.] // Clinical and Experimental Allergy. — 1998. — Vol. 28. — P. 1474—1479.
24. Incidence of infectious diseases in infants fed follow-on formula containing synbiotics: an observational study / Picaud J. C., Chapalain V.,

- Paineau D. [et al.] // Acta Paediatrica. — 2010. — Vol. 99. — P. 1695—1700.
25. A new chance of preventing winter diseases by the administration of Synbiotic Formulations / Pregliasco F., Anselmi G., Giussani F. [et al.] // Journal of Clinical Gastroenterology. — 2008. — Vol. 42. — P. 224—233.
26. Sheih Y. H. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001 / Y. H. Sheih, B. L. Chiang, L. H. Wang // Journal of American College of Nutrition. — 2001. — Vol. 20. — P. 149—156.
27. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb-12 in reducing the risk of infections in infancy / Taipale T., Pienihakkinen K., Isolauri E. [et al.] // British Journal of Nutrition. — 2010. — Vol. 24. — P. 1—7.
28. Interleukin-12 is involved in the enhancement of human natural killer cell activity by *Lactobacillus casei* Shirota / Takeda K., Suzuki T., Shimada S. I. [et al.] // Clinical and Experimental Immunology. — 2006. — Vol. 146. — P. 109—115.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИМБИОТИКА ФЛУВИР® ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Ю.В. Марушко

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

Профилактика гриппа и ОРВИ является наиболее эффективным способом уменьшения заболеваемости и снижения частоты осложнений при этих патологиях. Препарат «Флувир» позволяет снизить заболеваемость гриппом и ОРВИ, уменьшить продолжительность и тяжесть течения данной патологии благодаря своим иммуномоделирующим свойствам и может быть рекомендован для профилактики сезонной заболеваемости респираторными инфекциями у детей.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, дети, профилактика.

USING SYMBIOTIC FLUVIR® FOR ACUTE RESPIRATORY DISEASES PROPHYLAXIS IN CHILDREN

Yu. Marushko

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

Flue and acute respiratory viral infections prophylaxis is the most efficient measure for prevention of their morbidity and complications. Fluvir allows decrease flue and acute respiratory viral infections morbidity, time of their course and severity due to its immunomodulatory effect. It can be recommended for flue and acute respiratory viral infections prevention in children.

Key words: acute respiratory diseases, children, prophylactics.

НОВОСТИ

5-месячные дети осознают свое «я»

У младенцев базовое самосознание появляется на 5-м месяце жизни или даже раньше, доказали французские ученые.

Свойствами самосознания являются способность помнить свои действия, отличать свои поступки от чужих, умение анализировать. В ходе эксперимента нейрофизиологи из Высшей нормальной школы в Париже отслеживали активность мозга во время просмотра фотографий взрослыми людьми и детьми в возрасте 5–15 месяцев. Среди картинок были фото человека и изображения, повторяющие по силуэту голову,

но заполненные точками различных цветов. Участники смотрели на картинки с интервалом несколько миллисекунд. За это время сознание успевало проанализировать изображения с помощью имеющихся в памяти лиц.

Выяснилось, что мозг 5-месячных грудничков реагировал на фотографии и пытался их распознать, хотя у них это получалось медленнее, чем у 15-месячных. По словам исследователей, это говорит о том, дети даже на таких ранних этапах развития имеют сознание.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОКАЛЬЦИТОНІНУ ПРИ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Н.І. Токарчук, Ю.В. Гарлінська, Т.І. Антоненчук*, Л.С. Старинець*, Т.В. Савицька*, В.В. Лагода*
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна
Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня

Мета: встановити значення рівня прокальцитоніну як маркера бактеріальної інфекції при позагоспітальній пневмонії у дітей раннього віку.

Пацієнти і методи. Під наглядом знаходились 40 хворих на позагоспітальну пневмонію дітей віком від 1 місяця до 3-х років. За ступенем важкості хвороби діти були поділені на дві групи: до першої групи увійшли 27 хворих з III ст. важкості захворювання, до другої – 13 дітей з IV ст. Оцінювались дані клінічного огляду, кількість лейкоцитів, рівень С-реактивного білка. Усім дітям було проведено визначення прокальцитоніну у венозній крові протягом першої доби з моменту поступлення в стаціонар.

Результати. Встановлено підвищений рівень прокальцитоніну у 34 (85%) хворих на позагоспітальну пневмонію. У всіх хворих на пневмонію IV ст. тяжкості спостерігалось значне підвищення прокальцитоніну, середній рівень якого становив $3,25 \pm 0,05$ нг/мл. У 21 (62%) дитини із III ст. тяжкості захворювання прокальцитонін в середньому знаходився на рівні $1,8 \pm 0,02$ нг/мл. Таким чином, найбільш значущим для діагностики бактеріальної пневмонії у дітей є значення прокальцитонінового тесту >2 нг/мл.

Висновки. Встановлено діагностичну цінність визначення прокальцитоніну як раннього маркера бактеріальної інфекції при позагоспітальній пневмонії у дітей раннього віку.

Ключові слова: позагоспітальна пневмонія, діти раннього віку, прокальцитонін.

Вступ

Патологія органів дихання значно поширена та має велику питому вагу у структурі захворюваності дитячого населення [3,5]. Досить частою формою ураження органів дихання у дітей є пневмонії. Щорічно в світі реєструється близько 155 млн випадків. Істинна поширеність позагоспітальної пневмонії серед дитячого населення в Україні невідома. Однак, за експертною оцінкою науковців, захворюваність на дану патологію становить від 4 до 20 випадків на 1000 дітей у віці від 1 міс. життя до 15 років [5].

Пневмонія є важливою самостійною причиною смертності дітей у всьому світі. За даними ВООЗ, щорічно пневмонія забирає життя приблизно 1,4 млн дітей у віці до п'яти років. Серед дітей до року летальність від пневмонії в різних регіонах України становить від 1,5 до 6 на 10000 дітей, а в структурі смертності дітей першого року життя захворювання органів дихання становлять 3–5% [5].

Позагоспітальна пневмонія – найчастіша причина звернення за медичною допомогою та стаціонарного лікування дітей раннього віку [1,3,5]. Крім того, у дітей раннього віку вона часто супроводжується виникненням ускладнень та затяжним перебігом [1]. Незважаючи на науково-практичні досягнення у діагностиці та лікуванні пневмонії, залишається відкритим питання щодо критеріїв активності запального процесу у дітей раннього віку.

Сьогодні не викликає сумніву етіологія позагоспітальної пневмонії, яка обумовлена інфекційними агентами. Її збудниками можуть бути найрізноманітніші мікроорганізми та їх асоціації [1,3]. Одним із факторів розвитку тяжкої позагоспітальної пневмонії у дітей є ступінь активності запального процесу.

Успіх лікування пневмонії залежить від своєчасності та точності визначення етіологічного чинника захворювання. Однак стартова антибактеріальна терапія призначається емпірично з урахуванням анамнезу, клінічної картини, епідеміологічної ситуації [1,3,9]. Необхідність орієнтуватися, головним чином, на клінічні дані часто призводить до переоцінки ролі інфекційного фактору в патології та використання протимікробних препаратів.

Відсутність мікробіологічного підтвердження діагнозу та даних про чутливість мікроорганізму до антибіотиків зумовлює тривалість антимікробної терапії пневмонії з частою зміною препаратів. Результатом є підвищення прямих та непрямих витрат на терапію, формування полірезистентних госпітальних штамів, що знижує ефективність терапії позагоспітальної пневмонії у дітей.

Таким чином, сьогодні є доцільним впровадження в лабораторну діагностику позагоспітальної пневмонії у дітей раннього віку достовірних тестів, які дозволять об'єктивно оцінити активність запального процесу, відповідно до тяжкості стану хворого та передбачити ймовірну етіологію на ранніх етапах захворювання.

Традиційно активність запального процесу при пневмонії оцінюють шляхом визначення кількості лейкоцитів та рівня С-реактивного білка. Дані наукових досліджень свідчать, що універсальним біохімічним маркером гострої фази запалення є також прокальцитонін [2,8].

Відповідно до загальнобіохімічних закономірностей, біохімічні маркери запалення у ряді випадків випереджають морфологічні зміни в тканинах і тому можуть розглядатися як ранні ознаки розвитку захворювання. Однак діагностична роль прокальцитонінового тесту у комплексній оцінці перебігу запального процесу при пневмонії залишається недостатньо вивченою. Таким чином, визначення рівня прокальцитоніну в сироватці крові дозволить оцінити активність запального процесу саме на ранніх етапах пневмонії у дітей [2,4].

Даний тест вже зарекомендував себе в педіатрії як корисний у діагностиці генералізованих інфекцій [6–7,9]. Дані літератури також свідчать, що використання даного тесту дозволяє зменшити кількість випадків необґрунтованого використання протимікробних препаратів [7,9]. Однак не вивчена ефективність та доцільність визначення рівня прокальцитоніну при позагоспітальній пневмонії у дітей раннього віку.

Введення в практичну медицину визначення рівня прокальцитоніну з метою діагностики бактеріальної інфекції дозволить вчасно розпочати раціональне лікування та цілеспрямовано використовувати клінічні і фінансові ресурси.

Мета роботи: встановити значення рівня прокальцитоніну як маркера бактеріальної інфекції при позагоспітальній пневмонії у дітей раннього віку.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводилось на базі відділення для дітей раннього віку дитячої обласної клінічної лікарні. Під наглядом знаходились 40 дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, віком від 1 місяця до 3-х років.

Всім дітям проводилось обстеження згідно з наказом МОЗ України №18 від 13.01.2005 «Протокол лікування дітей з пневмоніями».

Для вимірювання концентрації прокальцитоніну в плазмі крові використовували кількісний імунолюменометричний метод (LUMitest® PCT, BRAHMS Diagnostica GmbH, Berlin, Germany). В основі методу лежить реакція двох високоспецифічних моноклональних антитіл з двома позиціями молекули прокальцитоніну (кальцитоніном і катакальцином) з виключенням перехресної взаємодії.

Ступінь тяжкості позагоспітальної пневмонії оцінювали відповідно до шкали, розробленої за матеріалами 12-го з'їзду педіатрів України (2010 р.). Бралися до уваги ускладнення, що виникли під час хвороби, — кардіоваскулярні порушення, інфекційно-токсичний шок, плевральний ексудат, деструкція легені. За даними критеріями обстежені діти були поділені на дві групи: до першої групи увійшли 27 хворих з III ступенем важкості захворювання, до другої — 13 дітей з IV ступенем тяжкості.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики. Визначали середні показники (M) в групах для параметричних критеріїв та похибку середнього арифметичного (m). Середні показники в групах для незалежних перемінних порівнювали з використанням t-критерію Стьюдента, а для визначення відхилення розподілу від нормального використовували критерій Манна—Вітні. Порівняння долей здійснювали з використанням тесту χ^2 . Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

З метою виявлення прогностично найбільш вагомого маркера інфекційного захворювання у ході дослідження оцінювались дані клінічного огляду, кількість лейкоцитів, рівень С-реактивного білка та прокальцитоніну.

Серед обстежених та пролікованих хворих на позагоспітальну пневмонію було 29 хлопчиків (73%) та 11 (27%) дівчаток. З них 16 (40%) дітей були віком від 1 до 6 місяців, 8 (20%) дітей — від 6 місяців до року, 16 (40%) — старше року.

Ускладнений перебіг пневмонії відмічався у 19 (47,5%) хворих. Супутня патологія характеризувалась наявністю вторинної кардіоміопатії та перикардиту — 10 (53%) випадків, токсичної енцефалопатії — 3 (15%) дітей. Ускладнення з боку легень (фібриноторакс, субателектаз, ексудативний плеврит) спостерігались у 6 (32%) хворих.

Супутні захворювання при даній патології відмічались у 26 (65%) хворих дітей. Серед всіх фонових захворювань 35% становив дисбактеріоз кишечнику, 30% — патологія нервової системи, 23% — atopічний дерматит, по 11,5% склали патологія очей, дисплазія кульшових суглобів, рахіт, по 8% — виснаження, внутрішньоутробна інфекція, пупкова кила та бронхіальна астма; у однієї хворої дитини (4%) пневмонія перебігала на тлі вродженої вади серця.

З анамнезу захворювання обстежених дітей було виявлено, що 18 (45%) хворих поступили на стаціонарне лікування у відділення для дітей раннього віку до 3-х діб

від початку захворювання, тоді як 22 (55%) дитини на момент госпіталізації хворіли від 4-х діб і більше.

13 (32,5%) дітей попередньо лікувались у стаціонарних відділеннях районних лікарень. У зв'язку з відсутністю динаміки та, подекуди, через погіршення стану на фоні отриманого лікування такі хворі були направлені на третинний рівень надання медичної допомоги.

Більшість дітей — 27 (67,5%) — були госпіталізовані за самозверненням або за направленням лікарів первинної ланки. Серед таких хворих 4 (15%) дитини отримували різні антибактеріальні препарати на догоспітальному етапі, але ефекту від лікування не відмічено.

За даними клінічного огляду, підвищення температури тіла відмічалось у 27 (67,5%) хворих. Серед них 14 (52%) дітей мали субфебрильну температуру та 13 (48%) — фебрильну.

У всіх дітей відмічалась задишка. При цьому ДН 1 ст. спостерігалась у 16 (40%) хворих, ДН 2 ст. — у 23 (57,5%), ДН 3 ст. — у одного (2,5%) хворого.

За даними лабораторних обстежень лейкоцитоз встановлено у 27 (67,5%) дітей, лейкопенію — у одного (2,5%) хворого. У дітей, які попередньо отримували лікування в стаціонарних відділеннях центральних районних лікарень, кількість лейкоцитів залишалась в межах нормальних показників.

Усім дітям було проведено визначення прокальцитоніну у венозній крові протягом першої діби з моменту поступлення в стаціонар. З метою інтерпретації рівня прокальцитоніну у сироватці крові були використані контрольні діапазони: рівень прокальцитоніну нижче 0,5 нг/мл розцінювався як нормальний, 0,5–2 нг/мл — помірний ризик розвитку важкої системної інфекції, ≥ 2 і ≤ 10 нг/мл — високий ризик розвитку системної інфекції та рівень прокальцитоніну вище 10 нг/мл — висока вірогідність важкого септичного шоку.

За результатами обстеження встановлено підвищений рівень прокальцитоніну у 34 (85%) хворих. Аналіз значення прокальцитонінового тесту залежно від ступеня тяжкості пневмонії свідчив, що у 6 дітей з III ст. тяжкості, які отримували антибактеріальну терапію на догоспітальному етапі, рівень прокальцитоніну не перевищував контрольного діапазону.

У всіх хворих на позагоспітальну пневмонію IV ст. тяжкості спостерігалось значне підвищення рівня прокальцитоніну, середній рівень прокальцитоніну становив $3,25 \pm 0,05$ нг/мл. У 21 (62%) дитини із III ст. тяжкості захворювання прокальцитонін в середньому знаходився на рівні $1,8 \pm 0,02$ нг/мл.

За даними лабораторних досліджень, у всіх 13 дітей з IV ст. тяжкості пневмонії рівень С-реактивного білка був підвищеним, кількість лейкоцитів перевищувала нормальні показники в 10 з 13 випадків (77%). З 21 дитини з підвищеним рівнем прокальцитоніну підвищення показника С-реактивного білка виявлене у 16 (76%) випадках, тоді як лейкоцитоз/лейкопенія відмічались у 14 (67%) дітей. Середнє значення прокальцитонінового тесту у групі дітей із IV ступенем тяжкості пневмонії ($2,48 \pm 0,04$ нг/мл) було достовірно вищим, ніж у дітей з III ступенем тяжкості пневмонії ($1,8 \pm 0,02$ нг/мл).

Отримані дані прокальцитонінового тесту у обстежених дітей зіставлялися з особливостями перебігу пневмонії. Так, у дітей із середнім рівнем прокальцитоніну > 3 нг/мл було виявлено достовірно більшу тривалість важкого стану ($p < 0,05$). Крім того, у таких дітей частіше ($p < 0,05$) спостерігався ускладнений перебіг захворювання, з розвитком легеневих ускладнень, порівняно з дітьми із значенням прокальцитоніну < 2 нг/мл.

Середній рівень прокальцитоніну, С-реактивного білка і середня кількість лейкоцитів були статистично вищими ($p < 0,05$) у дітей з IV ступенем тяжкості пневмонії, на відміну від інших показників, що визначались в ході дослідження.

Рівень прокальцитоніну і С-реактивного білка відрізнявся більшою прогностичною значущістю порівняно з кількістю лейкоцитів при розвитку пневмонії у дітей. Так, площа під характеристичною кривою склала 0,78 для прокальцитоніну (95% ДІ 0,73–0,82), 0,79 для С-реактивного білка (95% ДІ 0,75–0,84) та 0,67 для кількості лейкоцитів (95% ДІ 0,63–0,73).

У 13 дітей з пневмонією IV ст. тяжкості діагностична цінність визначення рівня прокальцитоніну була вищою, ніж визначення рівня С-реактивного білка (95% ДІ 0,79–0,88 в порівнянні з 0,68; 95% ДІ 0,63–0,73 відповідно).

Серед дітей, у яких тривалість лихоманки не перевищувала 24 годин, різниця між рівнями прокальцитоніну, С-реактивного білка і кількості лейкоцитів у групі дітей із IV ступенем тяжкості пневмонії порівняно з групою дітей із III ступенем була статистично достовірною, з більшою прогностичною значущістю визначення прокальцитоніну, ніж С-реактивного білка, $p < 0,05$.

Таким чином, найбільш значущим для діагностики бактеріальної пневмонії у дітей першого року життя є значення прокальцитонінового тесту > 2 нг/мл.

Висновки

Визначення прокальцитоніну як маркера бактеріальної інфекції є доцільним при визначенні ступеня активності запального процесу при позагоспітальній пневмонії у дітей раннього віку.

ЛИТЕРАТУРА

- Абатуров А. Е. Стартовая антибактериальная терапия внебольничных форм пневмонии у детей / А. Е. Абатуров, Е. А. Агафонова, О. М. Герасименко // Нов. медицины и фармации. — 2011. — № 16. — С. 37.
- Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса / Бурневич С. З., Гельфанд Е. Б., Бражник Т. Б., Сергеева Н. А. // Инфекции в хирургии. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 134–135.
- Волосовец А. П. Эволюция, проблемы и современные стандарты антимикробной терапии пневмоний у детей / А. П. Волосовец, С. П. Кривошустов // Мистецтво лікування. — 2003. — № 5 (5). — С. 19–23.
- Диагностическое значение прокальцитонинового теста в детской нефрологии / Коровина Н. А., Заплатников Н. Л., Захарова И. Н., Горяйнова А. Н. // Педиатрия. — 2008. — Т. 86, № 6. — С. 94–96.
- Майданник В. Г. Пневмонії у дітей: клінічні варіанти перебігу, діагностика та лікування / В. Г. Майданник, О. І. Сміян, Т. П. Бинда. — 2009. — С. 8–9.
- Becker K. L. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations / K. L. Becker, R. Snider, E. Nylen // Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 36 (3). — P. 73–75.
- Christ-Crain M. Procalcitonin and pneumonia: is it a useful marker? / M. Christ-Crain, B. Muller // Curr. Infect. Dis. Rep. — 2007. — Vol. 9. — P. 54–57.
- Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders / Dornbusch H. J., Strenger V., Sovinz P. [et al.] // Support Care Cancer. — 2008. — Vol. — P. 7–16.
- Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children / Thayvil S., Shenoy M. Hamaluba Mю [et al.] // Acta Paediatr. — 2005. — Vol. 24. — P. 94.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Н.И. Токарчук, Ю.В. Гарлинская, Т.И. Антонен, Л.С. Старинец, Т.В. Савицкая, В.В. Лагода

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

Винницкая областная детская клиническая больница

Цель: установить значение уровня прокальцитонина как маркера бактериальной инфекции при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста.

Пациенты и методы. Под наблюдением находилось 40 больных внебольничной пневмонией детей в возрасте от месяца до 3-х лет. По степени тяжести болезни дети были разделены на две группы: в первую группу вошли 27 больных с III ст. тяжести заболевания, во вторую — 13 детей с IV ст. Оценивались данные клинического осмотра, количество лейкоцитов, уровень С-реактивного белка. Всем детям было проведено определение уровня прокальцитонина в венозной крови в течение первых суток с момента поступления в стационар.

Результаты. Установлен повышенный уровень прокальцитонина у 34 (85%) больных внебольничной пневмонией. У всех больных пневмонией IV ст. тяжести наблюдалось значительное повышение прокальцитонина, средний уровень которого составил $3,25 \pm 0,05$ нг/мл. У 21 (62%) ребенка с III ст. тяжести заболевания прокальцитонин в среднем находился на уровне $1,8 \pm 0,02$ нг/мл. Таким образом, наиболее значимым для диагностики бактериальной пневмонии у детей первого года жизни является значение прокальцитонинового теста > 2 нг/мл.

Выводы. Установлена диагностическая ценность прокальцитонина как раннего маркера бактериальной инфекции при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети раннего возраста, прокальцитонин.

DIAGNOSTIC VALUE OF PROCALCITON DETERMINATION DURING THE PNEUMONIA IN INFANTS

N.I. Tokarchuk, Yu.V. Garlinskaya, T.I. Antonets, L.S. Starinets,

T.V. Savitskaya, V.V. Lagoda

N.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Ukraine

Vinnitsia Regional Children's Hospital

Purpose: To set the mean of the level of procalcitonin as a marker of bacterial infection in community-acquired pneumonia in infants.

Patients and methods. A total of 40 patients with community-acquired pneumonia in children aged from one month to 3 years were under observation. According to the severity of the disease the children were divided into two groups: the first group consisted of 27 patients with the III severity level of disease, the second — 13 children with IV severity level. The clinical examinations, white blood cell count, C-reactive protein were estimated. The determination of the level of procalcitonin in the venous blood during the first days after admission to the hospital was conducted to all children.

Results. The elevated level of procalcitonin in 34 (85%) patients with community-acquired pneumonia was found. A significant increase in the severity of procalcitonin was absorbed in all patients with pneumonia of the IV severity, the average level of which was $3,25 \pm 0,05$ ng / ml. Procalcitonin on the average level was $1,8 \pm 0,02$ ng / ml in 21 (62%) of children with III severity level of disease. Thus, the most significant for the diagnosis of bacterial pneumonia in children in the first year of life is the value of procalcitonin test > 2 ng / ml.

Conclusions. The diagnostic value of procalcitonin as an early marker of bacterial infection in community-acquired pneumonia in infants is found.

Key words: community-acquired pneumonia, infants, procalcitonin.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Правила подачи материала для публикации:

- Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, основные задания и методы исследования; основная часть (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейшего развития в данном направлении; список литературы, рефераты на русском, украинском и английском языках.
 - Материал должен сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором он был выполнен, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности в открытой печати.
 - На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, **фамилия, имя и отчество (полностью)**, почтовый адрес, номера телефонов (служебный, домашний) автора, с которым редакция будет общаться.
 - Авторский текстовый оригинал должен состоять из двух экземпляров на украинском или русском языке:
 - текста (объем оригинальных статей, в том числе рисунков, литературы, рефератов, не более 8 страниц, обзоров литературы, лекций, проблемных статей — не более 12 страниц, кратких сообщений, рецензий — не более 7 страниц);
 - списка литературы (если в статье есть ссылки, не более 20 литературных источников, в обзорах — не более 50),
 - таблиц;
 - рисунков (не более 4) и подписей к ним.
 - К статье прилагаются рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Резюме является кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должно отражать основное содержание статьи, следовать логике изложения материала и описания результатов в статье с приведением конкретных данных.
 - Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом. Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.
 - 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 принимаются 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. Сокращение слов и их соединений приводят согласно с ГСТУ 3582 97 «Сокращения слов в украинском языке в библиографическом описании. Общие требования и правила».
- Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания их. В подписи к рисунку приводят его название, пояснение всех условных обозначений (цифр, букв, кривых и т.д.). Таблицы должны быть компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно отвечать приведенным в тексте.
- Обозначения разных мер, единицы физических величин, результаты клинических и лабораторных исследований следует приводить согласно Международной системы единиц (СИ), медицинские термины — согласно Международной анатомической и Международной гистологической номенклатурам, названия заболеваний — по Международной классификации заболеваний 10-го пересмотра, лекарственные средства — по 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 считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Редакционный совет

СИНУСИТ У ДТЕЙ: СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ*

Федір Юрчко

Головний спеціаліст Львівської обласної держадміністрації зі спеціальності «Дитяча оториноларингологія»

Риносинусит (синонім — синусит) — це захворювання, що супроводжується запальним процесом у слизовій носа та принососивих пазухах. Далі для зручності та лаконічності буде використано термін «синусит».

Розвиток принососивих пазух в дітей

Оскільки пазухи є анатомічними структурами, наявними в дитини при народженні, їх запалення (синусит) може бути навіть у немовлят. Але у новонароджених не всі пазухи добре розвинуті. При народженні сітчасті і верхньощелепні пазухи є єдиними пазухами, які великі настільки, щоб мати клінічне значення і бути місцем розвитку синуситу. Нижче наведені кілька особливостей анатомії пазух у дітей, що виявляються при комп'ютерно-томографічному дослідженні.

Лобні пазухи важко відрізнити від передніх сітчастих клітин, після народження вони починають повільно рости, і анатомічно їх можна розрізнити у віці 1 року. Після віку 4 років лобні пазухи починають суттєво збільшуватися і радіологічно їх можна виявити в 20–30% дітей у віці 6 років (Spaeth et al., 1997). Їх розмір продовжує збільшуватися до пізнього підліткового віку, а на комп'ютерній томографії (КТ) носа та пазух більш як 85% дітей мають пневматизовані лобні пазухи у віці 12 років (Spaeth et al., 1997). Якщо оцінювати їх об'єм з використанням тривимірної реконструкції КТ, то у віці 10 років їх об'єм становить 2 мл і досягає дорослого розміру у віці 19 років (3,47 мл) (Park et al., 2010).

Сітчасті пазухи є в новонародженій дитини. Більш як 90% новонароджених мали радіологічно видимі сітчасті пазухи (Spaeth et al., 1997). Сітчасті пазухи різко збільшуються в об'ємі до віку 7 років і закінчують свій ріст у віці 15–16 років з досягненням середнього об'єму 4,5 мл (Park et al., 2010).

Верхньощелепні пазухи, зазвичай, пневматизовані при народженні і об'єм у пацієнтів у віці 2 років становить приблизно 2 мл (Park et al., 2010). Ця пазуха досягає об'єму 10 мл у віці 9 років, а повний сформований об'єм становить 14,8 мл у віці 15 років. Основний ріст, який настає після 12 років, стосується нижнього напрямку пневматизації альвеолярного відростка після прорізування постійних зубів.

Клиноподібна пазуха при народженні мала і представляє собою незначне вишинання клиноподібно-сітчастого заглиблення. У віці 7 років клиноподібні пазухи ростуть у задньому напрямку до рівня турецького сидла, а більш як 85% пацієнтів мають пневматизовані клиноподібні пазухи, що видно на КТ, у віці 8 років (Spaeth et al., 1997). Для клиноподібних пазух характерний стрімкий ріст у віці 6–10 років, і він закінчується у віці 15 років з досягненням середнього об'єму 3,47 мл (Park et al., 2010).

Сучасна термінологія і класифікації синуситу

Гострий синусит (ГС) включає в себе вірусний (застуда) і поствірусний синусит. В EPOS-2012 термін поствірусний ГС ввели для відображення того, що біль-

Таблиця 1

Різновиди синуситів, що важливі для вибору тактики лікування (Свиштушкин и соавт., 2012; Wang et al., 2011; Лопатин, Юрчко, Михайлов, 2005)

Критерії диференціації	Термін	Визначення
Тривалість і вид перебігу	Гострий вірусний синусит (застуда)	Симптоми тривають менш як 10 днів
	Гострий поствірусний синусит	Посилення симптомів через 5 днів або утримування симптомів більш як 10 днів, але не більш як 12 тижнів
	Гострий бактеріальний синусит	Це поствірусний синусит, що супроводжується щонайменше 3 симптомами із наступних: <ul style="list-style-type: none"> • Забарвлені виділення з носа (з перевагою виділень із одної половини носа) • Сильний місцевий біль (із перевагою на одній половині носа) • Гарячка більш як 38°C • Підвищені рівні РОЕ/СРБ (реакція осідання еритроцитів/С-реактивний білок) • «Двофазовість» хвороби (тобто погіршення після попереднього полегшення перебігу хвороби)
	Хронічний синусит	Два або більше симптомів, одними з яких є закладеність носа або виділення з носа ± біль/тиск в ділянці обличчя ± кашель при загальній тривалості більш як 12 тижнів
	Рецидивуючий синусит	В анамнезі 3 або більше епізодів гострого синуситу протягом 6 місяців або 4 або більше епізодів протягом 1 року при наявності повністю безсимптомних періодів протягом 10 чи більше днів
	Загострення хронічного синуситу	Посилення симптомів хронічного синуситу; повернення до стану до лікування
Важкість перебігу	Важкий синусит	Наявність одного із симптомів: <ul style="list-style-type: none"> • Висока гарячка (більш як 39°C) • Порушення загального самопочуття • Гнійна ринорея • Кашель вдень і вночі • набряк повік • Біль голови
	Неважкий синусит	Відсутність ознак важкого синуситу

*Стаття вперше опублікована на сайті «Медицина світу» <http://msvitu.com/>

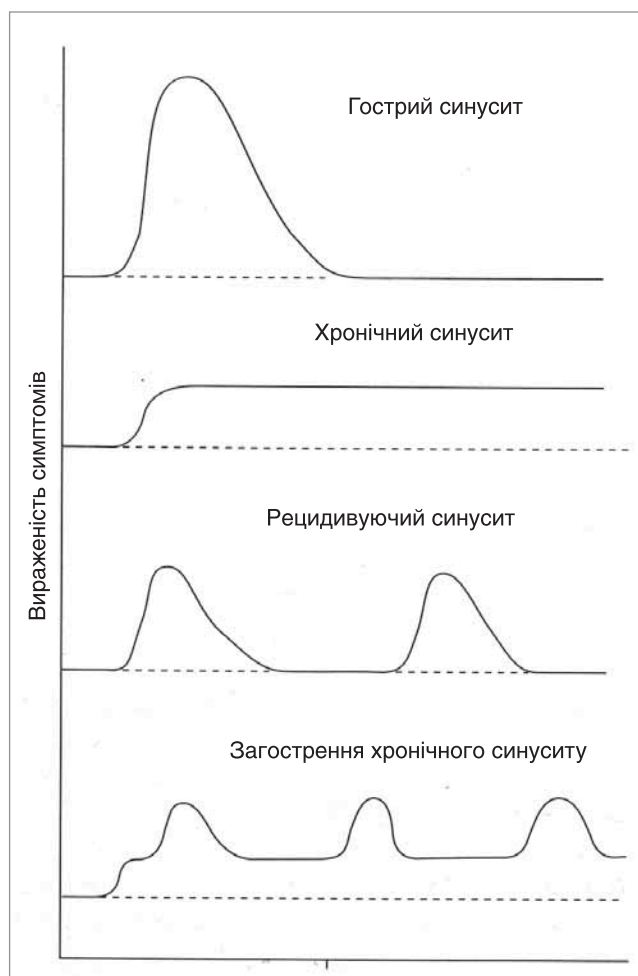


Рис. 1. Схематичний поділ синуситів (Лопатин, Юрочко, Михайлов, 2005)

шість випадків ГС не є бактеріальними. Бактеріальні ГС складають невелику частину поствірусних ГС. Поділ синуситів залежно від різних факторів подано в таблиці 1, а схематичний їх поділ — зображено на рисунку 1.

Чи є вірусний ГС (застуда), поствірусний ГС та бактеріальний ГС послідовними ланками єдиного цілого?

Скоріш за все, так.

Теоретично ГС можна поділити на вірусний, поствірусний та бактеріальний ГС, і вони, як звичайно, з'являються в такому послідовному порядку. Проте вірусний, поствірусний та бактеріальний ГС проявляють суттєву подібність як щодо запальних механізмів, так і клінічних проявів. Вірусна інфекція носа та пазух індукує численні зміни, включаючи поствірусне запалення, яке посилює ризик бактеріальної інфекції.

Визначення хронічного синуситу в дітей

Хронічний синусит (з носовими поліпами або без них) у дітей визначають як наявність двох або більше симптомів, одними з яких є закладеність носа або виділення з носа (через ніздрі або стікання виділень через хоани в носоглотку)

± біль/тиск в ділянці обличчя

± кашель

при загальній тривалості більш як 12 тижнів.

Різниця між гострим синуситом і хронічним полягає в тривалості хвороби. Тривалість гострого синуситу в дітей — менш як 12 тижнів до повного зникнення симптомів, хронічний синусит — більш як 12 тижнів, нема

повного зникнення симптомів. При хронічному синуситі також можливі загострення (Fokkens, Lund et al., 2012), які в дітей часто спричинені вірусними інфекціями ВДШ. На відміну від дорослих, у дітей хронічний синусит трапляється суттєво рідше.

Сучасні тенденції поширеності

При аналізі захворюваності на синусит за 2002–2008 рр. серед дитячої популяції Нідерландів (Uijen et al., 2011) засвідчено, що частота синуситу в дітей стабільна і становить 18 випадків на 1000 дітей у віці 12–17 років протягом 1 року та 2 випадки на 1000 дітей у віці 0–4 роки. У дітей віком 5–11 років показано зменшення частоти з 7 випадків на 1000 населення в 2002 році до 4 випадків на 1000 населення в 2008 році.

На відміну від частоти гострого середнього отиту у дітей, яка зменшилася за період від 1998 року до 2007 року завдяки впровадженню антипневмококової вакцинації в США, частота ГС залишається стабільною — 12–14 випадків на 1000 дітей (Shapiro et al., 2011). Це може свідчити про меншу значущість пневмококу як етіологічного фактора гострого синуситу.

Сучасна концепція щодо діагностики

ГС у дітей є поширеною проблемою, яка звичайно є наслідком гострої респіраторної вірусної інфекції. У дітей, в яких хвороба не минає самостійно і триває більш як 7–10 днів, скоріш за все розвивається бактеріальна інфекція.

Найважливішими симптомами у діагностиці ГС вважають тривалість симптомів, гнійні виділення з носа та закладеність носа (McQuillan et al., 2009). Основними симптомами ГС у дітей є гарячка (50–60%), ринорея (71–80%), кашель (50–80%) та біль (29–33%) (Wang et al., 2011). Виділення з носа у дітей при ГС часто мають неприємний запах.

Незважаючи на відсутність добре спланованих досліджень, більшість клініцистів і вчених згодні, що діагноз бактеріального ГС можна встановити після вірусної інфекції ВДШ, коли:

- в дитини тривають симптоми більш як 10 днів без поліпшення,
- або раптове погіршення важкості симптомів після початкового полегшення вірусної інфекції ВДШ,
- або при важчих, ніж звичайно, проявах вірусної інфекції ВДШ (висока гарячка, виражені гнійні виділення з носа, набряк повік, біль) (Wang et al., 2011; Wald et al., 2006).

Дітей із системними хронічними хворобами, у яких з'являються грипоподібні симптоми, слід обстежити на предмет бактеріального синуситу

Пацієнтів з рецидивуючим ГС слід обстежити на предмет анатомічних варіацій (зокрема, наявність клітин Галлера, викривлення переділочки носа, поліпів носа) збільшення аденоїдного мигдалика, або ж одонтогенного джерела інфекції (Fokkens, Lund et al., 2012).

Огляд

Огляд порожнини носа починається з передньої риноскопії, при якій оцінюють носові ходи, особливо середні носові раковини, характер слизової носа та наявність патологічного вмісту. Для цього можна використати налобний рефлектор/лампу та носове дзеркало (чи вушну лійку) або ж отоскоп із найширшою лійкою (останнє зручно для лікарів, які не є отоларингологами). Дуже бажано виконати носову ендоскопію в дітей, які це толерують, оскільки при такому огляді найкраще видно середній носовий хід, носоглотку і аденоїди.

Рентгенологічне підтвердження

Рентгенологічне підтвердження діагнозу синуситу у хворих з неускладненим перебігом захворювання не є необхідним і його не рекомендують (Chow A.W. et al., 2012). Для діагностики етмоїдиту або сфеноїдиту рентгенологічний метод обстеження слабо чутливий.

Оглядові рентгенографії пазух мають слабку чутливість і обмежену користь у діагностиці синуситу внаслідок великої кількості фальшиво позитивних і фальшиво негативних результатів (Jonas, Mann, 1976; McAlister et al., 1989; Iinuma et al., 1994).

Комп'ютерна томографія

Комп'ютерна томографія (КТ) — радіологічне обстеження вибору для підтвердження поширеності патології і анатомічних особливостей у пацієнта. Можна розглядати як «золотий стандарт» діагностики синуситу через високу чутливість і високу роздільчу здатність по відношенню як до кісток, так і м'яких тканин. Також КТ слід призначати після ретельного анамнезу і ендоскопічного обстеження після невдачі медикаментозного лікування. КТ слід обмірковувати при дуже важкому перебігу хвороби, в пацієнтів з імунodefіцитом та при підозрі на ускладнення (Fokkens, Lund et al., 2012).

Проте його не слід розцінювати як перший крок у діагностиці синуситу, за винятком однобічних симптомів або небезпечних проявів ускладнень (внутрішньочерепних чи орбітальних).

КТ не рекомендують для рутинної діагностики синуситу

Покази до КТ пазух наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Покази до КТ пазух у хворих на синусит (Свистушкин и соавт., 2012; Triulzi, Zirpoli, 2007)

1. Дуже важкий перебіг хвороби
2. За наявності ускладнень
3. У пацієнтів з імунodefіцитом
4. При рецидивуючому перебігу
5. При неефективності звичайної лікувальної тактики
6. При необхідності виконання оперативного втручання

Випадкові відхилення на КТ носа та пазух виявляють у близько 20% «нормальної» популяції (Lloyd, 1990), хоча сучасніші дані вказують, що здорові люди не повинні мати неочікуваних змін на КТ носа та пазух (Wittkopf et al., 2009).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ)

Цей метод не застосовують для рутинної діагностики синуситу в основному тому, що він гірше «показує»

запальні зміни відносно КТ, а також внаслідок більшої вартості обстеження. Проте МРТ незамінна для диференціальної діагностики між запальним захворюванням і злоякісним новоутворенням, а також при появі ускладнень (орбітальних чи внутрішньочерепних) (Свистушкин и соавт., 2012).

Мікробіологічне дослідження

В рутинній клінічній практиці мікробіологічне дослідження не показане (Свистушкин и соавт., 2012).

Взяття мазка на мікробіологічне дослідження не є обов'язковим при неускладненому ГС, проте це може бути корисним у пацієнтів, які не реагують на традиційне медикаментозне лікування протягом 48–72 годин, при імунodefіциті, при наявності ускладнень, при важкому перебігу хвороби та вираженій інтоксикації (Clement et al., 1999; Wang et al., 2011). Достовірне дослідження вмісту пазухи не може бути проведене шляхом дослідження виділень з носа або мазків з носа/носоглотки.

За даними мета-аналізу 25 досліджень мікробіології гострого бактеріального синуситу, які вивчали поширеність основних патогенів в середньому носовому ході і в верхньощелепній пазусі, верхньощелепні пазухи містили 26% *S. pneumoniae*, 28% *H. influenza*, 6% *M. catarrhalis* та 8% *S. aureus*. Ці знахідки корелювали зі знахідками в середньому носовому ході (34%, 29%, 11% та 14%, відповідно) (Payne, Benninger, 2011). В інших дослідженнях отримано подібні результати — найпоширенішими патогенами при ГС є *S. pneumoniae*, *H. influenza*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus* та анаероби (Свистушкин и соавт., 2012; Wang et al., 2011).

Тому можна рекомендувати взяття мазка під контролем зору прицільно із середнього носового ходу — тоді результат його мікробіологічного дослідження буде відповідати мікробіологічній картині в приносних пазухах. Також немаловажним фактором у хворих дітей є те, що таке взяття матеріалу не є інвазивним (на відміну від пункції верхньощелепної пазухи).

Сучасна концепція лікування гострого бактеріального синуситу

У більшості випадків ГС має вірусну етіологію і тенденцію до самовилікування. ГС минає самостійно без антибіотиків у більшості випадків. У пацієнтів з легкими проявами ГС оптимальною первинною тактикою є допоміжне лікування та ретельне моніторування.

Ефективна антибіотикотерапія забезпечує швидше одужання. Її цілями є клінічне одужання пацієнта, ерадикація збудників інфекції, відновлення стерильності

Таблиця 3

Вибір тактики лікування гострого синуситу у дітей

	Важкий перебіг	Неважкий перебіг
Вірусний синусит	Допоміжне лікування*	Допоміжне лікування*
Поствірусний небактеріальний	Допоміжне лікування* Тактика уважного спостереження**, при погіршенні — антибактеріальна терапія	Допоміжне лікування* Тактика уважного спостереження**, при погіршенні — антибактеріальна терапія
Бактеріальний	Антибактеріальна терапія Допоміжне лікування*	Допоміжне лікування* Тактика уважного спостереження**, при погіршенні — антибактеріальна терапія
Рецидивуючий синусит	Антибактеріальна терапія Допоміжне лікування* Профілактика рецидивів***	Тактика уважного спостереження**, при погіршенні — антибактеріальна терапія Профілактика рецидивів***
Ускладнення	Антибактеріальна терапія	Антибактеріальна терапія

*Ендоназальні кортикостероїди, промивання носа сольовими розчинами, деконгестанти, фітопрепарати, гомеопатичні препарати — на вибір лікаря. **Тактика уважного спостереження полягає у призначенні допоміжного лікування та вичікування з призначенням антибіотика 3 дні; при поліпшенні лікування продовжують без антибіотика, при відсутності поліпшення або погіршенні — приєднують антибіотик. ***Загальноукріплюючі засоби, бактеріальні лізати, хірургічна корекція імовірних причин рецидивів.

приносових пазух, запобігання гнійних ускладнень, запобігання рецидивам і переходу в хронічну форму.

За даними IDSA, кількість пацієнтів, яких треба пролікувати для досягнення одного випадку одужання у дітей, склала 5 (для порівняння у дорослих — 13) (Chow et al., 2012), тому значення антибіотикотерапії для лікування синуситу в дітей більше, ніж у дорослих.

За результатами мета-аналізу 17 опублікованих рандомізованих контрольованих досліджень ГС у дітей і дорослих, які оцінювали антибіотикотерапію ГС (з цих досліджень виконано в дітей (Falagas et al., 2008)), антибіотики порівняно з плацебо асоціюються з вищою частотою одужання в межах 7–15 днів та швидшим зникненням симптомів ГС. Загальний позитивний ефект від лікування антибіотиками був статистично суттєвим, проте помірним.

Емпіричну антибіотикотерапію слід починати відразу ж після встановлення діагнозу гострого бактеріального синуситу, проте при неважкому перебігу можна призначити допоміжне лікування (патогенетичне та місцеве) і почекати з призначенням антибіотиків 3 дні (тактика уважного спостереження). За відсутності поліпшення або при погіршенні — приєднати антибіотик (Chow et al., 2012; Hryniewicz, Ozogowski et al., 2010). Вибір тактики лікування синуситу в дітей залежно від виду та важкості перебігу наведено в таблиці 3.

Тривалість лікування гострого бактеріального синуситу в дітей становить 10–14 днів, (Klossek et al., 2005; Chow et al., 2012), хоча є повідомлення про ефективність короткого курсу (5 днів) для окремих антибіотиків (наприклад, цефуроксиму аксетил) (Guay, 2003).

При неефективності початкової антибактеріальної терапії протягом 48–72 годин рекомендується заміна препарату (Chow et al., 2012; Свистушкин и соавт., 2012).

Для запобігання розвитку гострого бактеріального синуситу профілактичне використання антибіотиків при ГРВІ не рекомендують (Свистушкин и соавт., 2012).

Антибіотики

Враховуючи глобальні зміни чутливості основних збудників синуситу, в IDSA-2012 вперше вказано на перевагу амоксицилін/клавуланату над амоксициліном при призначенні стартової антибіотикотерапії гострого бактеріального синуситу в дітей (Chow et al., 2012). Амоксицилін/клавуланат для дітей рекомендують використовувати в дозі 45 мг/кг/добу в 2 прийоми. Таке дозування забезпечується при використанні форм амоксициліну/клавуланату зі співвідношенням компонентів 7:1 (Аугментин™, порошок для приготування суспензії 200/28,5 мг/5 мл). За наявності факторів ризику розвитку резистентності, за аналогією із гострим середнім отитом, слід надавати перевагу високодозовим формам амоксицилін/клавуланату зі співвідношенням компонентів 14:1 (доза за амоксициліновим компонентом 90 мг/кг/добу). Високодозна форма амоксициліну/клавуланату зареєстрована в Україні під торговою маркою Аугментин ES.

Вибір антибіотика при гострому синуситі у дітей наведено в таблиці 4.

Призначення високої дози амоксициліну/клавуланату рекомендують (Chow et al., 2012) при проведенні стартової емпіричної терапії гострого бактеріального синуситу у дітей за наявності факторів ризику, що наведені у табл. 5.

Ефективність високодозового амоксициліну/клавуланату при лікуванні гострого синуситу у дітей вивчалася у багатьох дослідженнях. Так, у рандомізованому

плацебо-контрольованому дослідженні оцінювали ефективність амоксициліну (90 мг/кг) з клавуланатом калію (6,4 мг/кг) у дітей віком від 1 року до 10 років, які мали гострий синусит (Wald et al., 2009). Діти, які отримували антибіотик, мали більшу імовірність одужання (50% порівняно з 14% групи плацебо) та меншу імовірність невдачі лікування (14% порівняно з 68% групи плацебо).

Макроліди можуть бути препаратами другого ряду тільки у випадку, якщо захворювання викликане атипичними збудниками або пацієнт має важкі алергічні реакції на пеніциліни або амоксицилін. У США макроліди (кларитроміцин і азитроміцин) не рекомендують для емпіричної терапії у зв'язку з високим рівнем резистентності пневмокока (~30%) (Chow et al., 2012). У Росії рівень резистентності пневмококів до макролідів (за даними дослідження ПЕГАС-III, 2006–2009 рр.) становив 8%, що дозволяє розглядати дані препарати в якості альтернативних лише при алергії на β-лактами (Свистушкин и соавт., 2012).

Допоміжне лікування

Ендоназальні кортикостероїди

Ендоназальні кортикостероїди (ЕКС) рекомендують як доповнення до антибіотиків при проведенні емпіричної терапії, в першу чергу пацієнтам з алергічним ринітом в анамнезі. Ця рекомендація відносно слабка і не є обов'язковою, оскільки переваги від такого призначення незначні (Chow et al., 2012). Однак у пацієнтів із супутнім алергічним ринітом призначення ЕКС при гострому бактеріальному синуситі повинно бути рутинним.

Сучасне багаточетрове, плацебо-контрольоване дослідження (Keith et al., 2012) показало ефективність монотерапії флутиказону фуорату (зареєстровано в Україні під торговою назвою Авамис) гострого синуситу. Засвідчено поліпшення стану пацієнтів з неускладненим синуситом і зменшення використання антибіотиків у таких пацієнтів.

Таблиця 4

Вибір антибіотика при гострому синуситі у дітей

Група	Препарат
Препарат вибору	<ul style="list-style-type: none"> амоксицилін або амоксицилін/клавуланат
Препарат вибору за наявності факторів резистентності	<ul style="list-style-type: none"> високодозовий амоксицилін/клавуланат (доза 90 мг/кг/добу за амоксициліновим компонентом)
Препарати другого ряду	<ul style="list-style-type: none"> високодозовий амоксицилін/клавуланат (доза 90 мг/кг/добу за амоксициліновим компонентом), цефуроксиму аксетил (20 мг/кг/добу), цефтріаксон парентеральний (50–100 мг/кг/добу) амоксицилін/клавуланат внутрішньовенно
Препарати другого ряду, коли пацієнт має важкі алергічні реакції на пеніциліни або амоксицилін	<ul style="list-style-type: none"> азитроміцин 10 мг/кг/доба 1 раз на день, кларитроміцин 15 мг/кг/доба, поділено на два прийоми на добу

Таблиця 5

Фактори резистентності, які впливають на обрання препарату вибору (Chow et al., 2012) з доповненнями

<ol style="list-style-type: none"> Важкий перебіг синуситу Дитина відвідує організований дитячий колектив Вік дитини до 2 років Прийом антибіотика за останні 3 місяці Неефективне попереднє антимікробне лікування Синусит під час зимових місяців Системні хвороби з імунодефіцитами Вроджені вади розвитку Рецидивуючий синусит або загострення хронічного синуситу

Таблиця 6

**Сучасні рекомендації EPOS-2012
щодо лікування ГС у дітей
(Fokkens, Lund et al., 2012)**

Лікування	Рекомендуємо?
Антибіотики	Так
Ендонозальні кортикостероїди (ЕКС)	Так, переважно при поствірусному ГС і дітей віком більш як 12 років
Додавання ЕКС до антибіотиків	Так
Муколітики	Ні
Промивання носа сольовими розчинами	Так
Пероральні антигістамінні	Ні
Деконгестанти	Ні

Інші ліки

Хоча в систематичному огляді літератури не отримано доказів ефективності додаткового лікування (деконгестантів, антигістамінних ліків та промивання носа)

дітей з ГС (Shaikh et al., 2010), не слід залишати таких пацієнтів без допоміжного лікування.

Промивання носової порожнини сольовими розчинами, як фізіологічними, так і гіпертонічними, рекомендується в якості допоміжного методу лікування ГС (Chow et al., 2012). В дітей можна використовувати сольові розчини у вигляді крапель чи спреїв.

Місцеві судинозвужувальні ліки (краплі, спрей, гелі), які зменшують набряк слизової оболонки носа, поліпшують відтік секрету і відновлюють носове дихання, є основною симптоматичної терапії гострого синуситу.

Антигістамінні засоби можуть згущувати секрет в приносних пазухах, що погіршує їх дренажування і сповільнює одужання при синуситі, тому рутинно їх не слід рекомендувати таким пацієнтам. Антигістамінні препарати можна рекомендувати тільки для лікування пацієнтів із супутніми алергічними захворюваннями (Свистушкин і соавт., 2012).

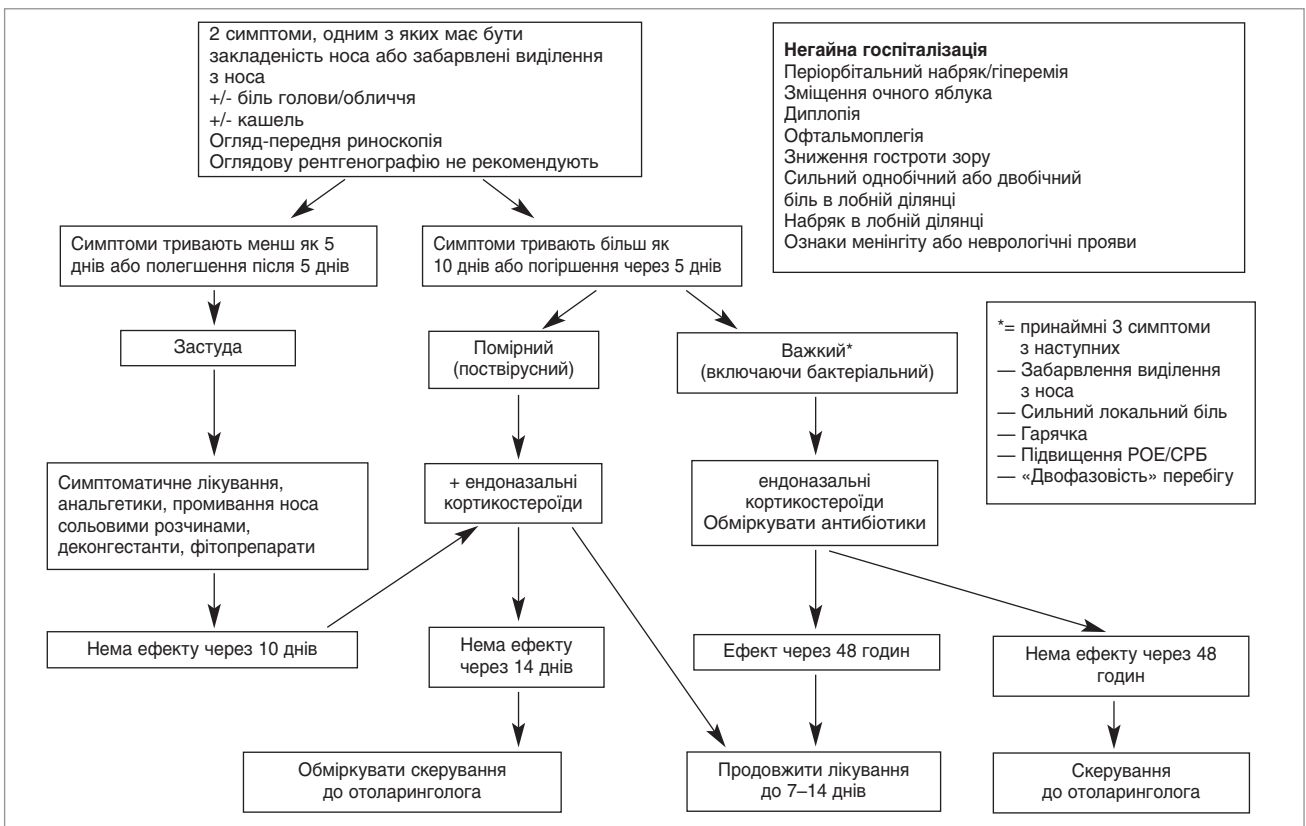


Рис. 2. Тактика при ГС в дітей для лікарів первинної ланки

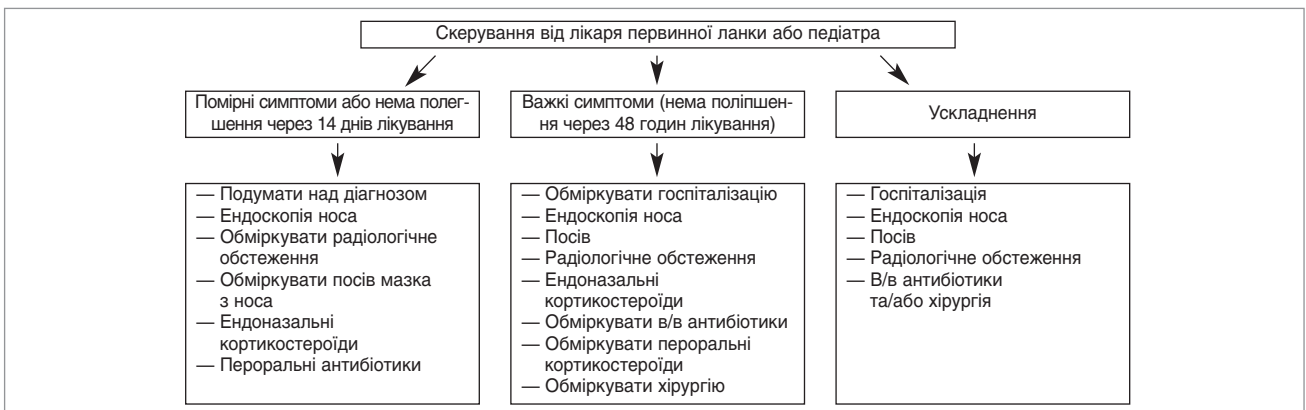


Рис. 3. Тактика при ГС в дітей для лікарів-отоларингологів

Увага! Важлива інформація про лікарський засіб

АУГМЕНТИН™

Оригінальний амоксицилін/клавуланат

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



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

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

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

Схеми застосування та дози:

дорослим

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



дітям

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



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Аугментин™:

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

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

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

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

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

Також не слід забувати про *фітопрепарати та гомеопатичні ліки*, створені для лікування синуситу. Хоча виконано кілька добре спланованих досліджень цих ліків (Pfaar et al., 2012; Zabolotnyi et al., 2007; Bachert et al., 2009; Tesche et al., 2008; Friese, Zabolotnyi, 2007; Kehrl et al., 2004; Gabrielian et al., 2002) при лікуванні ГС, EPOS-2012 не виключає їх користі і вказує, що необхідні подальші інтенсивні дослідження в цьому напрямку.

Підсумок рекомендацій щодо лікування гострого синуситу в дітей згідно EPOS-2012 наведено в таблиці 6.

Сучасна тактика лікування синуситу в дітей

Сучасна тактика лікування гострого синуситу в дітей згідно рекомендацій EPOS-2012 розроблена з урахуванням кількохрівневої системи надання медичної допомоги дітям — лікарі первинної ланки (сімейні лікарі, педіатри) та лікарі — вузькі спеціалісти (отоларингологи, дитячі отоларингологи). Така система діє в більшості європейських країн.

Пілотні проекти реформи охорони здоров'я, які впроваджено в кількох областях України, також передбачають таку ж систему надання медичної допомоги. Тому європейська тактика лікування (з урахуванням наявності двох рівнів надання допомоги дітям) є актуальною для частини пілотних областей і стане актуальною після впровадження такої системи в усій країні. Тактику лікування синуситів у дітей зображено на рисунках 2 і 3.

Висновки

Синусит у дітей є поширеною і актуальною хворобою. Для обрання вірної тактики лікування слід впровадити точну діагностику та диференціацію його з застудою, що суттєво зменшить використання антибіотиків. Лікар, який не є отоларингологом, не повинен боятися діагностувати і лікувати синусит. Сучасні нормативні документи дають чіткі критерії діагностики ГС та засновані на принципах доказової медицини рекомендації щодо лікування ГС. У складних випадках діагностикою і лікуванням ГС займається отоларинголог.

Друкується за підтримки ГлаксоСмітКляйн

ЛІТЕРАТУРА

1. Лопатин А., Юрочко Ф., Михайлов А. «Сильнее синусита» Медицина світу, Львів, 2005
2. Свиштушкин В.М. и соавт. Обзор рекомендаций по острому риносинуситу в педиатрической практике. Клинический микробиологический журнал 2012, Том 14, №3, с. 176—190
3. Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from Pelargonium sidoides EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2009 Mar;47(1):51—8
4. Chow A.W. et al. IDSA Guideline for ABRS. *CID* March 20, 2012, e1-e41
5. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999 Oct 5;49 Suppl 1:S95-100
6. Falagas ME, Giannopoulou KP, Vardakas KZ, Dimopoulos G, Karageorgopoulos DE. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2008 Sep;8(9):543—52
7. Fokkens W.J., Lund V.J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 *Rhinology supplement* 23 : 1—298, 2012
8. Friese KH, Zabolotnyi DI. [Homeopathy in acute rhinosinusitis: a doubleblind, placebo controlled study shows the efficiency and tolerability of a homeopathic combination remedy]. *HNO*. 2007 Apr;55(4):271—7.
9. Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, Chandanian GL, Panossian AG, Wikman G, et al. A double blind, placebocontrolled study of Andrographis paniculata fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis. *Phytomedicine*. 2002 Oct;9(7):589—97
10. Guay D. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Drugs* 2003, 63, 2169—84
11. Hryniewicz W., Ozorowski T. et al. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2010. Narodowy Program Ochrony Antybiotyku <http://www.antybiotyki.edu.pl/>
12. Iinuma T, Hirota Y, Kase Y. Radio-opacity of the paranasal sinuses. Conventional views and CT. *Rhinology*. 1994 Sep;32(3):134—6
13. Jonas I, Mann W. [Misleading x-ray diagnosis due to maxillary sinus asymmetries (author's transl)]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*. 1976 Nov;55(11):905—13
14. Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *The Laryngoscope*. 2004 Apr;114(4):738—42
15. Keith PK, Dymek A, Pfaar O, Fokkens WJ, Kirby SY. A randomised placebocontrolled study: fluticasone furoate nasal spray reduces symptoms of uncomplicated acute rhinosinusitis. *Primary Care Respiratory Journal*. 2012; 21 (3): 267—275
16. Klossek JM, Chidiac C, Serrano E, Groupe d'Etude des Sinusites Infectieuses II (GESI II) Study Group of Infectious Rhinosinusitis II (SGIS II) Current Position Of The Management Of Community-Acquired Acute Maxillary Sinusitis Or Rhinosinusitis In France And Literature Review *Rhinology*. Supplement(19):4—33, 2005 (accessed at www.rhinologyjournal.com/files_public/supplement_19.pdf)
17. Lloyd GA. CT of the paranasal sinuses: study of a control series in relation to endoscopic sinus surgery. *J Laryngol Otol*. 1990 Jun;104(6):477—81
18. McAlister WH, Lusk R, Muntz HR. Comparison of plain radiographs and coronal CT scans in infants and children with recurrent sinusitis. *AJR Am J Roentgenol*. 1989 Dec;153(6):1259—64
19. McQuillan L, Crane LA, Kempe A. Diagnosis and management of acute sinusitis by pediatricians. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):e193—8
20. Park IH, Song JS, Choi H, Kim TH, Hoon S, Lee SH, et al. Volumetric study in the development of paranasal sinuses by CT imaging in Asian: a pilot study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 Dec;74(12):1347—50

21. Payne SC, Benninger MS. Staphylococcus aureus is a major pathogen in acute bacterial rhinosinusitis : a metaanalysis. CID. 2007 Nov 15;45(10):e121—7
22. Pfaar O, Mullol J, Anders C, Hormann K, Klimek L. Cyclamen europaeum nasal spray, a novel phytotherapeutic product for the management of acute rhinosinusitis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Rhinology. 2012 Mar;50(1):37—44
23. Shaikh N, Wald ER, Pi M. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2010 (12): CD007909
24. Shapiro DJ, Gonzales R, Cabana MD, Hersh AL. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children with acute sinusitis. Pediatrics. 2011 Jan;127(1):28—34
25. Spaeth J, Krugelstein U, Schlondorff G. The paranasal sinuses in CT-imaging: development from birth to age 25. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1997 Feb 14;39(1):25—40
26. Tesche S, Metternich F, Sonnemann U, Engelke JC, Dethlefsen U. The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. Results of a double-blind, randomised, controlled trial. European archives of oto-rhino-laryngology : 2008 Nov;265(11):1355—9
27. Triulzi F, Zirpoli S. Imaging techniques in the diagnosis and management of rhinosinusitis in children. Pediatr Allergy Immunol. 2007 Nov;18 Suppl 18:46—9
28. Uijen JH, Bindels PJ, Schellevis FG, van der Wouden JC. ENT problems in Dutch children: trends in incidence rates, antibiotic prescribing and referrals 2002—2008. Scand J Prim Health Care. 2011 Jun;29(2):75—9
29. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. Pediatrics. 2009 Jul;124(1):9—15
30. Wald ER. Beginning antibiotics for acute rhinosinusitis and choosing the right treatment. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. [Review]. 2006;30(3):143—51
31. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratnanich S, Vicente G, Xu G, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. Rhinology. 2011 Sep;49(3):264—71.
32. Wittkopf ML, Beddow PA, Russell PT, Duncavage JA, Becker SS. Revisiting the interpretation of positive sinus CT findings: a radiological and symptombased review. Otolaryngology—head and neck surgery. 2009 Mar;140(3):306—11
33. Zabolotnyi DI, Kneis KC, Richardson A, Rettenberger R, Heger M, Kaszkin—Bettag M, et al. Efficacy of a complex homeopathic medication (Sinfrontal) in patients with acute maxillary sinusitis: a prospective, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. Explore (NY). 2007 Mar-Apr;3(2): 98—109

НОВОСТИ

Дефицит В12 у беременной может обернуться патологией позвоночника у ребенка

Женщины, имеющие дефицит витамина В12 до зачатия, подвержены повышенному риску рождения ребенка с патологией позвоночника, считают ирландские исследователи из Национального института здоровья в Дублине.

Ученые выяснили, что нехватка В12 в организме женщины в 2,5–5 раз повышает вероятность развития патологий нервной трубки у ее будущего ребенка

(характеризуется наличием щели в позвоночнике). Заболевание сопровождается задержкой умственного развития.

Витамин В12 участвует в строении красных кровяных клеток эритроцитов, которые переносят кислород к тканям организма. Чаще всего с дефицитом данного витамина сталкиваются курильщики и спортсмены.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ЭФФЕКТИВНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ РЕКУРРЕНТНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЛИМФОГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА

Л.С. Овчаренко, В.Ю. Ткаченко

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Цель: установить клиническую эффективность 5-дневного перорального применения препарата «Цефодокс» в терапии детей с рекуррентными формами острых бактериальных бронхитов на фоне гипертрофии лимфоглоточного кольца и его влияние на состав микрофлоры респираторного тракта, течение системного бактериального воспалительного процесса; установить безопасность и переносимость препарата.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 30 детей в возрасте от 2 до 10 лет, болеющие острым бактериальным бронхитом третий раз за последний год на фоне гипертрофии лимфоглоточного кольца. Цефодокс назначался в форме суспензии перорально во время приема пищи в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки двукратно с интервалом 12 часов. Сопутствующая терапия включала применение муколитических средств, антипиретиков в возрастных дозировках.

Результаты. На пятые сутки лечения зарегистрировано статистически достоверное улучшение показателей по всем контролируемым параметрам и общего состояния пациентов. Микробиологическое исследование продемонстрировало статистически значимое снижение числа КОЕ выделенных патогенов. Аллергических реакций, нежелательных явлений и проявлений побочных действий препарата не отмечалось.

Выводы. Использование Цефодокса на протяжении 5 дней является высокоэффективным методом терапии рекуррентных бактериальных бронхитов у детей на фоне гиперплазии лимфоглоточного кольца.

Ключевые слова: дети, бронхит, лечение, цефподоксим проксетил.

Использование цефалоспоринов при острых бактериальных заболеваниях респираторного тракта у детей определено приказом МЗ Украины №18 от 13.01.05 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія» [1], в которых в качестве стартового антибактериального средства представлены аминопенициллины, а при острых бактериальных бронхитах — цефалоспорины 1-го, 2-го и 3-го поколений.

Одним из наиболее исследованных и эффективных противомикробных средств является пероральный цефалоспорин 3-его поколения — цефподоксим проксетил, представленный на рынке Украины препаратом «Цефодокс».

Отечественный практический опыт использования данного антибиотика демонстрирует его достаточную клиническую эффективность и обуславливает широкое применение данного препарата в педиатрии для лечения острой бактериальной патологии. Цефподоксима проксетил имеет доказанную эффективность для антимикробного лечения легких пневмоний (при пероральном применении) и в качестве средства ступенчатой терапии внебольничных пневмоний средней степени тяжести [2, 3].

Доказана эффективность применения цефподоксима проксетила в терапии внебольничных пневмоний и рецидивирующих бронхитов у детей. Показано, что данный препарат является эффективным и безопасным лекарственным средством и может использоваться в качестве стартового антибиотика при лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей, как в стационарных, так и амбулаторных условиях, а также как второй этап ступенчатой терапии внебольничной пневмонии после парентерального стартового применения цефалоспоринов III поколения [4]. Препарат Цефодокс успешно используется для лечения и такого сложного контингента пациентов, как часто болеющие дети раннего возраста [5].

Высокая эффективность и высокий профиль безопасности цефподоксима проксетила подтверждены данными, полученными в ходе проспективного многоцентрового открытого исследования эффективности и переносимости цефподоксима проксетила (Цефодокс) у детей с нетяжелой внегоспитальной пневмонией («Цеф-Просто»), проведенного в 2009–2010 гг. в Украине на базе 8 клинических центров (гг. Киев, Харьков, Донецк, Днепрпетровск, Полтава, Запорожье, Львов, Симферополь) с участием 225 пациентов в возрасте от 5 месяцев до 18 лет [6].

Также имеется положительный опыт клинического использования цефподоксима проксетила в схемах стартовой антибиотикотерапии риносинуситов у детей [7].

Важной характеристикой Цефодокса при использовании у детей является хорошая переносимость и безопасность, обусловленная особенностями фармакодинамики и фармакокинетики — препарат поступает в кишечник в неактивной форме в виде пролекарства. Поэтому при лечении острых бактериальных заболеваний органов дыхания у детей младшего возраста использование цефподоксима проксетила (Цефодокса) в виде антибактериальной монотерапии или ступенчатой терапии позволяет избежать развития диспептического, аллергического, гепатотоксического синдромов [8].

Так, динамическое клинко-бактериологическое исследование 20 детей в возрасте от 15 месяцев до 5 лет установило отсутствие клинически значимого негативного воздействия цефподоксима проксетила на микробиоценоз кишечника [9].

В то же время в отечественной литературе недостаточно данных относительно эффективности и безопасности применения цефподоксима проксетила у детей с рекуррентными формами острых бактериальных бронхитов на фоне гипертрофии лимфоглоточного кольца, что обуславливает необходимость клинического исследования по данной проблеме.

Таблица 1

Клинические показатели сравнительной оценки динамики состояния детей с острыми инфекционными бронхитами

Показатель	Количественные градации выраженности изменений показателей и их клиническая трактовка (в баллах)				
	0	1	2	3	4
Частота кашля	Нет	Единичные проявления, преимущественно утром	Редкие проявления в течение суток	Постоянный, но наиболее выражен по утрам	Постоянный в течение всех суток
Выраженность кашля	Нет	Незначительный	Сильный	Навязчивый, приступообразный	
Вязкость мокроты	Нет	Мокрота отходит легко	Мокрота отходит с трудом	Мокрота не отходит при свистящем дыхании или при сильном кашле	
Одышка (выраженность)	Нет	Незначительная (при значительной физической нагрузке)	Умеренная (при умеренной физической нагрузке)	Значительная (при минимальной физической нагрузке)	Резко выражена (в покое)
Количество сухих хрипов	Нет	Единичные	Небольшое количество, преимущественно одного тембра	Обильные, разного тембра	
Количество влажных хрипов	Нет	Единичные	Небольшое количество	Обильные, преимущественно мелкопузырчатые	Обильные разнокалиберные

Материал и методы исследования

Название исследования: «Исследование эффективности и безопасности перорального использования цефподоксима проксетила «Цефодокс» в течение 5-дневного периода терапии детей в возрасте 2–10 лет с рекуррентными формами острых бактериальных бронхитов на фоне гипертрофии лимфоузлов».

Учитывая тот факт, что понятие «рецидивирующий бронхит» («рекуррентный бронхит») согласно национальному протоколу [1] формируется, исходя из заболеваемости острыми бронхитами три и более раз в год, при выявлении такой частоты бронхиальной патологии она расценивалась как проявление рекуррентной формы.

Под наблюдением находилось 30 детей в возрасте от 2 до 10 лет, болеющие острым бактериальным бронхитом третий раз за последний год на фоне гипертрофии лимфоузлов, получающие «Цефодокс».

Критерии исключения из исследования: наличие врожденных аномалий развития органов дыхания (Q30-Q34), муковисцидоз (E84).

Первичные задачи исследования: установить клиническую эффективность 5-дневного перорального применения препарата «Цефодокс» в терапии детей с рекуррентными формами острых бактериальных бронхитов на фоне гипертрофии лимфоузлов.

Вторичные задачи исследования: установить влияние 5-дневного перорального применения препарата «Цефодокс» на состав микрофлоры респираторного тракта и течение системного бактериального воспалительного процесса, установить безопасность и переносимость препарата.

Первичная переменная эффективности: процентное соотношение изменения исходных (начало исследования), промежуточных (день 3) и конечных (день 5) симптомов рекуррентных форм острых бактериальных бронхитов на фоне гипертрофии лимфоузлов, общих симптомов основного заболевания, эпизодов развившихся осложнений.

Вторичная переменная эффективности: динамика показателей исследования микрофлоры респираторного тракта — исходных (начало исследования) и конечных (день 5), сыровоточного уровня прокальцитонина — исходных (начало исследования) и конечных (день 5).

Переменная безопасности: нежелательные явления и побочные реакции на препарат.

Препарат «Цефодокс» использовался в форме суспензии, содержащей в 5 мл 50 мг цефподоксима, перорально во время приема пищи в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки двукратно с интервалом 12 часов.

Сопутствующая терапия включала применение муколитических средств (амброксол), антипиретиков (парацетамол — по показаниям) в возрастных дозировках, согласно Национальным протоколам [1].

Клинический метод исследования состоял из оценки данных клинической картины заболевания, общеклинических методов исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи). Микробиологическое исследование проводилось утром до приема пищи путем взятия стерильным ватным тампоном материала с поверхности слизистой носа и небных миндалин, его посевом на кровяной агар с последующей оценкой полученных изолированных колоний.

Сравнительная оценка динамики клинического состояния детей с рекуррентными бронхитами проводилась в условных баллах (на основе адаптированной к детскому возрасту формализованной системы базовых клинических показателей для оценки состояния больных с обструктивными и необструктивными болезнями органов дыхания по В.Н. Савченко, 2001) [10] (табл. 1).

Количественное определение прокальцитонина в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа на фотометре-анализаторе Sunrise («TECAN» Австрия).

Полученные результаты обрабатывались посредством критерия У Манна—Уитни и углового критерия Фишера ϕ . Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинкской Декларацией (2008), и Качественной Клинической Практики (GCP).

Результаты исследования и их обсуждение

Для объективизации оценки течения острых бронхитов у детей группы наблюдения была использована сравнительная оценка динамики количества детей, достигших целевых значений клинического выздоровления температура тела $-36,5^{\circ}$ – $-36,9^{\circ}$ С, отсутствие головной боли, отсутствие гиперемии слизистой оболочки глотки, нормальная дневная активность, нормализация аппетита

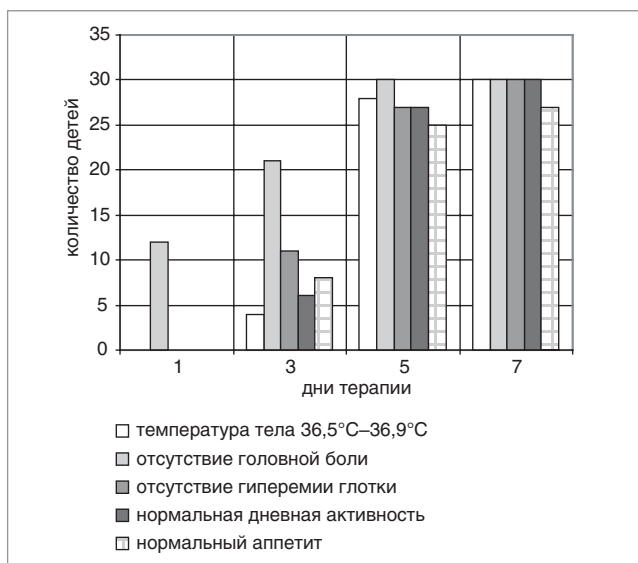


Рис. 1. Динамика количества детей группы наблюдения (n=30), достигших целевых значений клинического выздоровления

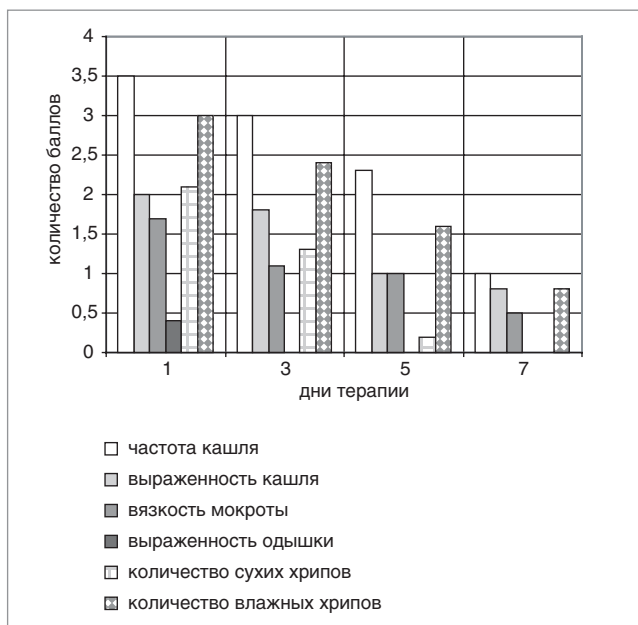


Рис. 2. Динамика клинических признаков острого бронхита у детей группы наблюдения (средний балл)

(рис. 1), а также клинических проявлений бронхообструктивного синдрома в баллах (рис. 2).

Данные, представленные на рисунке 1, указывают на статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение общей симптоматики при использовании «Цефодокса» у детей с рекуррентными бронхитами на фоне гипертрофии лимфоидного кольца на 3-и сутки терапии в отношении купирования головной боли и гиперемии слизистой оболочки глотки.

В целом 72-часовой мониторинг состояния пациентов показал положительную динамику их состояния и эффективность проводимых противомикробных мероприятий при отсутствии побочного действия препарата, что обосновывало возможность дальнейшего продолжения терапии «Цефодоксом».

При мониторинге состояния пациентов на 5-е сутки лечения было зарегистрировано статистически достоверное ($p < 0,05$) улучшение исследуемых показателей по

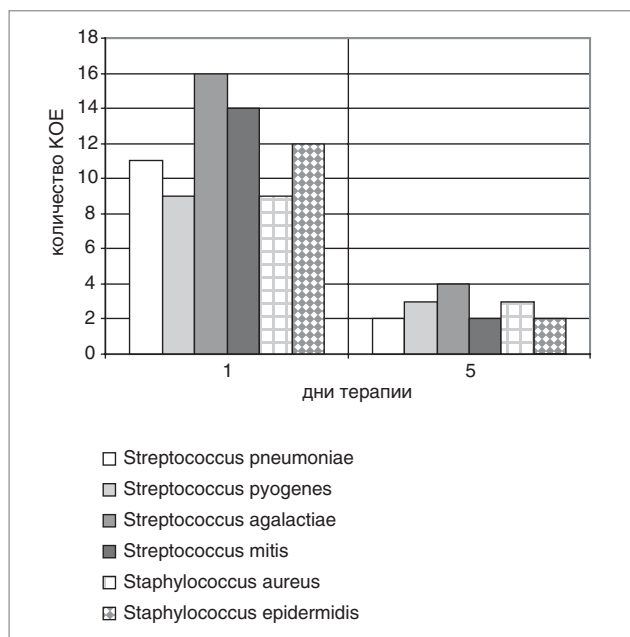


Рис. 3. Данные микробиологического обследования пациентов (n=30) в динамике наблюдения

всем контролируемым параметрам. Это позволило ограничить применение «Цефодокса» при данной патологии пятью сутками. Только у двух детей сохранялась субфебрильная температура тела, что, учитывая преморбидный фон пациентов (частые эпизоды бронхитов в анамнезе, наличие увеличения лимфоидной ткани глотки), потребовало продления антибактериальной терапии до 7 дней. После 7-го дня использования «Цефодокса» излечение было констатировано у всех пациентов.

Важно отметить, что улучшение клинических показателей течения рекуррентных бронхитов при применении «Цефодокса» сопровождалось выраженной положительной динамикой параметров функционирования секреторно-эвакуаторных механизмов бронхов как ведущих проявлений бронхообструктивного синдрома при основном заболевании.

Как видно из динамики параметров, приведенных на рисунке 2, острый период рекуррентных бактериальных бронхитов у детей, получавших «Цефодокс», протекал с выраженной позитивной динамикой не только общеклинического, но и бронхообструктивного синдрома. Это проявилось как в суммах баллов по каждому дню заболевания в отдельности, так и в общей сумме баллов по симптомам за весь период болезни. Оставшаяся после прекращения приема «Цефодокса» на 5-е и 7-е сутки симптоматика купировалась применением муколитических препаратов, согласно Национальному протоколу.

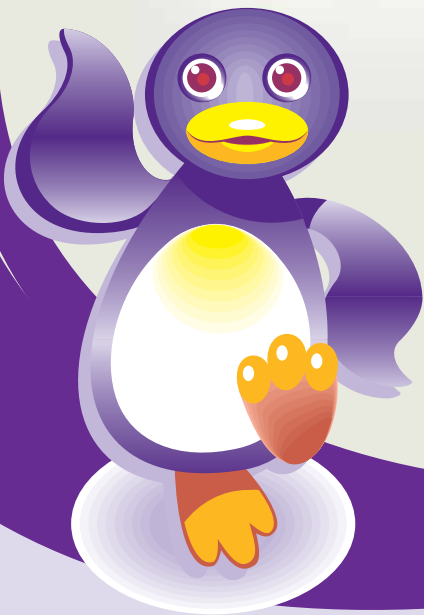
Динамика выраженности воспалительного процесса контролировалась путем мониторинга количества КОЕ патогенной и условно-патогенной микрофлоры на слизистых оболочках ротоглотки пациентов и лабораторных маркеров бактериального воспаления. Оценивалось количество детей, у которых исследуемые показатели достигали установленных целевых значений — лейкоцитоз (менее $12 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез (менее $10 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ (менее 15 мм/ч), сывороточные уровни С-реактивного белка (менее 30 мг/л), прокальцитонина (менее 1,5 нг/л). Результаты представлены на рисунках 3 и 4.

Микробиологическое исследование после 5-дневной терапии «Цефодоксом» продемонстрировало статисти-

Цефодокс

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

Ін'єкції вже в минулому



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

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: 5 мл суспензії містять 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-органів (включаючи гострий середній отит, синусит, тонзиліт, фарингіт); Цефодокс слід призначати для лікування хронічних або рецидивуючих інфекцій, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи пневмонію, гострий бронхіт або бронхіоліт, ускладнений бактеріальною суперінфекцією або загострення хронічного бронхіту); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання: підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринів, пеніциліні, 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, рецидив або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції сечовивідних шляхів: верхніх (гострий пієлонефрит) – 200 мг двічі на добу; нижніх (цистит) – 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) – 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретрит – 200 мг одноразово. Побічні реакції: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, нечутливими до цефподоксиму, еозинфілія, гіперчутливість, анафілактичні реакції, зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла, міальгія, вертиго, астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит, діарея, відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт, холестатичне ураження печінки, висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибовий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гематурія, інфекції сечових шляхів, метроррагія, дисурія, часті сечовиділення, протейурія, вагінальний кандидоз, застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцевиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах, дискомфорт, втомлюваність, астения, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереk), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції, підвищення показників функціональних печінкових тестів АСАТ, АлаТ, рівня лужної фосфатази, білірубину, сечовини і креатиніну, псевдодозитивна 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, нервоз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія; ; нечасто – цефалгія, біль у животі, нудота.

P...: №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 у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

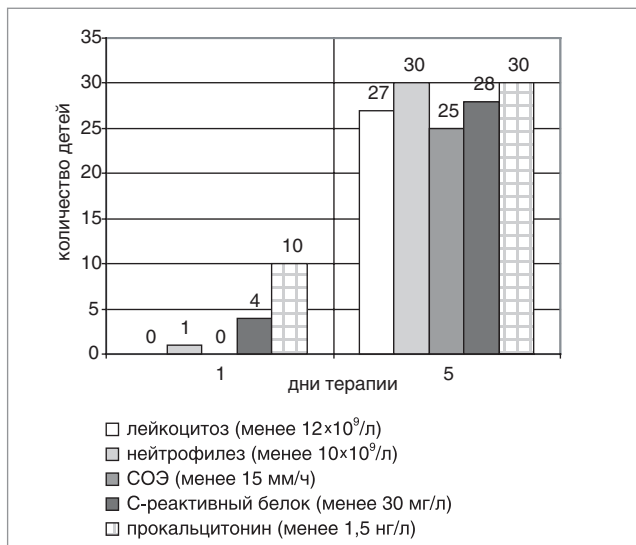


Рис. 4. Динамика количества детей группы наблюдения (n=30), достигших целевых значений лабораторных маркеров бактериального воспаления

чески значимое ($p < 0,05$) снижение числа КОЕ выделенных патогенов, что свидетельствует о достаточном уровне противомикробной активности препарата и возмож-

ности его использования у детей при лечении респираторных бактериальных инфекций.

Результаты динамического исследования лабораторных маркеров бактериального воспаления показали, что число детей, достигших целевых значений при терапии «Цефодоксом», статистически достоверно увеличилось ($p < 0,05$). Это указывает на существенный положительный эффект данного антибиотика в отношении подавления острого бактериального воспалительного процесса.

Терапия препаратом «Цефодокс» у всех детей переносилась хорошо. Аллергических реакций, случаев нежелательных явлений и проявлений побочных действий препарата, описанных в аннотации, не отмечалось.

Выводы

Таким образом, использование «Цефодокса» на протяжении 5 дней является высокоэффективным методом терапии рекуррентных бактериальных бронхитов у детей на фоне гиперплазии лимфоузловаточного кольца, что выражается в:

- быстром клиническом улучшении состояния пациентов;
- эрадикации патогенной и условно-патогенной микрофлоры со слизистых оболочек респираторного тракта;
- подавлении острого бактериального воспалительного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія»: наказ МОЗ України № 18 від 13.01.05 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
2. Волосовец А. П. Пероральные цефалоспорины в практике стационарной и амбулаторной педиатрии / А. П. Волосовец, С. П. Кривопустов // Эксперим. і клін. медицина. — 2008. — № 4. — С. 21—25.
3. Стартовая антибактериальная терапия внебольничных форм пневмонии у детей / А. Е. Абатуров, Е. А. Агафонова, О. М. Герасименко [и др.] // Совр. педиатрия. — 2011. — № 4. — С. 95—98.
4. Леженко Г. О. Досвід застосування Цефодоксу в лікуванні позалікарняних пневмоній та рецидивуючих бронхітів у дітей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова // Совр. педиатрия. — 2010. — № 2. — С. 45—46.
5. Абатуров А. Е. Применение цефподоксима проксетила при лечении внебольничных пневмоний у часто болеющих детей раннего возраста / А. Е. Абатуров, О. Н. Герасименко // Совр. педиатрия. — 2008. — № 2. — С. 26—30.
6. Результаты многоцентрового исследования «Цеф-Просто» (цефподоксима проксетил в стартовой терапии внебольничной пневмонии у детей) в Украине / А. П. Волосовец, А. Е. Абатуров, Л. В. Беш [и др.] // Совр. педиатрия. — 2011. — № 2. — С. 107—112.
7. Цефодокс (цефподоксима проксетил): трехлетний анализ клинического использования в педиатрии / А. П. Волосовец, С. П. Кривопустов, О. Л. Дзюба [и др.] // Совр. педиатрия. — 2009. — № 4. — С. 34—38.
8. Побочные действия цефалоспоринов третьего поколения при лечении детей младшего возраста с респираторными заболеваниями / Л. Н. Боярская, Ю. В. Котлова, Т. Г. Герасимчук [и др.] // Совр. педиатрия. — 2008. — № 5. — С. 42—45.
9. Микробиологическая безопасность цефподоксима проксетила (Цефодокса) при лечении детей с острыми респираторными заболеваниями / Л. Н. Боярская, Ю. В. Котлова, А. Н. Крыгина [и др.] // Совр. педиатрия. — 2009. — № 2. — С. 72—75.
10. Савченко В. Н. Формализованная система базовых клинических показателей для оценки состояния больных с хроническими необструктивными и обструктивными болезнями легких / В. Н. Савченко // Укр. пульмонолог. журн. — 2001. — № 2. — С. 46—50.

ЕФЕКТИВНА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ РЕКУРЕНТНИХ БАКТЕРІАЛЬНИХ БРОНХІТІВ У ДІТЕЙ З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЛІМФОГЛОТКОВОГО КІЛЬЦЯ

Л.С. Овчаренко, В.Ю. Ткаченко

ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Мета: встановити клінічну ефективність 5-денного перорального застосування препарату «Цефодокс» у терапії дітей з рекуррентними формами гострих бактериальних бронхітів на тлі гіпертрофії лимфоузловаточного кільця та його вплив на склад мікрофлори респіраторного тракту, перебіг системного бактериального запального процесу; встановити безпечність та переносимість препарату.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходились 30 дітей віком від 2 до 10 років, що хворіли на гострий бактериальний бронхіт утретє за останній рік на тлі гіпертрофії лимфоузловаточного кільця. Цефодокс призначався у формі суспензії перорально під час їжі у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу дворазово з інтервалом 12 годин. Супутня терапія включала застосування мукотропних засобів, антипіретиків у віковому дозуванні.

Результати. На п'яту добу лікування зареєстровано статистично достовірне покращання показників за всіма контрольованими параметрами та загального стану пацієнтів. Мікробіологічне дослідження продемонструвало статистично значуще зниження числа КУО виділених патогенів. Алергічних реакцій, небажаних явищ та проявів побічної дії препарату не відмічалось.

Висновки. Застосування Цефодоксу протягом 5 днів є високоефективним методом терапії рекурентних бактеріальних бронхітів у дітей на тлі гіперплазії лімфоїдного кільця.

Ключові слова: діти, бронхіт, лікування, цефподоксим проксетил.

EFFECTIVE ANTIBIOTIC THERAPY OF THE RECURRENT BACTERIAL BRONCHITIS IN CHILDREN WITH HYPERPLASIA OF PHARYNGEAL LYMPHOID TISSUE RING

L.S. Ovcharenko, V.Yu. Tkachenko

SU «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ukraine»

Objective: To establish the clinical efficacy of 5-day oral administration of «Cefodox» preparation in the treatment of children with recurrent forms of acute bacterial bronchitis in the setting of hypertrophy of pharyngeal lymphoid tissue ring and its effect on the composition of the microflora of respiratory tract, the course of systemic bacterial inflammatory process; to establish the safety and tolerability of the preparation.

Patients and methods. A total of 30 children in the age from 2 to 10 years with acute bacterial bronchitis for the third time during the last year in the setting of the hypertrophy pharyngeal lymphoid tissue ring were under observation. Cefodox was administered orally in the form of a suspension during ingestion in the dosage 10 mg / kg body weight twice a day with an interval of 12 hours. Concomitant therapy included the use of mucotropic means, antipyretics in the age dosages.

Results. Statistically significant improvement in all control parameters and the general condition of the patients was marked on the fifth day of treatment. Microbiological examination had demonstrated a statistically significant reduction in the number of CFU of isolated pathogens. Allergic reactions, adverse events and occurrences of side effects of the preparation are not found.

Conclusions. The use of Cefodox during 5 days is a highly effective method of treatment of recurrent bacterial bronchitis in children in the setting of hyperplasia of pharyngeal lymphoid tissue ring.

Key words: children, bronchitis, treatment, cefpodoxime proxetil.

НОВОСТИ

Грязный воздух назвали причиной детского рака — ученые

Загрязнение воздуха выхлопами автомобилей может повышать риск развития редких типов рака у детей. К такому выводу пришли ученые из Школы общественного здравоохранения Университета Калифорнии, Лос-Анджелес. Об этом сообщают иностранные СМИ, передает УНН.

В ходе исследования были изучены данные о 3950 детях, родившихся в период 1998–2007 годов и болевших раком.

По специальной системе ученые оценили влияние загрязненного воздуха на этих детей, учитывая период беременности матери и первый год жизни ребенка. Выявлено, что повышенное воздействие дорожно-транспортного загрязнения воздуха связано с увеличением заболеваемости тремя редкими типами детского рака: острый лимфобластный лейкоз, опухоли из зародышевых клеток и ретинобластома.

Это первое исследование, в котором изучено влияние качества воздуха на риск рака у детей. Ученые намерены продолжить работу над этой темой.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ МАГНІЮ НА АСТЕНІЧНІ ПРОЯВИ ТА ЯКІСТЬ НІЧНОГО СНУ У ДІТЕЙ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак

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

Мета роботи: підвищення ефективності лікування астенічних проявів і розладів нічного сну у дітей з первинною артеріальною гіпертензією (ПАГ) за допомогою включення до схеми лікування препарату «Магне-В6».

Пацієнти і методи. Обстежено 109 дітей (52 дівчинки і 57 хлопчиків) віком від 10 до 17 років, у яких було виявлено підвищення артеріального тиску і виключено вторинний характер гіпертензії. Основну групу сформували 82 дитини, в комплекс лікування яких було включено Магне-В6 по 1 таблетці 4 рази на день протягом місяця. До групи порівняння увійшли 27 дітей, які не отримували препаратів магнію. Дослідження проводили в динаміці на початку, через місяць і через три місяці від призначеного лікування.

Результати. Включення в схему лікування ПАГ комбінованого препарату магнію і піридоксину поряд із базисною терапією (антигіпертензивні препарати, седативні засоби, дієта, дозоване фізичне навантаження) призвело до кращих результатів щодо корекції астенічних проявів і недостатнього нічного зниження АТ. Отримані дані свідчать про ефективність застосування комплексного препарату Магне-В6 у дітей з ПАГ на тлі АС.

Висновки. У дітей із незначимими проявами астенії достатнім є застосування Магне-В6 протягом одного місяця. Діти із більш виразними проявами астенії для ліквідації астенічних проявів потребують продовження терміну терапії препаратами магнію до трьох місяців.

Ключові слова: первинна артеріальна гіпертензія, діти, лікування, препарат магнію.

Вступ

Астенічний синдром (АС) є проявом багатьох функціональних розладів і захворювань різного патогенезу, як соматичного, так і психогенного характеру.

Астенія (астенічний синдром) — симптомокомплекс, що характеризується станом загальної слабкості, підвищеною втомлюваністю, нестійким настроєм, відчуттям неспокою без достатньої мотивації, відчуттям втомлюваності і утрудненнями при виконанні навіть звичних видів роботи. Ознаки астенії наростають разом із збільшенням тривалості будь-яких видів навантаження (звичайно ввечері), а відпочинок і сон не приносять відчуття бадьорості і відновлення сил.

Актуальність проблеми профілактики і лікування астенічних розладів визначається їх значною поширеністю (за деякими даними до 70%) — як серед населення в цілому, так і у структурі скарг хворих, що звертаються за медичною допомогою до лікарів загальної практики. За даними літератури, скарги, що властиві АС, відмічають більшість хворих на артеріальну гіпертензію (А.А. Вороб'єва, 2009; О.А. Громова та співавт., 2011).

Стрес, гіподинамія, психоемоційне напруження, що є характерними особливостями способу життя сучасного суспільства, стають чинниками як формування хронічних астенічних станів, так і артеріальної гіпертензії.

Враховуючи той факт, що стрес тісно пов'язаний із магнієвою недостатністю, актуальним є вивчення патогенетичних зв'язків між підвищеним артеріальним тиском, АС, порушенням нічного сну і магнієвою недостатністю в організмі.

На думку О.А. Громової (2007), стан гострого і хронічного стресу супроводжується катехоламіновими впливами. У стані стресу виділяється підвищена кількість адреналіну і норадреналіну, що сприяють виведенню магнію із клітини, зменшенню внутрішньоклітинного вмісту магнію і високій концентрації магнію у первинній сечі та втратам із сечею.

Катехоламіни сприяють утворенню нерозчинних солей магнію, що насичують первинну сечу. У ниркових каналцях ці солі практично не реабсорбуються, і магній втрачається із сечею. Доведено, що магній втрачається після гострих переживань, станів страху, хвилювання (іспит, змагання). Зменшення рівня іонізованого магнію крові спричиняє вихід магнію із депо.

За даними літератури, застосування препаратів магнію сприяє покращенню загального стану при багатьох захворюваннях, що супроводжуються проявами астенії (С.Б. Шварков, Е.С. Акарачкова, 2007; А.П. Рачин та ін., 2008).

Особлива роль у лікуванні магнійдефіцитних станів належить комбінованим препаратам, що містять магній і піридоксин. Висока активність комбінованого препарату обумовлена синергізмом дії компонентів: піридоксин збільшує концентрацію магнію в плазмі та еритроцитах і знижує кількість магнію, що виводиться з організму, покращує всмоктування магнію в шлунково-кишковому тракті, його проникнення у клітини.

Магній, в свою чергу, активізує процес трансформації піридоксину у його активний метаболіт піридоксаль-5-фосфат у печінці (О.А. Громова, 2011).

Таким чином, магній і піридоксин потенціюють дію один одного, що дозволяє успішно застосовувати комбіновані препарати для нормалізації магнієвого балансу і з метою профілактики недостатності магнію.

Серед показань для застосування препаратів магнію у педіатричній практиці актуальними є астенія, порушення сну, що супроводжують соматичні та інші захворювання, наявність дефіциту магнію.

Метою роботи було підвищення ефективності лікування астенічних проявів і розладів нічного сну у дітей з первинною артеріальною гіпертензією за допомогою включення до схеми лікування препарату «Магне-В6» (таблетки, вкриті оболонкою).

Таблиця 1

Показники ДМАТ у дітей з ПАГ

Група дітей	САТ _{сер} за добу	ДАТ _{сер} за добу	Індекс гіпертензії		Добовий індекс	
			САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
Основна (n=82)	125,9±1,28	65,63±1,25	37,51±2,17	22,90±3,33	9,85±0,55	14,56±1,03
Порівняння (n=27)	123,6±2,95	66,42±2,88	34,88±4,25	24,55±3,78	10,13±1,78	13,12±2,22

Таблиця 2

Характер нічного зниження систолічного АТ у дітей з ПАГ

Група дітей	«Dipper»		«Non-dipper»		«Over-dipper»		«Night-peaker»	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна (n=82)	41	50,0±5,5	28	34,1±5,2	6	7,3±2,9	7	8,5±3,1
Порівняння (n=27)	13	48,1±9,6	10	37,0±9,3	3	11,1±6,0	1	3,7±3,6

Таблиця 3

Частота астенічного синдрому різного ступеня у дітей з ПАГ за результатами тесту САН

Група дітей	Прояви астенічного синдрому							
	Немає астенії		Незначні		Помірні		Значні	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна (n=82)	15	18,3±4,3	26	31,7±5,1	21	25,6±4,8	20	24,4±4,7
Порівняння (n=27)	6	22,2±8,0	9	33,3±9,1	6	22,2±8,0	6	22,2±8,0

Таблиця 4

Рівень магнію в крові і сечі у дітей з ПАГ

Група дітей	Концентрація магнію в сироватці крові, ммоль/л	Вміст магнію в добовій сечі, ммоль/добу
Основна (n=82)	0,832 ±0,064	1,321±0,250
Порівняння (n=27)	0,821±0,093	1,406±0,349

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 109 дітей (52 дівчинки і 57 хлопчиків) віком від 10 до 17 років, у яких було виявлено підвищення артеріального тиску і виключено вторинний характер гіпертензії (захворювання нирок, наднирників, щитовидної залози, природжені вади серця). Середній вік дівчаток — 13,26±0,30 року, хлопчиків — 13,76±0,25 року. Дітей було розподілено на 2 групи залежно від обраної терапії. Основну групу сформували 82 дитини, в комплекс лікування артеріальної гіпертензії яких було включено Магне-В6 по 1 таблетці 4 рази на день протягом місяця (1 таблетка містить 470 мг магнію лактату дигідрату, 5 мг піридоксину гідрохлориду). До групи порівняння увійшли решта 27 дітей, які не отримували препаратів магнію.

Базисна терапія первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ) включала антигіпертензивні препарати, серед яких використовувався переважно еналаприл в дозі 5–15 мг на добу (у дітей із стабільною ПАГ і за неефективності лікування лабільної ПАГ протягом 6 місяців); седативну терапію; немедикаментозні методи (дієта, дозоване фізичне навантаження).

Наявність і ступінь АС визначали за тестом диференційованої самооцінки функціонального стану (тест «Самопочуття, активність, настрої» — САН). У нормі рівень «самопочуття» сягає 50 та більше балів; «активності» — 55 балів та вище; «настрою» — 54 бали та вище.

Якість нічного сну досліджували за допомогою анкети бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну. При сумі балів від 22 і більше якість сну оцінюється як нормальна; при сумі 19–21 бал якість сну вважається граничною з нормою; за суми менше 19 балів встановлюється інсомнія (порушення сну).

Визначення рівня магнію у сироватці крові і добовій сечі проводилось фотометричним колориметричним методом з використанням реактивів фірми «Human» (Німеччина). За нормальні показники (референтні значення) вважали вміст магнію в сечі в межах

2,1–6,4 ммоль на добу, вміст магнію у сироватці крові — 0,7–1,1 ммоль/л.

Добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) проводили за допомогою апарата «АВМ-04» («Meditech», Угорщина), який активували за стандартним протоколом кожні 15 хвилин вдень (6.00–22.00) і кожні 30 хвилин вночі (22.00–6.00). У добовому профілі артеріального тиску (АТ) визначали: систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) АТ, середній тиск за добу, день і ніч, їх варіабельність, добовий індекс та індекс часу гіпертензії.

Застосовували стандартні статистичні методи обстеження, використовуючи критерій Стьюдента. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Обстеження проводили на початку, через місяць і через 3 місяці від призначеного лікування.

Результати дослідження та їх обговорення

Обрані групи були репрезентативними за показниками ДМАТ (табл. 1).

У більшості дітей зафіксовано переважно підвищення систолічного АТ, середні значення якого протягом доби становили 125,9±1,28 мм рт.ст. в основній групі і 123,6±2,95 мм рт.ст. в групі порівняння. У добовому профілі АТ у 35 з 82 (42,7%) дітей основної групи і 11 з 27 (40,7%) дітей групи порівняння виявлено варіанти із недостатнім нічним зниження систолічного АТ («Non-dipper» та «Night-peaker») (табл. 2).

Астенічний синдром практично з однаковою частотою зустрічався в обох групах (табл. 3). За наявності АС діти скаржилися на погане самопочуття, млявість, неухважність, знижену активність.

Загалом АС виявлено у 67 (81,7%) дітей основної групи і 21 (77,8%) дітей групи порівняння.

За відсутності АС бальна оцінка якості нічного сну була в межах норми і дорівнювала 22,3±0,78 бала у дітей основної групи і 23,1±1,04 бала у дітей групи порівняння. По мірі збільшення ступеня астенії кількість балів, що оцінюють якість нічного сну, статистично достовірно

Таблиця 5

Частота астеничного синдрому різного ступеня важкості у дітей з ПАГ у динаміці лікування препаратом Магне-В6

Група дітей	Прояви астеничного синдрому															
	Немає астенії				Незначні				Помірні				Значні			
	до лікування		через 1 міс.		до лікування		через 1 міс.		до лікування		через 1 міс.		до лікування		через 1 міс.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна (n=82)	15	18,3±4,3	27	32,9±5,2*	26	31,7±5,1	29	35,4±5,3	21	25,6±4,8	18	22,0±4,6	20	24,4±4,7	8	9,8±3,3*
Порівняння (n=27)	6	22,2±8,0	9	33,3±9,1	9	33,3±9,1	7	25,9±8,4	6	22,2±8,0	7	25,9±8,4	6	22,2±8,0	4	14,8±6,8

Примітка: * – достовірність різниці між показниками до лікування і через 1 місяць лікування $p < 0,05$.

Таблиця 6

Якість нічного сну у динаміці лікування препаратом Магне-В6 (бали)

Група	До лікування	Через 1 місяць
Основна (n=82)	21,1±0,39	22,6±0,33*
Група порівняння (n=27)	21,6±0,67	22,1±0,88

Примітка: * – достовірність різниці між показниками до лікування і через 1 місяць лікування $p < 0,05$.

Таблиця 7

Рівень магнію в крові і сечі дітей з ПАГ у динаміці лікування

Група дітей	Концентрація магнію у сироватці крові, ммоль/л		Вміст магнію у добовій сечі, ммоль/добу	
	до лікування	через 1 міс.	до лікування	через 1 міс.
Основна (n=82)	0,832±0,064	0,936±0,052	1,321±0,250	1,964±0,161*
Порівняння (n=27)	0,821±0,093	0,868±0,088	1,406±0,349	1,378±0,202

Примітка: * – достовірність різниці між показниками до лікування і через 1 місяць лікування $p < 0,05$.

зменшувалась і у дітей із значною астеною становила $18,9 \pm 1,09$ бала в основній групі і $19,1 \pm 2,11$ в групі порівняння.

Знижений вміст магнію у сироватці крові було виявлено у 24 (29,3%) дітей основної групи і у 7 (25,9%) дітей групи порівняння.

Вміст магнію в добовій сечі був нижче норми у переважної кількості дітей з ПАГ (у 77 (93,9%) дітей основної і у 24 (88,9%) дітей групи порівняння). Середні значення вмісту магнію у добовій сечі були нижчі за норму в обох групах (табл. 4).

Достовірних корелятивних зв'язків між ступенем астенії і рівнем екскреції маганію із сечею у дітей з ПАГ ми не отримали, проте виявили розбіжності в екскреції маганію із сечею у дітей із різними формами ПАГ. Так, екскреція маганію із сечею була найменшою у дітей із лабільною ПАГ. Середні значення екскреції маганію в цій групі знаходились в межах $0,980 \pm 0,065$ ммоль/добу. При стабілізації АГ (особливо у дітей з ПАГ II ступеня) при низьких показниках маганію в крові його екскреція із сечею була достовірно більшою порівняно з іншими групами дітей. Це вказує на дисбаланс компенсаторних механізмів регуляції обміну маганію в цій групі, адже в нормі зниження маганію в крові супроводжується зменшенням його виділення із сечею для попередження внутрішньоклітинного дефіциту цього катіону.

У дітей з недостатнім ступенем нічного зниження АТ було виявлено нижчі рівні маганію в сироватці крові. Так, у 35 дітей основної групи з недостатнім ступенем нічного зниження АТ («Nop-dipper» та «Night-peaker») середній рівень маганію в сироватці крові дорівнював $0,766 \pm 0,022$ ммоль/л. У 41 дитини цієї ж групи з нормальним ступенем нічного зниження АТ (варіант «Dipper») цей показник склав $0,868 \pm 0,031$ ммоль/л ($p < 0,05$). У групі порівняння спостерігалися такі ж самі тенденції, хоча різниця була недостовірною.

Враховуючи високу питому вагу дефіциту маганію, 82 дітям основної групи в комплексній терапії ПАГ було

призначено препарат Магне-В6 (Магне-В6 таблетки, вкриті оболонкою). Мінімальний курс терапії склав 1 місяць. За наявності знижених показників маганію в крові і/або сечі через місяць лікування курс терапії продовжувався до двох місяців, а в окремих випадках – до 3-х місяців до досягнення нормалізації показників маганію.

Застосування препарату Магне-В6 протягом 1 місяця мало позитивні результати щодо покращення самопочуття, активності і настрою, перш за все у дітей із незначними і помірними проявами астенії. У групі порівняння також спостерігалися позитивні тенденції до нормалізації самопочуття, активності, настрою і нічного сну, проте статистичної різниці в динаміці лікування не виявлено (табл. 5).

В основній групі на тлі прийому Магне-В6 достовірно зменшилась кількість дітей із значними проявами астенії і в 1,8 разу збільшилась кількість дітей без астенії.

Якість нічного сну змінювалась паралельно покращенню самопочуття (табл. 6). Покращання показників суб'єктивної оцінки якості нічного сну спостерігалось як в основній групі, так і в групі порівняння, однак в основній групі ці зміни мали статистично достовірну різницю.

Покращання загального стану у дітей основної групи супроводжувалося нормалізацією показників обміну маганію (табл. 7).

На тлі призначення препарату Магне-В6 протягом місяця спостерігалися тенденції до підвищення середніх показників рівня маганію у сироватці крові і нормалізація рівня у 15 (62,5%) з 24 дітей, у яких він був зниженим. У групі порівняння істотних змін рівня маганію у сироватці крові і добовій сечі не виявлено.

Досягти цільового рівня артеріального тиску через 1–3 місяці лікування вдалося майже у всіх дітей обох груп. При повторному проведенні ДМАТ через 3 місяці показники не покращилися тільки у 6 дітей (4 дітей основної групи і 2 дитини групи порівняння). У двох з них спостерігалась тенденція до збільшення значень середньодобового САТ і ДАТ. Це були діти із вперше ви-

МАГНЕ-В₆ — ОПТИМАЛЬНИЙ ВИБІР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ МАГНІЮ У ДІТЕЙ²



Період інтенсивного росту,
період напруженого навантаження в школі



Порушення сну



Підвищена дратівливість



Напруженість

Курс МАГНЕ-В₆ протягом 1 місяця¹ допоможе усунути симптоми дефіциту магнію у дітей



100
МГ
МАГНІЮ

Дорослим: 3–4 таблетки,
розподілені на 2–3 прийоми на день¹
(під час їжі, запиваючи склянкою води)

Дітям від 6 років: 2–4 таблетки
на добу, розподілені
на 2–3 прийоми на день



48
МГ
МАГНІЮ

Дорослим: 6–8 таблеток,
розподілених на 2–3 прийоми
на день¹ (під час їжі, запиваючи
великою кількістю води)

Дітям від 6 років: 4–6 таблеток
на добу, розподілених
на 2–3 прийоми на день



100
МГ
МАГНІЮ

Дорослим: 3–4 ампули,
розподілені на 2–3 прийоми на день¹
(під час їжі, розчинивши в ½ склянки води)

Дітям та немовлятам з масою тіла понад 10 кг
(віком близько 1 року): 1–4 ампули на добу,
розподілені на 2–3 прийоми під час їжі
(10–30 мг/кг маси тіла на добу)

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Магне-В₆, таблетки, вкриті оболонкою.
Наказ МОЗ України № 406 від 13.07.2011. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/5476/02/01 від 13.07.2011.
Інструкція для медичного застосування препарату Магне-В₆, преміум, таблетки, вкриті оболонкою.
Наказ МОЗ України № 1016 від 22.11.2010. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/4130/01/01 від 22.11.2010.
Інструкція для медичного застосування препарату Магне-В₆, розчин для перорального застосування.
Наказ МОЗ України № 632 від 03.10.2011. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/5476/01/01 від 03.10.2011.

² Марушко Ю.В. Корекція недостатності магнію у дітей та підлітків з астенічним синдромом та первинною артеріальною гіпертензією.

Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Інформацію подано в скороченому вигляді.
З детальною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жиланська, 48–50а,
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

Таблиця 8

Показники ДМАТ у дітей з ПАГ у динаміці лікування

Група дітей	САТ _{сер} за добу		ДАТ _{сер} за добу	
	до лікування	через 3 місяці	до лікування	через 3 місяці
Основна (n=82)	125,9±1,28	111,3±1,45**	65,63±1,25	61,77±1,43*
Порівняння (n=27)	123,6±2,95	113,2±2,26*	66,42±2,88	60,98±2,21

Примітка: *p<0,05, **p<0,01 – достовірність різниці між показниками до лікування і через 3 місяці лікування.

Таблиця 9

Індекс гіпертензії САТ і ДАТ у дітей з ПАГ в динаміці лікування

Група дітей	САТ		ДАТ	
	до лікування	через 3 місяці	до лікування	через 3 місяці
Основна (n=82)	37,51±2,17	18,85±2,38**	22,90±3,33	12,59±4,69
Порівняння (n=27)	34,88±4,25	17,07±3,96*	24,55±3,78	15,13±2,57*

Примітка: * p<0,05, ** p<0,01 – достовірність різниці між показниками до лікування і через 3 місяці лікування.

Таблиця 10

Добовий індекс у дітей з ПАГ в динаміці лікування

Група дітей	САТ		ДАТ	
	до лікування	через 3 місяці	до лікування	через 3 місяці
Основна (n=82)	9,85±0,55	13,67±1,02*	14,56±1,03	16,32±1,52
Порівняння (n=27)	10,13±1,78	11,95±1,88	13,12±2,22	14,44±2,17

Примітка: * – достовірність різниці між показниками до лікування і через 3 місяці лікування p<0,05.

явленою лабільною ПАГ, і зазначена динаміка була показанням до призначення їм антигіпертензивних препаратів (еналаприлу). Ще у 4-х дітей із стабільною ПАГ дані ДМАТ залишилися без змін, що вимагало корекції дози антигіпертензивного препарату. Дані ДМАТ через 3 місяці лікування наведено у таблицях 8, 9 та 10.

Найбільш виразні зміни відбулися у рівні середньодобового систолічного АТ, який в основній групі зменшився з 125,9±1,28 мм рт. ст. до 111,3±1,45 мм рт. ст. (p<0,01), в групі порівняння – з 123,6±2,95 мм рт. ст. до 113,2±2,26 мм рт. ст. (p<0,05). Діастолічний тиск зменшився достовірно тільки у дітей основної групи (табл. 8). Відповідно до середніх значень добового АТ зменшилися і показники індексу гіпертензії САТ і ДАТ (табл. 9).

Індекс гіпертензії САТ в обох групах через 3 місяці був удвічі меншим за такий на початку лікування, що показує високу ефективність проведеної терапії.

Добовий індекс, що вказує на ступінь нічного зниження АТ, мав кращу динаміку в основній групі, у якій він достовірно підвищився з 9,85±0,55 до 13,67±1,02, в той час як в групі порівняння спостерігалася тільки тенденція до покращання результатів (табл. 10).

Враховуючи, що недостатній ступінь нічного зниження АТ є несприятливим фактором щодо прогресування ПАГ і формування ускладнень, можна вважати, що комбіновані з

пиридоксином препарати магнію можуть покращити перебіг ПАГ завдяки покращенню нічного зниження АТ.

Отримані дані свідчать про ефективність застосування комплексного препарату Магне-В6 у дітей з ПАГ на тлі АС.

У дітей із незначною астеною, що проявляється переважним зниженням активності, достатнім є застосування препарату протягом одного місяця. Діти із більш виразними проявами астеної для нормалізації самопочуття і настрою потребують продовження терміну терапії препаратами магнію до 3-х місяців.

При застосуванні препарату Магне-В6 у дітей з АС і ПАГ гіпертензією побічних явищ не спостерігалось.

Висновки

1. Включення в схему лікування ПАГ у дітей комбінованого препарату магнію і пиридоксину поряд із базисною терапією (антигіпертензивними препаратами, седативною терапією, корекцією харчування і фізичної активності) призводить до кращих результатів щодо корекції астеничних проявів і недостатнього нічного зниження АТ.

2. У дітей із незначними проявами астеної достатнім є застосування препарату протягом одного місяця. При більш виразних проявах астеної необхідне подовження терапії препаратами магнію до 3-х місяців.

ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров А. Е. Микроэлементный баланс и противоинфекционная защита у детей / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. — 2008. — № 1 (10). — С. 47–50.
- Акарачкова Е. С. Оценка эффективности применения Магне В6 у пациентов с клиническими проявлениями стресса / Е. С. Акарачкова // Трудный пациент. — 2008. — Т. 6, № 2–3. — С. 1–4.
- Карелин А. Большая энциклопедия психологических тестов / А. Карелин. — М.: Эксмо, 2007. — 416 с.
- Воробьева А. А. Астенические состояния: эффективная и безопасная терапия / А. А. Воробьева // РМЖ. — 2009. — № 20. — С. 1330–1333.
- Гишак Т. В. Обмін магнію у дітей та роль дефіциту магнію у клінічній практиці / Т. В. Гишак, Ю. В. Марушко // Совр. педиатрия. — 2011. — № 5 (39). — С. 89–93.
- Гусев Е. И. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина / Е. И. Гусев, О. А. Громова, И. Ю. Торшин // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2009. — № 11. — С. 107–111.
- Каладзе Н. Н. Физиологическая роль ионов магния в организме и патогенез проявления его дефицита (обзор литературы) / Н. Н. Каладзе, М. Л. Бабак // Совр. педиатрия. — 2009. — № 6 (28). — С. 147–153.
- Левин Я. И. Инсомния и ее лечение снотворными препаратами / Я. И. Левин, М. Г. Полуэктов // Лечащий врач. — 2009. — № 5. — С. 14–16.
- Марушко Ю. В. Магній і роль змін його вмісту в педіатричній практиці / Ю. В. Марушко, Т. В. Гишак // Здоров'я України. — 2011. — № 2 (17), темат. вип. : Педіатрія. — С. 35–37.
- Марушко Ю. В. Особливості обміну магнію у дітей з астеничним синдромом і розладами нічного сну / Ю. В. Марушко, Т. В. Гишак, Н. С. Бойко // Матеріали міжрегіональної наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів [«Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією»], (Харків, 28 бер. 2012 р.). — Х., 2012. — С. 86–87.

11. Марушко Ю. В. Содержание магния и проявления астенического синдрома у детей с сочетанной соматической патологией / Ю. В. Марушко, Т. В. Гишак, А. С. Злобинец // Материалы 4 конгр. педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», (Львов, 35–36 апр. 2012 г.). — Л., 2012. — С. 215.
12. Марушко Ю. В. Роль дефіциту магнію в педіатричній практиці / Ю. В. Марушко, Т. В. Марушко, Т. В. Гишак // Совр. педиатрия. — 2009. — № 3 (25). — С. 41–44.
13. Михайлова Е. В. Астеновегетативный синдром у детей после перенесенных инфекционных заболеваний / Е. В. Михайлова, Т. Ильичева // Лечащий врач. — 2009. — № 8. — С. 68–71.
14. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Г. Калачева, Д. Б. Курамшина // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2011. — № 12. — С. 90–101.
15. Нарушения формирования соединительной ткани у детей как следствие дефицита магния / А. Г. Калачева, О. А. Громова, Н. В. Керимкулова [и др.] // Лечащий врач. — 2012. — № 3. — С. 59–64.
16. Перспективы применения магния в педиатрии и детской неврологии / Громова О. А., Егорова Е. Ю., Торшин И. Ю. [и др.] // Журн. педиатрии им. Г.Н. Сперанского. — 2010. — № 7. — С. 9–14.
17. Перспективы применения магния в педиатрии и детской неврологии / Н. В. Юдина, О. А. Громова, И. Ю. Торшин [и др.] // Педиатрия. — 2010. — № 5. — С. 142–149.
18. Применение препаратов магния при лечении нарушений ритма сердца у детей / М. А. Школьников, Н. И. Клейменова, Е. П. Дикевич, Е. К. Ерастова // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2011. — № 2. — С. 63–68.
19. Роль магния в формировании дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) / А. В. Чурилина, О. Н. Москалюк, Л. Ф. Чалая [и др.] // Совр. педиатрия. — 2009. — № 4. — С. 44–48.
20. Эффективность применения витаминно-минерального комплекса у часто и длительно болеющих детей / Е. Ю. Егорова, А. А. Балдаев, Т. Р. Гришина [и др.] // Лечащий врач. — 2011. — № 8. — С. 110–113.
21. Юлиш Е. И. Роль магния в норме и патологии / Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. — 2008. — № 5 (8). — С. 49–52.
22. Manrique A. M. Magnesium supplementation during cardiopulmonary bypass to prevent junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery: a randomized controlled study / A. M. Manrique, M. Arroyo, Y. Lin // Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2010. — № 139 (1). — P. 162–169.
23. Rossignol D. A. Novel and emerging treatments for autism spectrum disorders: a systematic review / D. A. Rossignol // Ann. Clin. Psychiatry. — 2009. — № 21 (4). — P. 213–236.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА МАГНИЯ НА АСТЕНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И КАЧЕСТВО НОЧНОГО СНА У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ю.В. Марушко, Т.В. Гишак

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

Цель работы: повышение эффективности лечения астенических проявлений и расстройств ночного сна у детей с первичной артериальной гипертензией (ПАГ) при помощи включения в схему лечения препарата «Магне-В6».

Пациенты и методы. Обследовано 109 детей (52 девочки и 57 мальчиков) в возрасте от 10 до 17 лет, у которых было выявлено повышение артериального давления и исключен вторичный характер гипертензии. Основную группу сформировали 82 ребенка, в комплекс лечения которых был включен Магне-В6 по 1 таблетке 4 раза в день на протяжении месяца. В группу сравнения вошли 27 детей, не получавших препараты магния. Исследования проводили в динамике в начале, через месяц и через три месяца от назначенного лечения.

Результаты. Включение в схему лечения ПАГ комбинированного препарата магния и пиридоксина на фоне базисной терапии (антигипертензивные препараты, седативные средства, диета, дозированная физическая нагрузка) привело к лучшим результатам относительно коррекции астенических проявлений и недостаточного ночного снижения АТ. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения комплексного препарата Магне-В6 у детей с ПАГ на фоне АС.

Выводы. У детей с незначительными проявлениями астении достаточно применения Магне-В6 в течение одного месяца. Дети с более выраженными проявлениями астении для ликвидации астенических проявлений требуют продолжения срока терапии препаратами магния до 3-х месяцев.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, дети, лечение, препарат магния.

EFFECT OF COMBINED MAGNESIUM PREPARATION ON ASTHENIC SIGNS AND SLEEP QUALITY IN CHILDREN WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Yu.V. Marushko, T.V. Gischak

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

Objective: To increase the effectiveness of treatment of asthenic symptoms and disorders of the night sleep in children with primary arterial hypertension (PAH) by including «Magne-B6» preparation to the treatment regimen.

Patients and methods. A total of 109 children (52 girls and 57 boys) in the age from 10 to 17 years with the presence of increase in blood pressure and excluded secondary character of hypertension were observed. The main group formed 82 children in the complex treatment of which was included Magne B6 by 1 tablet per 4 times a day during one month. The comparison group included 27 children who did not receive magnesium preparations. Studies were conducted in the dynamics at the beginning, after month and for the end of three months of prescribed treatment.

Results. Including of combined preparation of magnesium and pyridoxine to the treatment regimen of PAH on the setting of basic therapy (antihypertensive preparations, sedative means, diet and exercise stress) led to better results with regard to the correction of asthenic symptoms and lack of night-time reduction of AT. The resulting data is indicates about the effectiveness of a complex preparation Magne-B6 in children with PAH against the AS.

Conclusions. Application of Magne-B6 for one month is enough for children with minor manifestations of asthenia. Children with more severe manifestations of asthenia for the elimination of asthenic manifestations require extension of the treatment course with magnesium up to 3 months.

Key words: primary hypertension, children, treatment, magnesium preparation.

ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ РЕВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ НА ТЛІ РЕАКТИВАЦІЇ ЕПШТЕЙНА—БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

О.Р. Боярчук, Н.В. Банадига, І.Р. Сагаль

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Мета: вивчити частоту інфікування вірусами родини *Herpesviridae* дітей з хронічною ревматичною хворобою серця (ХРХС) та встановити його вплив на перебіг хвороби.

Пацієнти і методи. Під спостереженням було 62 хворі на ХРХС дитини віком від 12 до 17 років. ХРХС діагностували за наявності вади серця чи ураження серцевих клапанів у вигляді післязапального краєвого фіброзу клапанних стулок. Контрольну групу склали 25 відносно здорових дітей. Усім дітям було проведено загальноприйняте клініко-лабораторне обстеження, електрокардіографію і доплерехокардіографію. Частоту інфікування та реактивацію вірусів сімейства *Herpesviridae* вивчали методом імуноферментного аналізу.

Результати. У пацієнтів з ХРХС вірогідно частіше спостерігається реактивація вірусу Епштейна—Барр (ВЕБ), про що свідчила наявність анти-VCA IgM (37,1% дітей). Реактивація хронічної ВЕБ-інфекції зумовлює частіші прояви інтоксикаційного та артралгічного синдромів, гіпертрофію та рихлість мигдаликів, зміни з боку гепатобіліарної системи.

Висновки. Виявлено вплив Епштейна—Барр вірусної інфекції на клінічний перебіг ревматичної хвороби серця та показники специфічного імунітету у бік підвищеного антитілоутворення.

Ключові слова: віруси сімейства *Herpesviridae*, Епштейна—Барр вірус, хронічна ревматична хвороба серця, діти.

Вступ

Не дивлячись на доведену роль стрептококової інфекції у розвитку гострої ревматичної лихоманки (ГРЛ) [1,7], пошук інших чинників, які можуть мати значення у її розвитку, особливо у формуванні хронічної ревматичної хвороби серця (ХРХС), не втрачає актуальності. Навіть при потрапленні в організм людини ревматогенних штамів стрептококу хвороба формується у 3–4% людей [6]. Безумовно, повторні ревматичні лихоманки відіграють велику роль у виникненні ХРХС, але у 30–50% хворих з ревматичними вадами серця в анамнезі не спостерігається явних ревматичних атак [3].

Вірусна теорія виникла ще в 30-х роках минулого століття [9], і до сьогодні питання щодо ролі вірусів у розвитку захворювання залишається відкритим. Дані досліджень, проведених останніми роками, суперечливі. Окремі науковці вказують на значення вірусу простого герпесу у розвитку ураження серця у пацієнтів з ГРЛ і роблять припущення, що стрептококова інфекція може бути вторинною по відношенню до герпетичної [8], інші не знайшли переконливих доказів ролі вірусів у розвитку ГРЛ та ХРХС [10].

Метою дослідження було вивчити частоту інфікування вірусами родини *Herpesviridae* дітей з ХРХС та встановити їх вплив на перебіг хвороби.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням було 62 хворі на ХРХС дитини віком від 12 до 17 років. ХРХС діагностували за наявності вади серця чи ураження серцевих клапанів у вигляді післязапального краєвого фіброзу клапанних стулок [4]. Контрольну групу склали 25 відносно здорових дітей.

Усім дітям було проведено загальноприйняте клініко-лабораторне обстеження, електрокардіографію і доплерехокардіографію. Клітинну ланку імунітету визначали за субпопуляціями Т- і В-лімфоцитів за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD16+, використовуючи еритроцитарні діагностикуми. Імуноглобуліни класів IgA, IgM, IgG, IgE виявляли за принципом двосайтового

імуноферментного аналізу методом специфічних антиглобулінових кон'югатів анти-А, анти-М, анти-Г, анти-Е. Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали методом преципітації 3,5% розчином поліетиленгліколю з наступним фотометричним визначенням оптичної густини. Вміст криоглобулінів (КГ) визначали за методикою Н.А. Константинової та А.Ю. Кірсанова. Визначали різницю оптичної щільності сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при температурі 4° (КГ 1) та 37° (КГ 2).

Проводилось кількісне визначення у сироватці крові методом імуноферментного аналізу типу ELISA з використанням тест-систем IgG- та IgM-антитіл до цитомегаловірусу; IgG- та IgM-антитіл до вірусів герпесу I–II типів; IgG- та IgM-антитіл до капсидного (VCA) антигену вірусу Епштейна—Барр та IgG-антитіл до ядерного антигену (EBNA) вірусу Епштейна—Барр.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили класичними методами варіаційної статистики, з використанням пакету прикладних статистичних програм Microsoft Excel 2003, Statistica 6.0. Для виявлення статистично значущих відмінностей використовували непараметричний χ^2 -критерій для порівняння частотних величин. Достовірність середніх величин визначали за допомогою критерію Стюдента. За достовірність результатів приймали відмінність при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Частота виявлення IgG- і IgM-антитіл до вірусів сімейства *Herpesviridae* у дітей з ХРХС наведена у таблиці 1.

У пацієнтів з ХРХС вірогідно частіше спостерігали реактивацію вірусу Епштейна—Барр (ВЕБ), про що свідчила наявність анти-VCA IgM, яка спостерігалася у 37,1% хворих ($\chi^2=6,33$; $df=1$; $p=0,0119$). У них встановлено тенденцію до частішого інфікування ВЕБ порівняно з контролем ($\chi^2=2,89$; $df=1$; $p=0,0889$).

Нами не встановлено статистично значущої різниці між виявленням антитіл класу G до вірусного капсидного антигену (анти-VCA Ig G) і до ядерного антигену ВЕБ (анти-EBNA Ig G), що може свідчити про тривалу хронічну інфекцію в обстежених хворих. Реактивація ВЕБ-

Таблиця 1

Частота виявлення Ig G і Ig M антитіл до вірусів родини Herpesviridae у дітей з ХРХС

Показник	Контрольна група (n=25)		ХРХС (n=62)	
	абс.	%, M±m	абс.	%
Цитомегаловірус				
IgM	1	4,0±3,9	10	16,1±4,7
IgG	12	48,0±10,0	42	67,7±5,9
Вірус герпесу I-II типу				
IgM	2	8,0±5,4	13	21,0±5,2
IgG	10	40,0±9,8	41	66,1±6,0
Епштейна–Барр вірус				
анти-VCA IgM	1	4,0±3,9	23	37,1±6,1*
анти-VCA IgG	12	48,0±10,0	58	93,5±3,1
анти-EBNA IgG	12	48,0±10,0	58	93,5±3,1

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з контролем.

Таблиця 2

Порівняльна класифікаційна характеристика дітей, хворих на ХРХС, залежно від наявності анти-VCA IgM-антитіл до ВЕБ

Показник	I група (n=23)		II група (n=39)	
	абс.	%, M±m	абс.	%, M±m
Клініко-анатомічні прояви:				
Недостатність мітрального клапана	8	34,8±9,9	16	41,0±7,9
Комбіновані мітральні вади	1	4,3±4,2	3	7,7±4,3
Поєднана вада: недостатність мітрального та аортального клапанів	5	21,7±8,6	2	5,1±3,5
Поєднана вада: мітральна вада з перевагою недостатності та недостатність аортального клапана	1	4,3±4,2	1	2,6±2,5
Недостатність аортального клапана	2	8,7±5,9	4	10,3±4,9
Комбіновані аортальні вади	–	–	2	5,1±3,5
Фіброз стулок клапанів серця	4	17,4±7,9	5	12,8±5,3
Вторинний пролапс мітрального клапана	2	8,7±5,9	6	15,4±5,8
Активність процесу:				
– неактивна стадія	16	69,6±9,6	19	48,7±8,0
– активна стадія	7	30,4±9,6	20	51,3±8,0
Серцева недостатність:				
– відсутня	8	34,8±9,9	18	46,2±8,0
Стадії: I	13	56,5±10,3	16	41,0±7,9
II А	1	4,3±4,2	5	12,8±5,3
II Б	1	4,3±4,2	–	–
Функціональний клас: I	11	47,8±10,4	14	35,9±7,7
II	3	13,0±7,0	6	15,4±5,8
III	1	4,3±4,2	1	2,6±2,5

інфекції зустрічалася вірогідно частіше, ніж реактивація цитомегаловірусної інфекції ($\chi^2=4,07$; $df=1$; $p=0,0436$).

Залежно від наявності анти-VCA IgM-антитіл, всі діти з ХРХС були поділені на 2 групи. Першу групу склали 23 дітей, у яких були виявлені анти-VCA IgM-антитіла до вірусу Епштейна–Барр. Другу групу склали 39 осіб, у яких титр даних антитіл був від'ємним.

Всі діти з реактивацією хронічної ВЕБ-інфекції були підліткового віку – від 14 до 17 років, середній вік становив $(15,60 \pm 0,25)$ року, проте він суттєво не відрізнявся від показника у другій групі – $(15,19 \pm 0,28)$ року.

Тривалість ХРХС у дітей з позитивним анти-VCA IgM становила від 6 місяців до 10 років. Середня тривалість ХРХС у цих дітей становила $(4,35 \pm 0,69)$ року та вірогідно не відрізнялася від показника у другій групі хворих.

Порівняння класифікаційних характеристик у дітей, хворих на ХРХС, що перебігала на тлі реактивації ВЕБ-інфекції, та у дітей, у яких титр даних антитіл був від'ємним, наведено в таблиці 2.

У дітей з реактивацією хронічної ВЕБ-інфекції формування комбінованих та поєднаних вад серця зустрічалося в 1,5 разу частіше, тоді як прості вади серця, вторинний пролапс мітрального клапана з такою ж частотою зустрічалися більше у дітей, в яких анти-VCA IgM

був від'ємним. Це може бути зумовлено тим, що у дітей з тяжкими вадами серця мають місце складні порушення імунітету, які призводять до реактивації інфекції, а з іншого боку сама хронічна ВЕБ-інфекція може також призводити до глибоких імунних зрушень, які можуть мати вплив на прогресування захворювання.

Привертає увагу той факт, що, попри активацію вірусу, активність патологічного запального процесу не посилюється, що може свідчити про дисбаланс імунної системи та пригнічення запального процесу ВЕБ у дітей з ХРХС, що можна розцінювати як захисну пристосувальну реакцію.

Порівняльна характеристика основних скарг хворих обох груп наведена у таблиці 3. З боку серцево-судинної системи вірогідної різниці між скаргами хворих не виявлено. Лише у дітей з позитивним Ig M до ВЕБ спостерігали набряки на нижніх кінцівках та кашель, проте це були поодинокі випадки, пов'язані з проявами серцевої недостатності. У дітей з реактивацією хронічної ВЕБ-інфекції спостерігалася тенденція до частішого виявлення суглобового синдрому, зокрема артралгій ($\chi^2=3,46$; $df=1$; $p=0,0627$). ВЕБ-інфекція не впливала на рецидиви хореї у дітей. Суб'єктивні ознаки інтоксикаційного синдрому мали тенденцію до частішого виявлення у дітей з реактивацією хронічної ВЕБ-інфекції – у 17 ((73,9±9,2) %) дітей I групи

Таблиця 3

Порівняльна характеристика скарг хворих на ХРХС залежно від наявності анти-VCA IgM-антитіл до ВЕБ

Показник	I група (n=23)		II група (n=39)	
	абс.	%, M±m	абс.	%, M±m
Скарги з боку серцево-судинної системи:				
– болі в ділянці серця:	13	56,5±10,3	17	43,6±7,9
– задишка при навантаженні	6	26,1±9,2	8	20,5±6,5
– напади прискороного серцебиття	4	17,4±7,9	2	5,1±3,5
– набряки нижніх кінцівок	1	4,3±4,2	–	–
– кашель	2	8,7±5,9	–	–
Суглобовий синдром:				
– болі в суглобах	9	39,1±10,2	5	12,8±5,3
– припухлість суглобів	1	4,3±4,2	1	2,6±2,5
– порушення ходи	1	4,3±4,2	–	–
Гіперкінетичний синдром	3	13,0±7,0	5	12,8±5,3
Інтотоксикаційний синдром:				
– загальна слабкість	12	52,2±10,4	7	17,9±6,4
– швидка втома	5	21,7±8,6	2	5,1±3,5
– біль голови	5	21,7±8,6	6	15,4±5,8
– підвищення температури тіла до 37,5°C	3	13,0±7,0	–	–
Інші скарги:				
Болі в правому підребер'ї	6	26,1±9,2	5	12,8±5,3

Таблиця 4

Окремі показники гемостазу у хворих на ХРХС залежно від наявності анти-VCA Ig M-антитіл до ВЕБ (M±m)

Показник	I група (n=23)	II група (n=39)	p
Лейкоцити, тис.	7,28±0,49	6,37±0,37	>0,05
Еозинофіли, %	2,88±0,67	3,98±0,49	>0,05
Паличкоядерні нейтрофіли, %	3,06±0,62	6,45±0,43	<0,001
Сегментоядерні нейтрофіли, %	51,00±2,36	53,19±2,03	>0,05
Лімфоцити, %	39,25±2,20	33,13±1,72	<0,05
Моноцити, %	4,94±0,73	4,35±0,58	>0,05
ШОЕ, мм/год	5,19±0,54	6,68±1,14	>0,05

Таблиця 5

Результати біохімічного аналізу крові у хворих на ХРХС залежно від наявності анти-VCA IgM-антитіл до ВЕБ

Результат	I група (n=23)		II група (n=39)	
	абс.	%, M±m	абс.	%, M±m
Гіпербілірубінемія	8	34,8±9,9	2	5,1±3,5
Підвищення серомукоїда	7	30,4±9,6	15	38,5±7,8
Підвищення АСЛ-О	3	13,0±7,0	5	12,8±5,3
Позитивний СРБ	2	8,7±5,9	5	12,8±5,3
Підвищення сіалових кислот	1	4,3±4,2	3	7,7±4,3

проти 13 ((33,3±7,5) %) дітей II групи, ($\chi^2=3,15$; $df=1$; $p=0,0759$). Інтотоксикаційний синдром найчастіше проявлявся загальною слабкістю, яка вірогідно частіше спостерігалася у дітей з наявністю анти-VCA IgM-антитіл до ВЕБ ($\chi^2=4,03$; $df=1$; $p=0,0448$). Лише у дітей першої групи спостерігалася субфебрильна температура тіла, у 4 рази частіше вони скаржились на швидку втому. Болі в правому підребер'ї, хоча і переважали у понад двічі у першій групі, проте різниця показників не була статистично значущою.

Серед об'єктивних ознак у дітей з ХРХС на фоні реактивації хронічної ВЕБ-інфекції спостерігаються більш виразні прояви синдрому неспецифічної ендогенної інтоксикації – блідість шкірних покривів, «тіні» під очима, обкладеність язика білою осугою. Ознаки інтоксикаційного синдрому при об'єктивному обстеженні спостерігали у 20 (87,0%) дітей першої групи та у 14 (35,9%) хворих другої групи ($\chi^2=5,21$; $df=1$; $p=0,0224$). У дітей з активною хронічною ВЕБ-інфекцією спостерігали тенденцію до частішого виявлення гіпертрофії, набряку та рихлості мигдаликів, зокрема піднебінних, різного ступеня – у 15 (65,2%) дітей першої групи проти 10 (25,6%) у дітей другої групи ($\chi^2=3,8$; $df=1$; $p=0,0513$). Достовірної різниці між наявністю лімфаденопатії в обох групах не було, хоча показник збільшення регіонарних лімфатичних вузлів у пацієнтів I групи (8 (34,8%) хворих) удвічі перевищував показники II групи

(6 (15,4%) хворих). Фізикальні зміни з боку серцево-судинної системи вірогідно не відрізнялися у пацієнтів обох груп. Болочистість у правому підребер'ї та позитивні міхурові симптоми у пацієнтів першої групи зустрічалися у понад двічі частіше – відповідно у 9 (39,1%) проти 6 (15,4%) та у 11 (47,8%) проти 9 (23,1%) дітей, $p>0,05$.

Таким чином, на основі клінічних даних можна зробити висновок, що у дітей з ХРХС більшість клінічних ознак пов'язані з основним захворюванням. Проте реактивація хронічної ВЕБ-інфекції зумовлює частіші прояви інтоксикаційного та артралгічного синдрому у даних хворих. Гіпертрофія та рихлість мигдаликів у дітей з ХРХС можуть бути пов'язані не лише з наявністю хронічного тонзиліту, зумовленого стрептококовою інфекцією, але й інфекцією, спричиненою ВЕБ. Також можна думати і про зміни з боку гепатобіліарної системи, що може бути пов'язане не лише із супутньою патологією, але й з хронічною ВЕБ-інфекцією, реактивація якої спричинює такі зміни.

Порівняння окремих показників загального аналізу крові в обох групах наведено у таблиці 4. У дітей з реактивацією хронічної ВЕБ-інфекції вірогідно більшими були показники лімфоцитів ($p<0,05$), тоді як у решти дітей, хворих на ХРХС, були більшими показники паличкоядерних нейтрофілів ($p<0,001$). Показники лейкоцитів, хоча і були дещо вищими у пацієнтів I групи, але вірогідно не відрізнялися від показників II групи.

Таблиця 6

Порівняння імунологічних показників у дітей з ХРХС залежно від наявності анти-VCA IgM-антитіл до ВЕБ (M±m)

Показник	I група (n=23) ХРХС (анти-VCA IgM) +	II група (n=39) ХРХС (анти-VCA IgM) -	p
CD3+, %	47,83±1,47	51,12±1,23	>0,05
CD22+, %	17,40±0,80	12,62±0,78	<0,001
CD16+, %	12,57±0,27	13,87±0,42	<0,05
CD4+, %	32,27±0,91	34,68±1,02	>0,05
CD8+, %	14,87±0,67	16,45±1,07	>0,05
CD4+/CD8+	2,20±0,07	2,12±0,09	>0,05
IgA, г/л	2,17±0,06	2,01±0,08	>0,01
IgM, г/л	1,43±0,04	1,27±0,05	<0,05
IgG, г/л	16,08±0,73	14,21±0,89	<0,1
IgE, 10 ³ Од/л	299,71±43,25	293,82±46,82	>0,05
ЦІК, у. о.	224,97±18,69	174,02±16,12	<0,05
КГ1-КГ2, у. о.	174,85±19,24	114,95±20,34	<0,05

Порівняння результатів біохімічного аналізу крові відображено в таблиці 5.

Встановлено вірогідне підвищення частки дітей з гіпербілірубінемією при реактивації хронічної ВЕБ-інфекції ($\chi^2=6,46$; $df=1$; $p=0,011$). Найчастіше відмічались помірні цифри гіпербілірубінемії (до 37,42 мкмоль/л), лише в одній дівчинки спостерігалось підвищення рівня білірубіну до 62,0 мкмоль/л, за рахунок непрямого. У всіх дітей показники рівня трансаміназ були в межах норми.

Реактивація хронічної ВЕБ-інфекції у дітей з ХРХС не супроводжувалась вірогідно більшим зростанням активності запального процесу, на що вказує відсутність різниці у гострофазових показниках запалення між обома групами. Середній показник церулоплазміну також достовірно не відрізнявся у пацієнтів обох груп і становив (394,35±19,3) мг/л у дітей I групи проти (373,82±15,64) мг/л у пацієнтів II групи, $p>0,05$. Оксипролін у дітей першої групи становив (55,31±4,57) мкмоль/л проти (50,09±4,95) мкмоль/л у дітей другої групи, $p>0,05$.

Різниці електрокардіографічних змін між обома групами нами не встановлено. Зміни на ехокардіографії відповідали клініко-анатомічним характеристикам вад серця. Зниження скоротливої функції ЛШ спостерігалось у двох дітей I групи та у одній дитини II групи. Різниця між зниженням фракції викиду та виявленням легеневої гіпертензії у пацієнтів обох груп не була вірогідною у зв'язку з невеликою кількістю випадків.

Проведено порівняльний аналіз показників специфічного імунітету у дітей з ХРХС залежно від наявності анти-VCA IgM-антитіл до ВЕБ (табл. 6).

У дітей з реактивацією хронічної ВЕБ-інфекції достовірної різниці у значеннях відносної кількості лімфоцитів CD3+, CD4+ та CD8+ не встановлено, хоча відмічається тенденція до їх зниження у даній групі хворих. Проте спостерігається вірогідне зростання ($p<0,001$) числа В-лімфоцитів (CD22+) та пригнічення НК-клітин (CD16+) ($p<0,05$). Зміни з боку гуморальної ланки імунітету стосувалися підвищення IgM ($p<0,05$) та тенденції до зростання IgG. Відповідно мало місце зростання ЦІК ($p<0,05$) та рівня КГ ($p<0,05$).

Отже, реактивація хронічної ВЕБ-інфекції веде до ще більшого стимулювання гуморальної ланки імунітету та зниження вироблення природних кілерів, наслідком чого є підвищене антитілоутворення, що може призводити до хронізації процесів та формування аутоімунної відповіді.

Висновки

1. Реактивація ВЕБ-інфекції спостерігалась у 37,1% дітей з ХРХС, що вірогідно частіше, ніж у контролі.
2. Реактивація ВЕБ впливала на клінічний перебіг захворювання, зумовлюючи частіші прояви інтоксикаційного синдрому, тенденцію до артралгій та гіпертрофії, рихлості мигдаликів. Серед біохімічних показників частіше виявляли гіпербілірубінемію.
3. Наявність анти-VCA IgM-антитіл до ВЕБ супроводжувалась підвищенням кількості В-лімфоцитів (CD22+), зростанням рівня IgM, ЦІК, КГ та пригніченням вироблення природних кілерів, що може призвести до формування та посилення аутоімунної відповіді.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белов Б. С. Острая ревматическая лихорадка: современные этиопатогенетические аспекты / Б. С. Белов, В. А. Насонова, Н. Н. Кузьмина // Науч.-практ. ревматол. — 2008. — № 5. — С. 51—58.
2. Горячев Д. В. Роль вирусов в развитии ревматоидного артрита / Д. В. Горячев, О. Н. Егорова, Р. М. Балабанова // Терапевт. арх. — 2001. — № 2. — С. 72—75.
3. Ильяш М. Г. Новое в лечении пороков сердца / М. Г. Ильяш. — К.: ООО «ДСГ Лтд», 2005. — 80 с.
4. Насонова В. А. Классификация и номенклатура ревматической лихорадки / В. А. Насонова, Н. Н. Кузьмина, Б. С. Белов // Педиатрия. — 2004. — № 3. — С. 5—9.
5. Юлиш Е. И. Парадигма формирования и развития хронических соматических заболеваний на фоне персистирующих инфекций / Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. — 2010. — № 6. — С. 97—103.
6. Guilherme L. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis / L. Guilherme, R. Ramasawmy, J. Kalil // J. Immunol. — 2007. — Vol. 66. — P. 199—207.
7. Guilherme L. Rheumatic fever: from innate to acquired immune response / L. Guilherme, J. Kalil // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2007. — Vol. 1107. — P. 426—433.
8. Herpes simplex virus type 1 infection in rheumatic valvar disease / Y. Li, Z. Pan, Y. Ji [et al.] // Heart. — 2005. — Vol. 91. — P. 87—88.
9. Seckeler M. D. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease / M. D. Seckeler, T. R. Hoke // Clinical Epidemiology. — 2011. — Vol. 3. — P. 67—84.
10. The role of viral agents in aetiopathogenesis of acute rheumatic fever / R. Olgunturk, I. Okur, M. Y. Cirak [et al.] // Clin. Rheumatol. — 2011. — Vol. 30. — P. 15—20.

ТЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ РЕАКТИВАЦИИ ЭПШТЕЙНА—БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

О.Р. Боярчук, Н.В. Банадыга, И.Р. Сагал

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, Украина

Цель: изучить частоту инфицирования вирусами семейства Herpesviridae детей с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) и установить его влияние на течение болезни.

Пациенты и методы. Под наблюдением находилось 62 больных ХРБС ребенка в возрасте от 12 до 17 лет. ХРБС диагностировали при наличии порока сердца или поражения сердечных клапанов в виде постинфекционного краевого фиброза клапанных створок. Контрольную группу составили 25 относительно здоровых детей. Всем детям было проведено общепринятое клинико-лабораторное обследование, электрокардиография и доплероэхокардиография. Частоту инфицирования и реактивацию вирусов семейства Herpesviridae изучали методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У пациентов с ХРБС достоверно чаще наблюдается реактивация вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ), о чем свидетельствовало наличие анти-VCA IgM (37,1% детей). Реактивация хронической ВЭБ-инфекции обуславливает более частые проявления интоксикационного и артралгического синдромов, гипертрофию и рыхлость миндалин, изменения со стороны гепатобилиарной системы.

Выводы. Установлено влияние Эпштейна—Барр вирусной инфекции на клиническое течение ревматической болезни сердца и показатели специфического иммунитета в сторону повышенного антителообразования.

Ключевые слова: вирусы семейства Herpesviridae, Эпштейна—Барр вирус, ревматическая болезнь сердца, дети.

THE COURSE OF RHEUMATIC HEART DISEASE IN CHILDREN IN THE SETTING OF REACTIVATION OF EPSTEIN—BARR VIRUS INFECTION

O.R. Boyarchuk, N.V. Banadyga, I.R. Sagal

I.Ya. Gorbachevskiy Ternopil State Medical University, Ukraine

Objective: To study the frequency of Herpesviridae infection in children with chronic rheumatic heart disease (CRHD) and to set its influence on the course of disease.

Patients and methods. The 62 patients with CRHD in the age from 12 to 17 years were under observation. CRHD was diagnosed in the presence of heart disease or heart valve lesions in the form of postinflammatory marginal fibrosis of valvular leaflet. The control group consisted of 25 apparently healthy children. Generally accepted clinical and laboratory examination, electrocardiography and doppler echocardiography were conducted for all children. The frequency of infection and reactivation by Herpesviridae was investigated by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Reactivation of Epstein—Barr virus (EBV) is more often observed in patients with CRHD as evidenced by the presence of anti-VCA IgM (37,1% of children). Reactivation of chronic EBV infection causes more frequent manifestations of toxic and arthralgic syndromes, hypertrophy, tonsils dyshesion and changes in the hepatobiliary system.

Conclusions. The effect of Epstein-Barr virus infection on the clinical course of rheumatic heart disease and indicators of specific immunity to the high antibody formation is found.

Key words: Herpesviridae, Epstein-Barr virus, rheumatic heart disease, children.

НОВОСТИ

Ученым удалось вырастить работающую сердечную ткань

Японским ученым во главе с российскими экспертами впервые удалось вырастить искусственную работающую сердечную ткань. Об этом в интервью «Российской газете» рассказал доктор физико-математических наук, профессор Киотского университета Константин Агладзе.

Функционирующая сердечная ткань выращена из индуцированно-плюрипотентных клеток (iPS), которые получают путем перепрограммирования, например, клеток кожи. «Это стало возможным благодаря открытию японского ученого Синъя Яманаки, который в прошлом году был удостоен Нобелевской премии. Клетки кожи или какого-либо другого органа превращаются в

iPS, а из них можно получить клетки печени, сердца, почек и другие», — рассказывает Агладзе.

Для осуществления такого превращения в ведущих лабораториях мира разработаны различные методики. Агладзе поясняет, что речь пока не идет о выращивании органов. «Сегодня в основном выращиваются отдельные клетки. Нам удалось пойти дальше и вырастить полноценную сердечную ткань. Она проводит волны возбуждения, сокращается в ответ на внешний стимул», — комментирует специалист.

По его мнению, создать сердце из такой ткани вполне возможно, однако прежде предстоит решить ряд научных и инженерных проблем. Зато реально применить выращенную сердечную ткань в регенеративной медицине.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ФОРМУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ

Г.В. Леляго

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Мета — уточнити механізми розвитку остеоартрозу (ОА) на підставі вивчення особливостей вегетативного забезпечення та реактивності у хворих дівчат залежно від вихідного типу вегетативного тонусу.

Пацієнти і методи. Обстежено 41 дівчину віком 15–18 років з остеоартрозом. Стан вегетативного регулювання досліджували методом варіабельності серцевого ритму (ВСР) у горизонтальному положенні, спокійному диханні. Тип вихідного вегетативного тонусу визначали за показником симпто-вагального балансу (LF/HF), залежно від значень якого (ваготонія, нормотонія, симпатикотонія) хворі були розподілені на три групи. Рентгенологічні зміни у суглобах оцінювали за класифікацією Kellgren.

Результати. Спрямованість нейрогуморальної регуляції у хворих на ОА дівчат залежить від активності ланок ВНС. Найбільш часто діагностувалося домінування енергетичного спектра СНС. У групі дівчат з симпатикотонічною спрямованістю спостерігалася низька функціональна спроможність автономних механізмів регуляції на тлі домінування впливу центрального контуру. Насамперед це проявлялося недостатнім внеском HF у загальну потужність нейро-гуморального спектра в стані спокою. Активна ортостатична проба виявила зниження реактивності у таких пацієнтів саме симпатичної складової спектра. При ваготонії у дівчат спостерігалися дещо кращі значення показників ВСР, ніж при симпатикотонії, передусім TP, що вказувало на більші можливості нейрогуморального забезпечення за рахунок активності нижчих рівнів управління. Проте мала місце значна нестійкість нейрогуморальної регуляції.

Висновки. Встановлено особливості нейрогуморальної регуляції залежно від активності ланок вегетативної нервової системи. У дівчат найбільш часто діагностується домінування потужності енергетичного спектра симпатичної нервової системи з виразними відхиленнями у показниках варіабельності серцевого ритму, як у стані спокою, так і при активній ортостатичній пробі.

Ключові слова: остеоартроз, підлітки, вегетативне регулювання.

Вступ

Одним з розповсюджених патологічних станів, за даними статистики, є остеоартроз (ОА). У працездатному віці дане захворювання уражає переважно осіб жіночої статі [2,3]. Хоча з віком подібна гендерна різниця згладжується, і майже 80% людей віком понад 75 років мають ознаки ОА, якому властиві дегенеративно-дистрофічні процеси, передусім у гіаліновому хрящі та субхондральній кістці. За сучасними уявленнями, розвиток цієї патології відбувається за умов метаболічних порушень у компонентах хряща, які зі збільшенням тривалості процесу прогресують, на тлі зсувів в імунологічному гомеостазі, системі мікроциркуляції та гормональному балансі, тобто патогенез ОА складається з багатьох ланок, дія яких проявляється не тільки локально, але й у різних регулюючих системах організму. З часом формується чітка клінічна картина хвороби зі стійким больовим синдромом, обмеженням рухливості у суглобах, неспроможністю виконувати певні види роботи, емоційною напруженістю тощо. На особливу увагу заслуговує факт постійного прогресування хвороби, навіть на тлі лікування, що поступово, але неухильно, призводить до незворотних процесів у суглобах, зниження якості життя.

Певна роль у механізмах формування ОА відводиться нервовій системі. Суглобовий хрящ не має власних кровоносних судин та нервових закінчень, і всі метаболічні процеси в ньому, а також інтенсивність клінічних проявів у результаті його деструкції, залежать від функціональної спроможності субхондральної кістки та синовії. Ще у 1965 р. M.S. Sherman and G. McFarland через багату іннервацію кістки мієлінезованими та немієлінезованими нервовими волокнами пояснили генез суглобового болю. В.П. Котельников у 1986 р. запропонував мікроциркуляторну теорію

розвитку ОА, а задовго перед цим, у 1916 р., С.К. Drinker висловив припущення щодо нейрогенного компоненту в регуляції кісткового кровообігу. Більш пізні дослідження конкретизують особливості нервової регуляції і описують роль саме вегетативної нервової системи (ВНС) у захворюваннях опорно-рухового апарату. Так, J.A. Vilensky et al. (1998) зазначають, що ВНС, як система багатогранної дії, може ініціювати та сприяти прогресуванню патології суглобів [15], а С.А. Хрошин та співавт. (1990) дослідили, що ОА розвивається на тлі дисбалансу між парасимпатичною (ПНС) та симпатичною (СНС) ланками ВНС, за рахунок гіперфункції останньої [11]. У результаті надмірної продукції адреналіну знижується секреторна спроможність хондроцитів, що відображається на синтезі хондоїтинсульфату. За повідомленнями В.Л. Kidd et al. (1992), СНС також сприяє розвитку та підтримці суглобового болю та запалення. Подібна розбалансованість у вегетативному гомеостазі може бути ознакою недостатньої відповіді центральних механізмів регуляції при даній патології [14]. Особливо актуальними ці питання є в підлітковому віці. Комплекс досліджень показав, що ОА в підлітків, як і у дорослих, найбільш часто розвивається у дівчат, у яких мають місце значно яскравіші клінічні прояви патології, ніж у хлопців, у тому числі ознаки синовіту, та більш глибокі зсуви в імунологічному гомеостазі [7]. Визначено, що в більшості з них деструктивний процес у суглобах виникає та продовжує розвиватися на тлі стресу, емоційної нестабільності [5]. Як відомо, постійний больовий синдром, стресогенна спрямованість негативно відображаються на вегетативному забезпеченні та відновлюваних процесах, сприяють зниженню адаптаційних спроможностей, нестійкості організму до дії різноманітних факторів зовнішнього середовища, підсилюють дисбаланс в регуляції різних систем [9].

Характеристика спектральних параметрів хворих на ОА дівчат у стані спокою з урахуванням типу вихідного вегетативного тону (M±σ)

Показник	Вихідний вегетативний тонус (клиностаз)		
	Ваготонія	Нормотонія	Симпатикотонія
TP, мс ²	2069,07±601,57	2235,76±876,86	1369,99±754,30*
LF, мс ²	387,63±85,30	547,02±228,21	454,13±285,51
HF, мс ²	1017,21±252,96	801,08±491,15	190,46±146,59
VLF, мс ²	604,23±384,11	701,36±296,74	537,21±344,69
LF/HF	0,39±0,06	0,75±0,27	2,89±1,25

Примітка: * – достовірність відмінностей у значеннях TP з урахуванням типу вегетативного регулювання, p<0,001

На сьогодні, незважаючи на значні досягнення у вивченні механізмів формування дегенеративно-дистрофічного процесу у суглобах, питання нейрогуморальної регуляції у дівчат-підлітків, хворих на ОА, залишаються не вивченими.

Мета дослідження – уточнення механізмів розвитку ОА на підставі вивчення особливостей вегетативного забезпечення та реактивності у дівчат, хворих на ОА, залежно від вихідного типу вегетативного тону.

Матеріал і методи дослідження

Робота виконувалася в клініці ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» в рамках теми «Розробити технологію попередження формування та прогресування остеоартрозу на тлі запальних та диспластичних уражень суглобів у підлітків». Обстежено 41 дівчину віком 15–18 років, хвору на ОА. Діагноз ОА встановлювався за МКХ-10 та з урахуванням критеріїв ревматичних захворювань. Рентгенологічні зміни у суглобах оцінювали за класифікацією Kellgren.

Стан вегетативного регулювання досліджували методом варіабельності серцевого ритму (ВСР) у горизонтальному положенні, спокійному диханні. Запис ВСР проводили всім пацієнткам зранку, аналізували 5-хвилинні інтервали з використанням комп'ютерної діагностичної системи Cardiolab+ (ХАІ-медика). Оцінювали спектральні параметри: загальну потужність спектра (TP, мс²), потужність енергетичного спектра симпатичної (LF, мс²), парасимпатичної (HF, мс²) та гуморальної (VLF, мс²) регуляції. Тип вихідного вегетативного тону визначали за показником симпато-вагального балансу (LF/HF) за рекомендаціями В.М. Михайлова [8]. Так, значення LF/HF від 0,5 до 1,1 вважали нормотонією, менше 0,5 – ваготонією, більше 1,1 – симпатикотонією. Для встановлення характеру реактивності нейрогуморальної регуляції використовували активну ортостатичну пробу (АОП).

Статистична обробка отриманих даних виконувалася за допомогою програмного пакету Statgraphics Plus 5.1. Вираховували середню арифметичну (M) та середньоквадратичне відхилення (σ). Достовірність отриманих даних обчислювали з урахуванням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі спектрограм дівчат, хворих на ОА, встановлено, що загальна потужність спектра під час фонових запису у стані спокою у середньому становила 1935,41±1009,59 мс². Розподіл на спектральні складові показав, що 27,19% припадає на хвилі низької частоти (LF=528,92±352,91 мс²), 30,89% – на хвилі високої частоти (HF=600,86±485,13 мс²) та 32,30% – на хвилі дуже низької частоти (VLF 628,44±333,22 мс²). Симпато-вагальний баланс загалом по групі зміщувався у бік домінування потужності енергетичного спектра симпатичної регуляції (LF/HF=1,62±1,33). Враховуючи необхідність визначення генезу домінування СНС, пацієнтки були розподілені на три групи залежно від значень LF/HF (вагото-

нія, нормотонія, симпатикотонія). Спектральний аналіз кардіоінтервалограм хворих на ОА показав, що значна частина з них мала домінування хвиль зони низьких частот (LF) у вихідному вегетативному тонусі (43,90%), у 17,07% досліджуваних діагностувалася ваготонія, у 39,02% – збалансованість у вегетативному регулюванні. Абсолютні значення спектральних параметрів хворих дівчат усіх груп у стані спокою наведено у таблиці 1.

Встановлено, що в групі хворих з симпатикотонією спостерігалися суттєво низькі значення загальної потужності нейрогуморального забезпечення (p<0,001). Аналіз внеску спектральних складових у TP показав, що у таких пацієнтів на високочастотні коливання припадає лише 14,0%. Тобто вегетативне забезпечення діяльності відбувається за рахунок потужності енергетичного спектра симпатичної регуляції. Окрім того, в цій групі на регуляцію серцевого ритму впливають й гуморально-метаболичні процеси, які представлені хвилями дуже низької частоти (VLF, 39,20%). За даними Р.М. Басєвського (2004), подібна картина може бути результатом недостатньої функціональної спроможності автономних механізмів регуляції, відображенням яких є спектральний показник HF [1]. У даному випадку має місце зростання активності центрального контуру (LF/HF), ланкою регуляторного механізму якого є симпатичний відділ ВНС, а також за рахунок активації центрів гуморально-метаболичного обміну (VLF).

У групах дівчат з домінуванням потужності енергетичного спектра парасимпатичної регуляції значення TP були вищими, ніж при симпатикотонії, що вказувало на більші можливості нейрогуморального забезпечення за рахунок активності нижчих рівнів управління. За результатами фонових запису ВСР встановлено, що значна доля зі всього спектра належить хвилям високої частоти (HF, 49,16%). Це трактувалося як зростання активності механізмів саморегуляції. Проте визначалося й втручання центральної регуляції за рахунок гуморально-метаболичних впливів (VLF, 29,20%). Слід зазначити, що більшість хворих цієї групи мали прояви деструктивного процесу у суглобах досить тривалий час (понад рік). Це вказує на те,

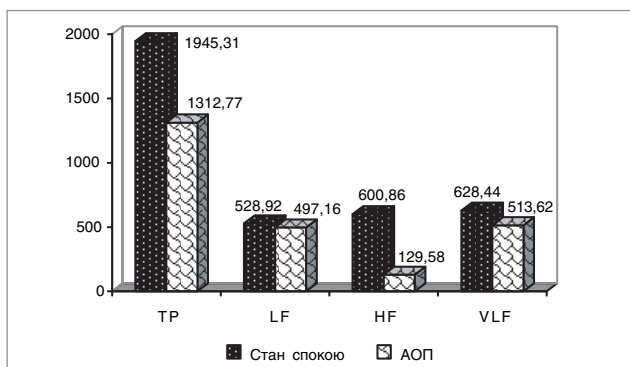


Рис. Характеристика спектральних показників у хворих на ОА дівчат у стані спокою та на тлі АОП (мс²)

Характеристика спектральних параметрів у дівчат, хворих на ОА, на тлі АОП з урахуванням типу вихідного вегетативного тону (M±σ)

Показник	Вихідний вегетативний тонус (кліностаз)		
	Ваготонія	Нормотонія	Симпатикотонія
TP, мс ²	2069,07±601,57	2235,76±876,86	1369,99±754,30*
LF, мс ²	387,63±85,30	547,02±228,21	454,13±285,51
HF, мс ²	1017,21±252,96	801,08±491,15	190,46±146,59
VLF, мс ²	604,23±384,11	701,36±296,74	537,21±344,69
LF/HF	0,39±0,06	0,75±0,27	2,89±1,25

що незважаючи на більш спроможні регуляторні процеси місцевого рівня, патологія продовжує розвиватися, бо, як зазначає М.І. Яблчанський (2000), надмірне перевищення спектральних значень не є ознакою покращання перебігу будь-якого захворювання [13].

При вегетативній збалансованості (третя група пацієнтів) визначалися найвищі результати TP, домінування рефлексорного симпато-парасимпатичного впливу (60,29%), насамперед завдяки більшій активності енергетичного спектра парасимпатичної ланки ВНС (35,83%) над гуморально-метаболическими процесами (31,20%).

Важливе значення при оцінці стану вегетативного забезпечення мають функціональні проби, з яких найбільшу популярність набула АОП. Загальновідомо, що при проведенні АОП у практично здорових молодих осіб при переході у вертикальне положення відбувається зниження TP, здебільшого завдяки потужності високочастотних коливань, LF дещо зростає, а показник симпато-вагальної рівноваги збільшується у від 3,5 до 10 разів [8]. За нашими даними, визначалося зменшення загальної потужності нейрогуморальної регуляції, передусім завдяки зниженню HF і в меншій мірі на тлі незначного падіння потужностей енергетичних спектрів симпатичної та метаболічно-гуморальної регуляції (рис.).

Результати АОП у дівчат, хворих на ОА, в абсолютних значеннях залежно від вихідного вегетативного тону наведено у таблиці 2.

При оцінці реактивності вегетативного регулювання за допомогою АОП встановлено певні особливості. Аналізуючи спектральні показники в групі дівчат з вихідною симпатикотонією після АОП, визначено, що загальна потужність нейрогуморальної регуляції знизилася у 1,4 разу, передусім за рахунок HF (у 2,8 разу) та незначного зменшення LF (у 1,2 разу). Завдяки цьому відбулося зростання LF/HF лише у 2,5 разу, що є результатом недостатньої активності центрального контуру управління, передусім за рахунок симпатичного відділу ВНС.

У групі досліджуваних з вихідною ваготонією в результаті АОП загальна потужність знизилася у 1,3 разу — зменшилися абсолютні показники HF у 4,09 разу, збільшилися значення LF у 1,5 разу. На цьому фоні LF/HF підвищився у 10,02 разу.

При нормотонічному вихідному вегетативному тонусі результати АОП за своєю спрямованістю не вирізнялися від дівчат з ваготонією. Проте симпато-вагальне співвідношення зросло у 7,16 разу. За припущенням В.М. Михайлова, це

може вказувати на більш виразну стабільність СНС та ПНС при збалансованості їхньої дії і є ознакою більшої нестабільності нейрогуморального регулювання при ваготонії [8].

Таким чином, встановлено, що суттєву роль при формуванні ОА у дівчат відіграє розбалансованість у вегетативному регулюванні. Слід зазначити, що особливості вегетативного забезпечення та реагування на АОП при ОА у підлітковому віці практично не відрізняються від дорослих з аналогічною патологією [10]. При цьому привертало увагу, що більшість відхилень нейрогуморальної регуляції у дівчат-підлітків відбувається, перш за все, при домінуванні потужності енергетичного спектра симпатичної складової ВНС. Проте певні порушення діагностувалися й при ваготонічній спрямованості. Очевидно, це підтверджує припущення про роль у патогенезі деструкції саме дисбалансу у вегетативній регуляції [11]. Ми вважаємо, що подібні зсуви у вегетативному регулюванні можуть бути результатом попередніх впливів різних чинників. Дане твердження ґрунтується на тому, що розбалансування впливу відділів ВНС може бути пов'язано з гіпермобільним синдромом, при якому спостерігаються, хоча й менш виразні, але схожі за своєю спрямованістю порушення, а він нерідко є фоновим станом для ОА [4,6,12]. Окрім того, у хворих дівчат визначається достатньо висока активність гуморально-метаболических впливів, яка, очевидно, у цьому віці може відображати значення статевих гормонів у патогенезі даної патології.

Висновки

1. Встановлена різноманітна спрямованість нейрогуморальної регуляції у хворих на ОА дівчат залежно від активності ланок ВНС. Найбільш часто діагностувалося домінування потужності енергетичного спектра СНС.

2. У групі дівчат з симпатикотонією спрямованістю спостерігалася низька функціональна спроможність автономних механізмів регуляції на тлі домінування впливу центрального контуру. Насамперед це проявлялося недостатнім внеском HF у загальну потужність нейрогуморального спектра в стані спокою. Активна ортостатична проба виявила зниження реактивності у таких пацієнтів саме симпатичної складової спектра.

3. При ваготонії у дівчат-підлітків спостерігалися дещо кращі значення показників ВСР, ніж при симпатикотонії, передусім TP, що вказувало на більші можливості нейрогуморального забезпечення за рахунок активності нижчих рівнів управління. Проте мала місце значна нестійкість нейрогуморальної регуляції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М. Анализ variability сердечного ритма: история и философия, теория и практика / Р. М. Баевский // Клин. информатика и телемедицина. — 2004. — № 1. — С. 54—64.
2. Верткин А. Л. Остеоартроз в практике врача-терапевта / А. Л. Верткин, Л. И. Алексеева, А. В. Наумов // РМЖ. — 2008. — Т. 16, № 7. — С. 478—480.
3. Верткин А. Л. Остеоартроз: стратегия ведения больных при соматической патологии / А. Л. Верткин, А. В. Наумов // РМЖ. — 2007. — Т. 15, № 4. — С. 1—7.
4. Клинико-иммунологические аспекты остеоартроза у подростков на фоне гипермобильного синдрома / И. С. Лебед, Н. С. Шевченко, И. Н. Нелина [и др.] // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної

- генетики : зб. наук. пр. — Київ-Луганськ, 2007. — Вип. 14. — С. 165—169.
5. Механізми формування остеоартрозу в підлітків / І. С. Лебець, Н. С. Шевченко, О. В. Матвієнко [та ін.] // Укр. ревматол. журн. — 2007. — № 4. — С. 3—6.
 6. Лебець І. С. Стан вегетативного гомеостазу в підлітків, хворих на остеоартроз / І. С. Лебець, Г. В. Леляго // Проблеми сучасної медичної науки та освіти. — 2007. — № 3. — С. 13—16.
 7. Матвієнко О. В. Клінічні та імунобіохімічні прояви остеоартрозу у підлітків на тлі гіпермобільного синдрому : автореф. дис. ... канд. мед. наук. / О. В. Матвієнко. — Х., 2007. — 21 с.
 8. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. — 2-е изд., перераб. и доп. : Иваново : Иван. гос. мед. акад., 2002. — 290 с.
 9. Попов В. В. Вариабельность сердечного ритма: возможности применения в физиологии и клинической медицине / В. В. Попов, Л. Н. Фрицше // Укр. мед. часоп. — 2005. — № 1. — С. 24—31.
 10. Солдатенко І. В. Порівняльна характеристика ортостатичних реакцій артеріального тиску та варіабельності серцевого ритму у осіб з ізольованими і комор бідними остеоартрозом і артеріальною гіпертензією / І. В. Солдатенко, Н. В. Лисенко, М. І. Яблучанський // Вісн. Харківського нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. — 2009. — № 855. — С. 52—56.
 11. Хрошин С. А. Роль симпатической нервной системы в патогенезе деформирующего остеоартроза / С. А. Хрошин, С. Э. Тихонов // Вестн. хирургии им. Грекова. — 1990. — Т. 144, № 1. — С. 60—61.
 12. Патогенетическая значимость воспаления при остеоартрозе у подростков с инициальными стадиями заболевания / Н. С. Шевченко, И. С. Лебец, И. Н. Нелина [и др.] // Укр. ревматол. журн. — 2010. — № 1. — С. 50—54.
 13. Яблучанский Н. И. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко, А. С. Исаева. — Х. : Основа, 2000. — 88 с.
 14. Kidd B. L. Role of the sympathetic nervous system in chronic joint pain and inflammation / B. L. Kidd, S. Cruwys, P. I. Mapp // Ann Rheum. Dis. — 1992. — Vol. 51. — P. 1188—1191.
 15. Vilensky J. A. Neurogenic acceleration of osteoarthritis / J. A. Vilensky, J. A. Cook // Curr. Opin. Rheumatol. — 1998. — Vol. 10, № 3. — P. 251—255.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ОСТЕОАРТРОЗА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

А.В. Леляго

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Цель — уточнить механизмы развития остеоартроза (ОА) на основании изучения особенностей вегетативного обеспечения и реактивности у больных девушек в зависимости от исходного типа вегетативного тонуса.

Пациенты и методы. Обследовано 41 девушку в возрасте 15–18 лет с остеоартрозом. Состояние вегетативного регулирования исследовали методом вариабельности сердечного ритма (ВСР) в горизонтальном положении, спокойном дыхании. Тип исходного вегетативного тонуса определяли по показателю симпатико-вагального баланса (LF/HF), в зависимости от значений которого (ваготония, нормотония, симпатикотония) больные были распределены на три группы. Рентгенологические изменения в суставах оценивали по классификации Kellgren.

Результаты. Направленность нейрогуморальной регуляции у больных ОА девушек зависит от активности звеньев ВНС. Наиболее часто диагностировалось доминирование мощности энергетического спектра СНС. В группе девушек с симпатикотонической направленностью наблюдалась низкая функциональная способность автономных механизмов регуляции на фоне доминирования влияния центрального контура. Прежде всего это проявлялось недостаточным вкладом HF в общую мощность нейрогуморального спектра в состоянии покоя. Активная ортостатическая проба выявила снижение реактивности у таких пациентов именно симпатической составляющей спектра. При ваготонии у девушек наблюдались несколько лучшие значения показателей ВСР, чем при симпатикотонии, в первую очередь TP, что указывало на большие возможности нейрогуморального обеспечения за счет активности более низких уровней управления. Но имела место значительная нестойкость нейрогуморальной регуляции.

Выводы. Установлены особенности нейрогуморальной регуляции в зависимости от активности звеньев вегетативной нервной системы. У девушек наиболее часто диагностируется доминирование мощности энергетического спектра симпатической нервной системы с выраженными отклонениями в показателях вариабельности сердечного ритма, как в состоянии покоя, так и при активной ортостатической пробе.

Ключевые слова: остеоартроз, подростки, вегетативное регулирование.

FEATURES OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM FUNCTIONING DURING THE FORMING OF OSTEOARTHRITIS IN GIRLS-ADOLESCENTS

A.V. Letyago

V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The goal — to clarify the mechanisms of osteoarthritis (OA) development based on studying of the features of vegetative support and responsiveness in girls-patients depending on the source type of autonomic tone.

Patients and methods. A total of 41 girls aged 15–18 years with osteoarthritis were observed. Vegetative state regulation was studied by the method of heart rate variability (HRV) in a horizontal position and quiet breathing. The type of original autonomic tone is determined by the data of sympathetic-vagal balance (LF / HF), depending on the values of which (vagotonia, normotoniya, sympathicotony) patients were divided into three groups. Radiographic changes in the joints were evaluated according to the Kellgren classification.

Results. The focus of neurohumoral regulation in patients with OA depends on the activity of units VNS. The most commonly diagnosed domination of the power of the energy spectrum SNA. In the group of girls with sympathicotonic fields where observed low functional capacity of autonomous regulatory mechanisms against the domination of the influence of the central contour. First of all, it was shown by insufficient contribution of HF to the overall power of neurohumoral spectrum at rest. Active orthostatic test revealed a decrease in reactivity of sympathetic component of the spectrum in such patients. During the vagotonia in girls were observed slightly better values of HRV than during the sympathetic, especially TP, that is point on a great opportunity of neurohumoral support due to activity of the lower levels of government. But there was a significant instability of the neuro-humoral regulation.

Conclusions. The features of neuro-humoral regulation depending on the activity of units of the autonomic nervous system are found. In girls the most frequently diagnosed domination of power energy spectrum of the sympathetic nervous system with severe abnormalities in heart rate variability, as in rest so during the active orthostatic test.

Key words: osteoarthritis, adolescents, vegetative regulation.

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР АНТИГИСТАМИННОГО ПРЕПАРАТА В ПЕДИАТРИИ

Ю.В. Марушко, Л.Н. Полковниченко

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Резюме. В статье отражены современные взгляды на применение антигистаминных препаратов в педиатрии. Наиболее актуальным сегодня является использование у детей при острых и хронических аллергических заболеваниях нового антигистаминного препарата левоцетиризина.

Ключевые слова: аллергия, дети, левоцетиризин.

В настоящее время отмечается рост частоты и распространенности аллергических заболеваний. По данным литературы, аллергическими заболеваниями страдают от 10 до 15% населения [1,2]. В структуре всех аллергических заболеваний в мире 20–40% занимает аллергический ринит (АР) и около 7–10% — бронхиальная астма (БА); 15% пациентов с АР страдают и БА и 76% с БА имеют АР [1–4]. Однако истинный показатель заболеваемости намного выше, так как обращаемость населения к аллергологу имеет место в случаях сформировавшегося заболевания и даже развития осложнений, ранние симптомы болезни часто остаются не выявленными. Поэтому привлечение специалистов общего профиля (педиатр, семейный врач) для наиболее ранней диагностики аллергических заболеваний является в настоящее время наиболее приоритетным.

Наиболее точная и полная картина, отражающая современную эпидемиологию аллергических заболеваний у детей, представлена результатами крупнейшего за последние годы международного эпидемиологического проекта по изучению распространенности аллергических заболеваний в странах Западной и Восточной Европы ISAAC (the International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Согласно данным исследования, распространенность астмы среди детей 6–7 лет в различных странах варьирует от 4,1% до 32,1%. Существенно увеличиваются и затраты на лечение больных с астмой, аллергическими ринитами, атопическим дерматитом [23,24,26]. Эти состояния требуют активного терапевтического вмешательства, которое должно быть эффективным, безопасным и хорошо переносимым пациентами.

Наиболее широкое применение в клинической практике при симптомах аллергии нашли препараты с антигистаминным действием. Целесообразность применения антигистаминных препаратов (АГП) при различных аллергических заболеваниях (крапивнице, атопическом дерматите, аллергическом рините и конъюнктивите) обусловлена широким спектром эффектов гистамина. Этот медиатор способен оказывать влияние на дыхательные пути (вызывая отек слизистой носа, бронхоспазм, гиперсекрецию слизи), кожу (зуд, волдырно-гиперемическую реакцию), желудочно-кишечный тракт (кишечные колики, стимуляцию желудочной секреции), сердечно-сосудистую систему (расширение капиллярных сосудов, повышение проницаемости сосудов, гипотензию, нарушение сердечного ритма), гладкую мускулатуру (спазм) [5,20,23–25]. В настоящее время для каждой аллергической патологии создана ступенчатая схема, в которой прописано использование лекарственных средств при той или иной тяжести заболевания. Если говорить об АГП, то они, в виде моно- или комбинированной терапии, показаны и при легком, и при среднетяжелом, и при

тяжелом течении аллергического ринита. Конечно, речь идет о препаратах нового поколения, которые имеют значительные преимущества и должны применяться сегодня у детей с хроническими формами аллергических заболеваний [26–29,40].

История создания и применения АГП начинается с 30-х годов XX в. и тесно связана со временем (1907), когда был синтезирован гистамин (A. Windaus, W. Vogt) — один из важнейших медиаторов аллергии, выполняющий функцию посредника разнообразных физиологических и патологических реакций [30].

Одним из важнейших вопросов, касающихся АГП, является их классификация, предложенная Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ, 2003) [24]. По этой классификации все АГП делятся на препараты «старого» и «нового» поколения. Они различны по механизмам действия, каждый из них имеет свои преимущества и недостатки, а выбор врачом наиболее подходящего препарата для пациента определяется конкретной клинической ситуацией, его знаниями характеристиками препарата и опытом применения.

В клинической практике по-прежнему пользуются термином «антигистаминные препараты I и II поколений». В основе такого разделения лежит их способность вызывать седативный эффект. Препараты I поколения хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуют с H1-гистаминовыми рецепторами в коре головного мозга, обуславливая развитие седативного эффекта и блокируя физиологический эффект эндогенного гистамина. Седативный эффект может варьировать от легкой сонливости до глубокого сна. Седативное действие подразумевает не только сонливость, но и влияние на тонкие функции мозга и психомоторную активность. Практически все АГП I поколения (дифенгидрамин, хлоропирамин, клемастин, мебгидролин, прометазин) имеют разной степени выраженности седативный эффект, что ограничивает их применение у детей школьного возраста и взрослых. Некоторые из них (дифенгидрамин) могут оказывать парадоксальное влияние на ЦНС в виде беспокойства, возбуждения, раздражительности. Кроме того, АГП I поколения блокируют не только H1-рецепторы, но и проявляют конкурентный антагонизм в отношении ацетилхолина на уровне нейрональных и нейромускульных мускариновых рецепторов. Поэтому антагонисты мускариновых рецепторов могут вызывать такие побочные эффекты, как сухость во рту, запор (за счет воздействия на мускариновые M3-рецепторы слюнных желез и диффузные M2 желудка), тахикардию (действуя на постсинаптические мускариновые M2-рецепторы сердца). К недостаткам большинства АГП I поколения относится феномен тахифилаксии (привыкание), требующий смены препарата каждые 7–10 дней [41–46].

Препараты II поколения имеют большую биодоступность (около 95%), практически не подвергаются пресистемной элиминации. За счет отличия в химической структуре они почти не проникают через гематоэнцефалический барьер, за исключением цетиризина, который создает в ликворе около 10% от плазменной концентрации [6,7,52]. Продолжительность действия препаратов II поколения выше, большинство из них применяются 1 раз в день (астемизол, лоратадин, эбастин, цетиризин, левоцетиризин), что повышает комплаентность лечения. Антигистаминные препараты II поколения связываются с H1-рецепторами неконкурентно [32–34]. Такие соединения с трудом могут быть вытеснены с рецептора, а образовавшийся лиганд-рецепторный комплекс диссоциирует сравнительно медленно, чем и объясняется их более продолжительное действие. У этой группы препаратов были выявлены серьезные побочные эффекты, связанные с кардиотоксичностью [10,13,43–47]. В терапевтических дозах они обладают хорошим профилем безопасности. Однако при замедлении метаболизма этих препаратов ферментами печени (CYP3A4 системы цитохрома P450) происходит накопление неметаболизированных исходных форм, что приводит к нарушению сердечного ритма (желудочковая «веретенообразная» тахикардия, на ЭКГ — удлинение интервала QT). Такое осложнение может возникнуть у больных с нарушениями функции печени при одновременном применении макролидов, противогрибковых производных имидазола, других медикаментов и пищевых компонентов, которые тормозят оксигеназную активность CYP3A4 системы цитохрома P450. Указанный побочный эффект характерен для терфенадина, астемизола (применение запрещено в США, России и некоторых других странах), в значительно меньшей степени — лоратадина [41,43–47,50,53–55].

Представитель II поколения цетиризин, в отличие от других гистаминоблокаторов, выводится преимущественно в неизменном виде почками (70%) и с желчью (10%). Это ценно при нарушении выделительной функции печени и требует коррекции дозы у больных с почечной недостаточностью. Применение цетиризина обосновано с позиций доказательной медицины. Он способен снижать риск развития БА, не вызывает тахифилаксии и может использоваться длительными непрерывными курсами (до 18 мес), не обладает седативными свойствами и, помимо собственно противоаллергического эффекта, оказывает еще и противовоспалительное действие и выраженный противозудный эффект [9,14]. В масштабном многоцентровом клиническом исследовании ETAS с участием 817 пациентов был подтвержден высокий профиль безопасности цетиризина: при приеме в течение 18 месяцев ни у одного ребенка по данным электрокардиографии не было зарегистрировано удлинения интервала QT [12].

Поиск более эффективных форм антигистаминных средств привел к созданию препаратов на основе активных метаболитов, получаемых за счет трансформации исходного средства, что во многом увеличивает их эффективность и уменьшает количество побочных эффектов [14]. Цетиризин сам является активным метаболитом, оптимизация этого направления в клинической фармакологии привела к развитию учения об энантиомерах и появлению на рынке левовращающего оптического изомера цетиризина — левоцетиризина. Его фармакодинамика и фармакокинетика в настоящее время изучены достаточно хорошо [9,12]. Левоцетиризин — левовращающий оптический изомер цетиризина, селективный и мощный антагонист периферических H1-рецепторов. Левоцетири-

зин быстро всасывается в кишечнике, транспортируется печенью, а оттуда поступает в кровоток, не подвергаясь печеночному метаболизму, т.к. является конечным метаболитом. Препарат не взаимодействует с цитохромом P450, за счет чего не имеет конкурентного лекарственного взаимодействия. Левоцетиризин не обладает кардиотоксическим действием, имеет низкий объем распределения, за счет чего обнаруживается на клеточных мембранах. Препарат выводится из организма преимущественно почками в неизменном виде. При исследовании фармакодинамики на добровольцах установлено, что левоцетиризин имеет вдвое большее сродство к H1-рецепторам, чем цетиризин; действуя в вдвое меньшей дозе, по антигистаминной активности равен цетиризину [36–39]. Эффективность и безопасность левоцетиризина продемонстрирована в двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях, проводимых с участием пациентов с сезонными или персистирующими АР [16,36,37]. Терапевтическая активность 5 мг левоцетиризина приблизительно равна терапевтической активности 10 мг цетиризина. Левоцетиризин не влияет на величину QT-интервала на ЭКГ, ингибирует аллергические реакции при введении гистамина, специфических аллергенов, при холодовой крапивнице, снижает бронхоконстрикцию при БА, не оказывает действия на ЦНС, а также на серотониновые рецепторы [7,16,22].

Одним из главных аспектов применения АГП в педиатрии является безопасность [35,49]. Опубликованные данные по многоцентровым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованиям по применению H1-блокаторов у детей [29, 49–51] позволили сформулировать принципы выбора антигистаминных средств у детей: детям младше 6 месяцев не рекомендуется назначать H1-АГП; для возрастной группы от 6 месяцев до 5 лет показатели безопасности продемонстрированы только у 2-го поколения H1-АГП (цетиризин, дезлоратадин, левоцетиризин, лоратадин).

В трех рандомизированных, слепых, плацебо-контролируемых исследованиях среди детей младшего возраста, принимавших длительно цетиризин (18 месяцев), левоцетиризин (18 месяцев), лоратадин (12 месяцев) клинически не было выявлено побочных эффектов, гематологических, биохимических или ЭКГ-нарушений, влияния на рост или массу тела, на поведение, развитие или обучение [10,12,19,21].

Эффективность и безопасность левоцетиризина при лечении АР и конъюнктивита подтверждена в серии контролируемых исследований [7,17,18,22]. Так, показано, что применение левоцетиризина у больных с персистирующим АР с сенсibilизацией к пыльце трав и домашней пыли приводит к улучшению качества жизни и снижению стоимости лечения [7,18,22]. Установлен также положительный эффект левоцетиризина при лечении крапивницы. Особо следует отметить, что результаты исследований свидетельствуют не только о клинической эффективности, но и о высоком профиле безопасности левоцетиризина, как у взрослых, так и у детей [7]. Серьезных гематологических, биохимических или ЭКГ-нарушений, а также негативного влияния препарата на физическое развитие, поведение или обучение детей не отмечено. При этом частота побочных эффектов левоцетиризина не отличалась от плацебо даже при длительном его применении [6].

Применение АГП при вирусных инфекциях. Хорошо известно, что респираторная вирусная инфекция у детей младшего возраста может приводить к развитию атопии в более старшем возрасте. По данным литературы, отмечена

связь между ОРВИ у детей до года (в 48% риновирусной этиологии) и развитием астмы, атопии и обструктивных болезней легких у детей после 5 лет ($n=148$) [31,53]. Отмечена связь между бронхолитами у детей младшего возраста и развитием астмы или экземы в более старшем возрасте [54]. Наблюдение в течение 5 лет за 95 000 детей подтвердило связь между респираторной вирусной инфекцией у детей младшего возраста и развитием астмы [52–55].

Результаты кокрэновского метаанализа по применению антигистаминных препаратов при простудных заболеваниях, опубликованного в 2005 г. [36–38], позволили прийти к заключению о том, что монотерапия АГП, как у детей, так и у взрослых, не влияет на продолжительность симптомов простуды (заложенность носа, ринорею, чихание или улучшение самочувствия пациентов). Антигистаминные препараты I поколения вызывают больше побочных эффектов в сравнении с плацебо, в частности, они способны вызывать седативный эффект. Комбинация АГП и деконгестантов неэффективна при использовании у маленьких детей. У детей старшего возраста и взрослых пациентов в большинстве исследований была продемонстрирована эффективность АГП, как в достижении выздоровления, так и в отношении назальной симптоматики. Однако остается до конца не ясным, являются ли данные эффекты клинически значимыми или нет.

Влияние разных АГП изучалось на различных моделях в клинической практике. Сравнительное исследование ингибирующей активности левоцетиризина и дезлоратадина на волдырь и гиперемию проводилось на 18 здоровых добровольцах в течение 24 ч. Подавление волдыря через 4 часа у левоцетиризина было в три раза эффективнее, чем у дезлоратадина. Через 24 часа ингибирующая активность левоцетиризина оставалась вдвое выше, чем у дезлоратадина. Эти результаты коррелируют с уровнем занятости рецепторов, которая у левоцетиризина составляет 90% через 4 часа и 57% через 24 часа, а у дезлоратадина — 71% через 4 часа и 43% через 24 часа, и доказывают, что занятость рецепторов является хорошим предсказателем антигистаминовой активности левоцетиризина и дезлоратадина на коже человека [7,12].

Что касается продолжительности терапевтического эффекта, левоцетиризин также оказался заслуживающим внимания. Двойное слепое рандомизированное перекрестное сравнение эффективности однократной дозы левоцетиризина, эбастина, фексофенадина, лоратадина, мизоластина и плацебо в подавлении отека и эритемы, вызванных гистамином, в течение 24 часов у здоровых мужчин [7] показало, что воздействие левоцетиризина отличалось наибольшей силой и постоянством. Далее располагались эбастин, фексофенадин и мизоластин, которые оказывали практически идентичный эффект на подавление отеков.

Эффективность лоратадина была самой низкой. Левоцетиризин, фексофенадин и мизоластин подавляли эритему и отеки через 1 час после назначения, и их действие достигало максимального уровня через 4 часа. Эбастин и лоратадин могут отличаться от группы плацебо только через 4 часа. Только после приема левоцетиризина отмечалось «полное» блокирование уртикарной реакции (на 95% и более). Блокирование уртикарной реакции не менее чем на 70% длилось в среднем 21,4 часа после однократного приема левоцетиризина [9].

У взрослых больных с сезонными АР по сравнению с дезлоратадином 5 мг, левоцетиризин более значимо облегчал симптомы по отношению к плацебо. Терапевтический эффект оставался значительным через 24 часа после первоначальной дозы. Отмечено более быстрое начало действия по сравнению с дезлоратадином (1 ч vs 3 ч) [16].

В другом сравнительном исследовании при сезонном АР пациенты, не ответившие на терапию другими АГП, отметили значительное улучшение в уменьшении суммарной шкалы симптомов, отражающей тяжесть болезни (T4 SS), на левоцетиризине 5 мг. Больше количество пациентов отдали предпочтение левоцетиризину 5 мг [15].

Левоцетиризин 5 мг обеспечивал более длительное облегчение симптомов (до 28 ч) по сравнению с фексофенадином 120 мг, и достоверно больше пациентов были удовлетворены лечением левоцетиризином 5 мг по сравнению с фексофенадином 120 мг через 24–28 ч после приема препаратов [20].

С появлением антилейкотриеновых препаратов в стандартах терапии АР представляют интерес сравнительные исследования с монтелукастом. Установлено, что левоцетиризин 5 мг значительно облегчал симптомы по сравнению с их базальным уровнем и значительно превосходил монтелукаст через 24 ч [21].

В сравнительном исследовании [6,7] по хронической крапивнице левоцетиризин превосходил дезлоратадин по таким показателям, как тяжесть, длительность зуда, общая клиническая эффективность, удовлетворенность пациентов лечением, время начала первых улучшений симптомов. Данные подтверждают профили безопасности обоих препаратов [17, 23,40].

Выводы

Левоцетиризин — АГП нового поколения, который в современных исследованиях показал высокий профиль эффективности и безопасности применения в педиатрической практике при хронических аллергических заболеваниях — аллергическом рините, крапивнице, атопическом дерматите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергический ринит и его влияние на астму, 2008. В сотрудничестве с Всемирной организацией здравоохранения // Рос. аллерголог. журн. — 2010. — Т.1. — С. 74–86.
2. Международный консенсус в лечении аллергического ринита (версия Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, 2000) // Рос. ринол. — 2000. — № 3. — С. 5–23.
3. Ревякина В. А. Современный взгляд на проблему аллергических ринитов у детей / В. А. Ревякина // Леч. врач. — 2001. — № 3. — С. 22–27.
4. Федоскова Т. Г. Роль аллергических заболеваний в общей клинической практике / Т. Г. Федоскова, Н. И. Ильина // РМЖ (Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей, социально-значимые заболевания). — 2004. — Т. 12 (14). — С. 876–885.
5. Overview of studies of treatments for hand eczema — the EDEN hand eczema survey / Van Coevorden A. M., Coenraads P. J., Svensson A. [et al.] // Br. J. Dermatol. — 2004. — Vol. 2. — P. 446–451.
6. Chen C. Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic properties of the zwitterionic antihistamines cetirizine

- and levocetirizine / C. Chen // *Curr. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 15 (21). — P. 2173—2191.
7. Klimek L. Levocetirizine: from scientific evidence to a potent modern-day treatment of today's allergic patients / L. Klimek // *Drugs Today (Barc)*. — 2009. — Vol. 45 (3). — P. 213—225.
 8. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity / Gillard M., Christophe B., Wels B. [et al.] // *Inflamm. Res.* — 2003. — Vol. 52. (Suppl. 1). — P. 49—50.
 9. Influence of cetirizine and levocetirizine on two cytokines secretion in human airway epithelial cells / Shih M. Y., Hsu J. Y., Weng Y. S., Fu L. S. // *Allergy Asthma Proc.* — 2008. — Vol. 29 (5). — P. 480—485.
 10. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects / Grant A. J., Riethuisen J.-M., Moulart B., De Vos C. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — Vol. 88. — P. 190—197.
 11. Kapp A. Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study / A. Kapp, W. J. Pichler // *Int. J. Dermatol.* — 2006. — Vol. 45(4). — P. 469—474.
 12. A randomized, double-blind, crossover comparison among cetirizine, levocetirizine, and ucb 28557 on histamine-induced cutaneous responses in healthy adult volunteers / Devalia J. L. [et al.] // *Allergy*. — 2001. — Vol. 56. — P. 50—57.
 13. Steinbrook R. Testing medications in children // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1462—1470.
 14. Developmental pharmacology — drug disposition, action, and therapy in infants and children / Kearns G. L., Abdel-Rahman S. M., Alander S. W. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1157—1167.
 15. Levocetirizine in persistent allergic rhinitis and asthma: effects on symptoms, quality of life and inflammatory parameters / Pasquali M., Baiardini I., Rogkakou A. [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. — 2006. — Vol. 36. — P. 1161—1167.
 16. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial / de Blic J., Wahn U., Billard E. [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 267—275.
 17. Gandon J. M. Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers / J. M. Gandon, H. Allain // *J. Clin. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 54. — P. 51—58.
 18. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study / Ciprandi G., Cirillo I., Vizzaccaro A., Tosca M. A. // *Clin. Exp. Allergy*. — 2004. — Vol. 34 (6). — P. 958—964.
 19. Levocetirizine but not desloratadine inhibits histamine-induced changes of nasal temperature measured by facial thermography / Larbig M., Stamm H., Hohlfeld J., Krug N. // *EAACI*, 2003.
 20. XPERT (reg): Levocetirizine long term treatment in patients suffering from Persistent Allergic Rhinitis / Bachert C. [et al.] // *Allergy*. — 2003. — Vol. 58:77 (Abstract 239).
 21. XPERT Study Group Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis / Walter Canonica G., Bousquet J., Van Hamme G. [et al.] // *Respiratory medicine*. — 2006. — Vol. 100 (10). — P. 1706—1715.
 22. Potter P. C. Paediatric Levocetirizine Study Group Efficacy and safety of levocetirizine on symptoms and health-related quality of life of children with perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Annals of allergy, asthma & immunology* : official publication of the American College of Allergy / P. C. Potter // *Asthma, Immunology*. — 2005. — Vol. 95(2). — P. 175—180.
 23. ETAC. Early Treatment of the Atopic Child. First result. The UCB Institute of Allergy, 2001.
 24. Simons FER on Behalf of the Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 535—542.
 25. Hugo P. Van Bever Halting the Allergic March / Hugo P. Van Bever, Sudesh T. Samuel, Bee Wah Lee. // *WAO Journal*. — 2008. — P. 57—62.
 26. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / Palmer C. N., Irvine A. D., Terron-Kwiatkowski A. [et al.] // *Nature Genetics*. — 2006. — Vol. 38(4). — P. 441—446
 27. Developmental pharmacology — drug disposition, action, and therapy in infants and children / Kearns G. L., Abdel-Rahman S. M., Alander S. W. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1157—67.
 28. Simons FER. Advances in H1-antihistamines // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 2203—17.
 29. Simons FER. H1-antihistamines in children. In: Simons FER, ed. *Histamine and H1-Antihistamines in Allergic Disease*. — 2nd edn. — New York, N.Y. : Marcel Dekker, Inc., 2002. — P. 437—64.
 30. Simons FER, on behalf of the ETAC Study Group. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 104. — P. 433—40.
 31. Prophylactic management of children at risk for recurrent upper respiratory infections: the Preventia I Study / Grimfeld A., Holgate S. T., Canonica G. W. [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. — 2004. — Vol. 34. — P. 1665—72.
 32. Apoptosis of human T-cell acute lymphoblastic leukemia cells by diphenhydramine, an H1 histamine receptor antagonist / Jangi S-M., Asumendi A., Arlucea J. [et al.] // *Oncol. Res.* — 2004. — Vol. 14. — P. 363-72.
 33. Malaviya R. Histamine as an autocrine regulator of leukemic cell proliferation / R. Malaviya, F. M. Uckun // *Leuk Lymphoma*. — 2000. — Vol. 36. — P. 367—73.
 34. Sedation with non-sedating antihistamines: four prescription event monitoring studies in general practice / Mann R. D., Pearce G. L., Dunn N., Shakir S. // *Br. Med. J.* — 2000. — Vol. 320. — P. 1184—7.
 35. Increased risk of serious injury following an initial prescription for diphenhydramine / Finkle W. D., Adams J. L., Greenland S., Melmon K. L. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — Vol. 89. — P. 244—50.
 36. Simons FER, on behalf of the ETAC study group Population pharmacokinetics of levocetirizine in very young children: the pediatricians-perspective // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 97—103.
 37. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC study / Hussein Z., Pitsiu M., Majid O. [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 59. — P. 28—37.
 38. Levocetirizine in 1—2 year old children: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile / Cranswick N., Turzikova J., Fuchs M., Hulhoven R. // *Int. J. Clin. Pharmacol Ther.* — 2005. — Vol. 43. — P. 172—7.
 39. Simons FER, Simons KJ. Levocetirizine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in children age 6 to 11 years // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 116. — P. 355—61.
 40. Relevance of H1-receptor occupancy to H1-antihistamine dosing in children / Simons K. J., Benedetti M. S., Simons F.E.R. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 119.

41. Wyngaarden J. B. The toxic effects of antihistaminic drugs / J. B. Wyngaarden, M. H. Seevers // JAMA. — 1951. — Vol. 145. — P. 277—82.
42. Fatal diphenhydramine intoxication in infants / Baker A. M., Johnson D. G., Levisky J. A. [et al.] // J. Forensic Sci. — 2003. — Vol. 48. — P. 425—8.
43. Jumbelic M. I. Alkylamine antihistamine toxicity and review of pediatric toxicology registry of the National Association of Medical Examiners / M. I. Jumbelic, R. Hanzlick, S. Cohle // Am. J. Forensic Med. Pathol. — 1997. — Vol. 18. — P. 65—9.
44. Nine J. S. Fatality from diphenhydramine monointoxication: a case report and review of the infant, pediatric, and adult literature / J. S. Nine, C. R. Rund // Am. J. Forensic Med. Pathol. — 2006. — Vol. 27. — P. 36—41.
45. Diphenhydramine and dimenhydrinate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management / Scharman E. J., Erdman A. R., Wax P. M. [et al.] // Clin. Toxicol. (Phila). — 2006. — Vol. 44. — P. 205—23.
46. West syndrome associated with administration of a histamine H1 antagonist, oxatomide / Yamashita Y., Isagai T., Seki Y. [et al.] // Kurume. Med. J. — 2004. — Vol. 51. — P. 273—5.
47. Starke P. R. Boxed warning added to promethazine labeling for pediatric use / P. R. Starke, J. Weaver, B. A. Chowdhury // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 2653.
48. Leelataweedwud P. Adverse events and outcomes of conscious sedation for pediatric patients: study of an oral sedation regimen / P. Leelataweedwud, Jr. WF. Vann // J. Am. Dent. Assoc. — 2001. — Vol. 132. — P. 1531—9.
49. The trial of infant response to diphenhydramine: the TIREd study — a randomized, controlled, patient-oriented trial / Merenstein D., Diener-West M., Halbower A. C. [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2006. — Vol. 160. — P. 707—12.
50. Daviss W. B. A chart review of cyproheptadine for stimulant-induced weight loss / W. B. Daviss, J. Scott // J. Child Adolesc. Psychopharmacol. — 2004. — Vol. 14. — P. 65—73.
51. Allotey P. Social medication and the control of children: a qualitative study of over-the-counter medication among Australian children / P. Allotey, D. D. Reidpath, D. Elisha // Pediatrics. — 2004. — Vol. 114. — P. 378—83.
52. Safety of cetirizine in infants 6 to 11 months of age: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Simons F.E.R., Silas P., Portnoy J. M. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 111. — P. 1244—8.
53. Long-term evaluation of the impact of the H1-receptor antagonist cetirizine on the behavioral, cognitive and psychomotor development of very young children with atopic dermatitis / Stevenson J., Cornah D., Evrard P. [et al.] // Pediatr. Res. — 2002. — Vol. 52. — P. 251—7.
54. Ridout S. M. Cetirizine overdose in a young child / S. M. Ridout, S. M. Tariq // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997. — Vol. 99. — P. 860—1.
55. Cobb D. B. High-dose loratadine exposure in a six-year-old child / D. B. Cobb, W. A. Watson, M. C. Fernandez // Vet. Hum. Toxicol. — 2001. — Vol. 43. — P. 163—164.

РАЦІОНАЛЬНИЙ ВИБІР АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ В ПЕДІАТРІЇ

Ю.В. Марушко, Л.М. Полковниченко

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

Резюме. У статті наведено сучасні погляди на застосування антигістамінних препаратів у педіатрії. Найбільш актуальним сьогодні є використання у дітей при гострих алергічних захворюваннях нового антигістамінного препарату левоцетиризину.

Ключові слова: алергія, діти, левоцетиризин.

RATIONAL CHOICE OF ANTIHISTAMINES IN PEDIATRICS

Y. Marushko, L. Polkovnichenko

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

Summary. The paper represents latest views on antihistamine drugs use in pediatrics. For today, the most essential at acute and chronic allergic diseases in children is use of new antihistamine drug — levocetirizine.

Key words: allergy, children, levocetirizine.

ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГАСТРОДУОДЕНІТУ У ДІТЕЙ

В.І. Боброва, Ю.І. Воробієнко, С.С. Вороніна, Т.В. Рубан
 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
 Дитяча клінічна лікарня №9, м. Київ

Резюме. У статті наведені найважливіші клінічні ознаки хронічного гастродуоденіту, які мають прогностичну цінність для аналізу перебігу захворювання. Запропонована система бального прогнозування результатів лікування дітей з хронічним гастродуоденітом дозволяє індивідуалізувати вибір оптимального методу лікування дітей з даною патологією.
Ключові слова: хронічний гастродуоденіт, фактори ризику, прогнозування, діти.

Вступ

За даними Державного комітету статистики України, станом на 1.01.2012 р. в Україні серед дітей 0–17 років було зареєстровано 1240132 (995217 в 2007 р.) захворювання органів травлення, що складає 148,95% і займає друге місце після захворювань органів дихання. У структурі патології органів травної системи переважають захворювання органів гастродуоденальної зони: до 70–85% всієї гастроентерологічної патології становлять хронічні гастродуоденіти (ХГД) [2,4,5].

Незважаючи на успіхи, досягнуті в діагностиці, вивченні етіології та патогенезу розвитку хронічних запальних процесів у слизовій оболонці шлунка (СОШ) та дванадцятипалої кишки (СО ДПК), відсутня тенденція до зниження поширеності ХГД серед дітей [3,6,8]. Тривожним є той факт, що вперше діагностований гастродуоденіт набуває хронічного рецидивного перебігу. Недостатньо розроблені питання нозологічної синтропії та інтерференції, що часто визначають низьку ефективність лікування та імовірність неблагополучного прогнозу.

Останніми роками у педіатричну гастроентерологію були впроваджені дослідження, присвячені питанням математичного прогнозування перебігу і розвитку

ускладнень ХГД [7,9]. Резерви цих напрямків вже переважно вичерпані, тому увагу дослідників усе більше привертають нові напрямки, серед яких одне з перших місць належить фізіологічній кібернетиці та клінічному прогнозуванню [1]. Впровадження у педіатричну практику сучасних методів прогнозування рецидиву ХГД дозволило б оптимізувати та індивідуалізувати вибір методу лікування. Визначення клінічних симптомів, які можуть бути факторами ризику неблагополучного перебігу ХГД, важливе для підвищення ефективності профілактичних та лікувальних заходів.

Мета дослідження: вивчити прогностичну значущість найважливіших клінічних ознак як факторів ризику для прогнозування перебігу ХГД у дітей.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням було 316 дітей віком від 8 до 16 років з верифікованим ХГД в періоді загострення, які надійшли на стаціонарне лікування у дитячу клінічну лікарню № 9 м. Києва. Залежно від тривалості ХГД хворі були розподілені на дві групи спостереження: I група – 112 (35,4%) дітей, яким уперше був встановлений діагноз гастродуоденіту, II група – 204 (64,6%) дитини

Таблиця 1

Прогностична значущість факторів, що визначають рецидивний перебіг ХГД у дітей віком від 8 до 10 років

№ з/п	Фактор	Значущість, бали
1	Обтяжений алергологічний анамнез	5,3
2	Обтяжена спадковість за захворюваннями органів травлення	6,1
3	Метеоризм	3,1
4	Відрижка	2,3
5	Нудота	8,6
6	Ніючий абдомінальний біль	10
7	Підвищений рівень мелатоніну в крові	3,5
8	Дисфункція жовчного міхура за гіпокінетичним типом	10
9	Еритематозна гастродуоденопатія	3,5
10	Ерозивна дуоденопатія	2,6
11	Нормоацидність шлункового соку	2,2
12	Гіпоацидність шлункового соку	6,1
13	Хронічний неатрофічний гастродуоденіт	3,4
14	Помірний ступінь запалення СОШ	3,8
15	Обсміненіння СОШ умовно-патогенною флорою	4,2
16	Знижена контамінація СОШ лактобактеріями	4,5
17	Еозинофільна інфільтрація СОШ	3,6
18	Мікротромбози на СОШ	3,5
19	Крововиливи на СОШ	4,4
20	Зростання кількості гастринвмісних клітин	2,5
21	Переважає апоптозу над проліферацією	3,4
22	Слабка експресія NF – κB	4,1
23	Слабка експресія TGFβ3	3,6
24	Слабка експресія колагену IV типу	4,3
25	Помірна експресія VEGFR – 1	4,0

Таблиця 2

Прогностична значущість факторів, що визначають рецидивний перебіг ХГД у дітей віком від 11 до 13 років

№ з/п	Фактор	Значущість, бали
1	Обтяжений інфекційний анамнез	7,8
2	Порушення в режимі і якості харчування	7,8
3	Обтяжена спадковість за захворюваннями органів травлення	3,1
4	Метеоризм	3,2
5	Відрижка	4,5
6	Нудота	7,8
7	Ниючий абдомінальний біль	7,8
8	Підвищений рівень мелатоніну в крові	5,8
9	Дисфункція жовчного міхура за гіпокінетичним типом	7,8
10	Еритематозна гастродуоденопатія	7,1
11	Гіпертрофічна гастропатія	7,9
12	Еритематозна дуоденопатія	1,9
11	Ерозивна дуоденопатія	1,5
12	Катаральний езофагіт	2,1
13	Гастроєзофагеальний рефлюкс	2,3
14	Дуоденогастральний рефлюкс	1,6
15	Нормоацидність шлункового соку	6,1
16	Гіперацидність шлункового соку	6,3
18	Хронічний неатрофічний гастродуоденіт	3,4
19	Хронічний неатрофічний гастрит	1,7
20	Хронічний атрофічний дуоденіт	1,7
21	Виразний ступінь запалення СОШ	1,9
22	Помірний ступінь запалення СОШ	2,7
23	Обсіменіння СОШ умовно-патогенною флорою	1,5
24	Лімфоцитарна інфільтрація СОШ	5,1
25	Фіброз строми СОШ	6,9
26	Ерозії ДПК	1,7
27	Зростання кількості гастринвмісних клітин	2,5
28	Переважає апоптозу над проліферацією	3,4
29	Помірна експресія NF – κB	4,6
30	Помірна експресія TGFβ3	4,3
31	Слабка експресія колагену	3,8
32	Помірна експресія VEGFR – 1	3,6

з рецидивним загостренням ХГД. Серед обстежених дітей було 143 (45,3%) хлопчики і 173 (54,7%) дівчинки. За віком хворі були розподілені на три групи: 8–10 років (61 дитина, 19,3%), 11–13 років (114 дітей, 36,1%), 14–16 років (141 дитина, 44,6%).

Для обстеження використовувались сучасні методи: клініко-анамнестичний, інструментальний: фіброєзофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС), рН-метрія, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини; загальнолабораторний; морфологічний та імуногістохімічний метод дослідження біоптатів СОШ і ДПК з визначенням показників клітинного відновлення (PCNA, Vcl-2 і Вах), ангиогенезу (VEGF), NF – κB, TGF – β, колагену IV типу, бактеріологічне дослідження біоптату антрального відділу шлунка, індикація *H. pylori* гістологічним методом діагностики, ІФА-визначення анти-*H. pylori* IgG, радіоізотопний метод дослідження (вміст в крові мелатоніну), ІФА-визначення антипарієтальних антитіл у крові.

Прогнозування перебігу ХГД проводили в результаті пошуку «факторів ризику», що визначають імовірність виникнення та тяжкості перебігу ХГД у дітей. Зазначена проблема в даній роботі вирішувалася в три етапи. На першому етапі шляхом експертного оцінювання були відібрані 57 найважливіших клінічних ознак, що включали дані анамнезу, клінічного обстеження, лабораторних, спеціальних та інструментальних методів дослідження. На другому етапі були виконані розрахунки кількісної оцінки прогностичної значущості відхилень клінічних ознак від норми. Була застосована тех-

нологія М.М. Амосова та співавторів [1]. Для кількісних ознак обчислювали коефіцієнт кореляції «r» за Пірсоном. Для якісних показників обчислювалися тетраоричний і поліхоричний показники зв'язку. Третій етап був присвячений аналізу взаємозв'язків клінічних показників та заключній експертній оцінці отриманої інформації.

Результати дослідження та їх обговорення

На підставі дослідження та аналізу було встановлено, що прогностична значущість факторів суттєво залежить від віку пацієнтів. Тому були виділені вікові групи 8–10, 11–13 та 14–16 років. Під час дослідження та аналізу клінічних факторів були відібрані найбільш значні для прогнозування рецидивного перебігу ХГД: 25 показників в групі дітей 8–10 років, 32 показники в групі дітей 11–13 і 33 показники в групі дітей 14–16 років.

Як видно з даних табл. 1–3, більшість отриманих показників цінності клінічної інформації узгоджуються з даними літератури та мають свою кількісну характеристику і прогностичну вагу для аналізу перебігу захворювання. Водночас відзначимо прогностичну значущість факторів, що мало згадувалися в доступних нам виданнях, — це показники порушення мікробіоценозу, мікроциркуляції, колагенуотворення, клітинного відновлення епітеліоцитів.

Прогноз визначали сумою балів, що характеризують прогностичну цінність виявлених симптомів. Відповідно до розподілу пацієнтів за сумою балів визначали залежність між останньою та можливістю виникнення рецидиву

Таблиця 3

Прогностична значущість факторів, що визначають перебіг ХГД у дітей віком від 14 до 16 років

№ з/п	Фактор	Значущість, бали
1	Порушення в режимі і якості харчування	6,9
2	Високий інфекційний анамнез	7,9
3	Шкідливі звички	7,6
4	Обтяжена спадковість за захворюваннями органів травлення	3,1
5	Метеоризм	3,8
6	Відрижка	2,2
7	Нудота	7,9
8	Ниючий абдомінальний біль	7,9
9	Дисфункція жовчного міхура за гіпокінетичним типом	8,6
10	Еритематозна гастродуоденопатія	4,8
12	Ерозивна дуоденопатія	4,2
13	Ерозивна гастропатія	3,7
14	Катаральний езофагіт	1,0
15	Гастроєзофагеальний рефлюкс	3,2
16	Дуоденогастральний рефлюкс	4,2
17	Нормоацидність шлункового соку	6,0
18	Гіпоацидність шлункового соку	5,0
19	Хронічний неатрофічний гастродуоденіт	4,1
20	Хронічний атрофічний гастрит	2,8
21	Хронічний атрофічний дуоденіт	3,8
22	Виразний ступінь запалення СОШ	2,8
23	Помірний ступінь запалення СОШ	2,9
24	Контамінація <i>H. pylori</i>	1,1
25	Обсміненія СОШ умовно-патогенною флорою	1,5
26	Знижена контамінація СОШ лактобактеріями	4,4
27	Нейтрофільна інфільтрація СОШ	4,6
28	Фіброз строми СОШ	7,9
29	Дистрофічні зміни залоз СОШ і СО ДПК	3,3
28	Зростання кількості гастринвмісних клітин	2,8
29	Переважає апоптозу над проліферацією	3,3
30	Помірна експресія NF – κB	4,5
31	Помірна експресія TGFβ3	3,8
32	Слабка експресія колагену	4,1
33	Помірна експресія VEGFR – 1	3,5

ХГД. Наведений зв'язок добре математично апроксимується. Для знаходження відповідного виразу використовували метод найменших квадратів. Рівняння визначали у вигляді: $y = 1 - k(x + 20)^2$, де y – значення можливості несприятливого результату стаціонарного лікування, x – сума балів ризику, k – коефіцієнт, отриманий у процесі використання методу найменших квадратів.

Загальним законом, що відображає залежність несприятливих результатів лікування від суми факторів ризику, є логістичний закон. Графічна залежність можливості несприятливого перебігу ХГД у дітей від суми балів (ступеня ризику) показана на рис. 1.

Для практичної зручності передбачення виходів ХГД ми виділили чотири ступеня ризику виникнення реци-

диву: I ступінь – сума балів менше 19,0; II ступінь – 19,0–36,4 бала; III ступінь – 36,5–71,0 бал; IV ступінь – більше 71,0 бала. Аналіз показує, що при I–II ступенях ризику вірогідність виникнення рецидиву не перевищує 19,6% (при сумі балів 36,4), тоді як при III ступені ризику можливість несприятливого результату лікування становить вже 75,1%. Якщо в процесі спостереження за пацієнтами після встановлення діагнозу та кількісного оцінювання їх стану виявили I–II ступінь ризику рецидивного перебігу ХГД, рекомендуємо проведення базисної терапії з наступним контролем стану їх здоров'я через місяць. Констатація III ступеня ризику дає всі підстави для зміни принципів лікування. Нами рекомендований спеціальний комплекс, що включає призначення лактобактерій. Завершення даного етапу потребує, як і в попередньому випадку, повторного контролю стану здоров'я через місяць. Нарешті виявлення IV ступеня ризику обумовлює використання третього типу запропонованого нами лікування, спрямованого на зменшення запалення у СОШ та СО ДПК, поліпшення процесів репарації, покращання мікроциркуляторних порушень СОШ. Процедури прийняття рішень (тобто зміна напрямків лікування) залежно від ступеня ризику повторюються через місяць та через рік.

Наведемо клінічне спостереження. Хвора В., 15 років. Скарги при поступленні на голодний, ниючий біль в епігастральній та пілородуоденальній ділянках, відрижку кислим, печію, нудоту, зниження апетиту, метеоризм, закрепи, слабкість, швидку втомлюваність. Анамнез виявив трирічну давність захворювання, п'яти-

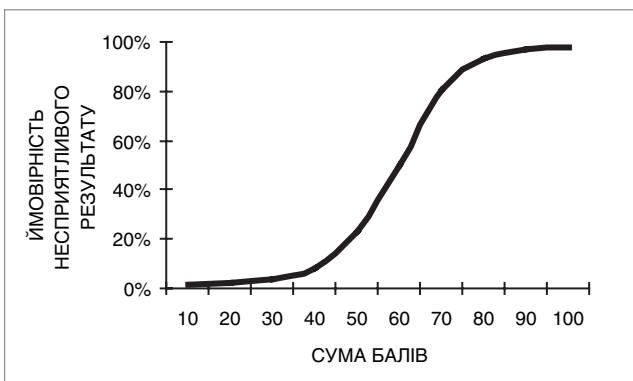


Рис.1. Теоретична залежність ймовірності несприятливих результатів лікування від суми факторів ризику

BioGaia®

пробиотик с клинически доказанной эффективностью и безопасностью

Клинические исследования проводились в Италии, Швеции, Польше и других странах Евросоюза, а также в Израиле, США, Японии и Украине.



БиоГая капли – 5 капель живых *L. reuteri* в день для восстановления микрофлоры желудочно-кишечного тракта и иммунного здоровья с **первых дней жизни**, в т. ч. у детей с коликами.

Прием: 5–10 капель в день.



БиоГая таблетки с приятным вкусом лимона, клубники – дополнительный источник жизнеспособных бактерий *L. reuteri* для нормализации баланса микрофлоры желудочно-кишечного тракта для взрослых и детей от 3-х лет.

Прием: 1–2 таблетки в день (желательно разжевать).



БиоГая ОРС – комбинация пробиотика (*L. reuteri*), цинка и солей для восполнения потерь жидкости и электролитов, борьбы с интоксикацией при диарее, рвоте, ацетонемическом синдроме, с **нейтральным вкусом**, для взрослых и детей от 4-х месяцев.

Прием: растворить 1 пакетик в 250 мл охлажденной кипяченой или бутилированной воды. Пить раствор часто, дробно и небольшими порциями.



БиоГая Продентис пастилки – запатентованная комбинация 2-х штаммов *L. reuteri Protectis* и *L. reuteri Prodentis* для восстановления здоровой микрофлоры ротовой полости. С целью профилактики и в комплексном лечении заболеваний ротоглотки для взрослых и детей от 3-х лет.

Прием: 1–2 пастилки для рассасывания в день.



разове стаціонарне лікування у гастроентерологічних відділеннях з приводу загострення ХГД, обтяжений спадковий (за гастропатологією) анамнез, нерациональне харчування, тютюнопаління з 13 років. Об'єктивно: вага — 52,0 кг, зріст — 164 см; шкіра бліда, помірно волога, чиста, «синці» під очима. Лімфовузли не збільшені. Слизова ротоглотки чиста, рожева. Над легеньми аускультативно — везикулярне дихання, ЧД — 19/хв, АТ — 90/60 мм рт. ст., Ps — 85 уд/хв. Тони серця звучні, ритмічні. Язик обкладений білим нашаруванням при корені. Живіт нормальних розмірів та конфігурації, при пальпації м'який, болючий в епігастральній та пілородуоденальній ділянках. Печінка біля краю реберної дуги. Селезінка не збільшена. Випорожнення через день.

Дані лабораторно-інструментальних методів дослідження: при проведенні лабораторних досліджень істотних змін не виявлено. ФЕГДС: еритематозна гастродуоденопатія, ДГР. Інтрагастральна рН-метрія: гіпоацидність, кислотонейтралізуюча функція декомпенсована. УЗД: дисфункція жовчного міхура. Гістологічне дослідження біоптату слизової оболонки фундального і антрального відділів шлунка та СОДПК: поверхневий неатрофічний гастрит, виразний ступінь запалення, поверхневий неатрофічний дуоденіт, II ступінь активності, нейтрофільна інфільтрація СОШ, фіброз стромы СОШ. Під час імуногістохімічного обстеження відмічали на фоні помірного підвищення експресії PCNA 2,7% значне підвищення проапоптозного показника Вах (понад 50% позитивно пофарбованих клітин) і зниження експресії антиапоптозного показника Bcl-2 (менше 10% позитивно пофарбованих клітин). При імуногістохімічному дослідженні біоптатів шлунка та ДПК були виявлені порушення ангиогенезу (експресія з моноклональними антитілами до VEGFR-1 становила два бали), порушення колагенотворення (експресія з поліклональними антитілами до колагену IV типу становила один бал), порушення місцевої неспецифічної імунної відповіді (експресія з поліклональними антитілами до TGFβ3 і NF-κB — два бали). Інфекцію *Helicobacter pylori* за допомогою гістологічного і серологічного методів дослідження не встановлено. Бактеріологічне дослідження біоптату антрального відділу шлунка — обміненія СОШ умовно-патогенною мікрофлорою (УПМ), знижена контамінація СОШ лактобактеріями.

Клінічний діагноз: «Хронічний гастродуоденіт (поверхневий неатрофічний гастрит, виразний ступінь запалення, поверхневий неатрофічний дуоденіт, II ступінь активності) зі зниженою кислототвірною функцією шлунка, стадія загострення».

При зіставленні отриманих показників із картою прогнозування виникнення рецидивного загострення ХГД виявлені такі чинники ризику: порушення в режимі і якості харчування, шкідливі звички, обтяжена спадковість за захворюваннями органів травлення, метеоризм, нудота, ниючий біль в животі, еритематозна гастродуоденопатія, ДГР, дисфункція жовчного міхура, гіпоацидність шлункового соку, хронічний неатрофічний гастродуоденіт, виразний ступінь запалення СОШ, нейтрофільна інфільтрація СОШ, фіброз стромы СОШ, переважання апоптозу над проліферацією, помірна експресія NF-κB, помірна експресія TGFβ3, слабка експресія колагену, помірна експресія VEGFR-1, обміненія СОШ УПМ, знижена контамінація СОШ лактобактеріями.

Сума балів ризику виникнення рецидиву дорівнює 77,7 (IV ступінь ризику), ймовірність несприятливого результату лікування становить понад 0,950.

Призначено лікування: дієта стіл №5, дуспаталін 200 мг двічі на добу, панкреатин, дарсил, альтан. Больовий синдром та диспептичні явища зникли на 3-й день захворювання, явища метеоризму — на 4-й, нормалізація випорожнень відбулася до кінця першого тижня лікування. Пальпаторна болючість в епігастральній ділянці зникла на 4-й день лікування.

Через 1 місяць після лікування дитина надходить в стаціонар зі скаргами на біль в животі, нудоту, закрепи. При ФЕГДС-дослідженні були діагностовані ерозивні зміни СО ДПК та еритематозна гастропатія. При проведенні інтрагастральної рН-метрії реєстрували знижену кислототвірну функцію шлунка на фоні декомпенсованої кислотонейтралізуючої функції шлунка. Гістологічне дослідження біоптату СО фундального і антрального відділів шлунка та СО ДПК: поверхневий неатрофічний гастрит, виразний ступінь активності запалення СОШ, поверхневий неатрофічний дуоденіт, III ступінь активності. Імуногістохімічні показники залишалися без змін. Результат стаціонарного лікування був розцінений як несприятливий. Основними причинами несприятливого перебігу у пацієнтки є, на наш погляд, пізні звернення в клініку, а також помилки на етапі лікування в стаціонарі, а саме своєчасно не розпочата цитогастропротекторна терапія, не проведена корекція мікроциркуляторних і мікробіологічних порушень. На подальшому етапі спостереження хворій В., 15 років, призначали розроблений нами алгоритм протирецидивного лікування ХГД. До комплексу протирецидивного лікування ми включили *L. reuteri* (препарат «Біо Гая») по 10 крапель один раз на день, завдяки його імунорегулюючій спрямованості, антагоністичній дії по відношенню до УПМ і, як наслідок, зменшення запальних змін СОШ та СО ДПК. У зв'язку зі збереженням після проведеного лікування порушень мікроциркуляції СОШ призначили депротейнізований гемодериват із крові телят (препарат «Актовегін») 200 мг 2 рази на день. Для зменшення запальних змін СОШ та СО ДПК призначили поліненасичені жирні кислоти омега-3 (олія льону) по 1 ч. л. 3 рази на день. Поліненасичені жирні кислоти омега-3 є структурним компонентом біологічних мембран клітин, вони зменшують сигнали запалення через вплив на активність NF-κB, змінюючи мембранну структуру дволіпідної мембрани лейкоцитів. У зв'язку зі збереженням порушень колагенотворення ми призначили аскорбінову кислоту (30–60 мг на добу), яка стимулює синтез колагену за рахунок утворення лізінових зв'язків у структурі колагену. Протирецидивне лікування проводили тричі на рік, курсом один місяць.

Через рік після проведеного лікування дитина надходить в стаціонар зі скаргами на періодичний біль в животі ниючого характеру. Під час ФЕГДС у дівчини були відсутні ознаки запалення органів гастродуоденальної зони. При проведенні інтрагастральної рН-метрії реєстрували нормальну кислототвірну функцію шлунка на фоні декомпенсованої кислотонейтралізуючої функції шлунка. Гістологічне дослідження СОШ та СО ДПК: хронічний поверхневий неатрофічний гастрит, виразний ступінь активності, хронічний неатрофічний дуоденіт, I ступінь. Під час імуногістохімічного обстеження не було відмічено змін параметрів клітинного відновлення — зберігалася різниця між показниками проліферації та апоптозу у бік підвищення експресії проапоптозного показника Вах і зниження показника Bcl-2, зберігалася слабка експресія колагену IV, що свідчить про низьку якість регенераторних процесів і, як наслідок, подальшу хронізацію запального процесу.

Реакція з моноклональними антитілами до VEGFR-1 була відсутня у всіх обстежуваних дітей. Під впливом протирецидивної терапії нами було відмічено тенденцію до покращення показників регуляції запалення, а саме TGFβ3 і NF – κB.

Таким чином, розроблена нами протирецидивна терапія позитивно впливає на перебіг ХГД. Як свідчать наведені результати, загострення ХГД не супроводжувалося проявами диспептичного синдрому, і при ендоскопічному обстеженні не були діагностовані запальні зміни СОШ та СО ДПК. За даними інтрагастральної рН-метрії можна зробити висновок, що препарати протирецидивної терапії не сприяють порушенню кислотно-лужного балансу шлунка. Під впливом протирецидивної терапії нами не було відмічено покращення показників клітинного відновлення, що, можливо, сприяє подальшому несприятливому перебігу ХГД. На основі отриманих результатів дослідження експресії VEGFR-1 можна припустити, що тільки нормальний кровообіг забезпечує метаболічні і репаративні процеси в СОШ, сприяє відновленню мікросудин при пошкодженнях СОШ. Відмічений нами при гістологічному обстеженні виразний сту-

пінь запалення СОШ не є винятком, оскільки аналогічна ситуація спостерігалася й іншими авторами і, на наш погляд, свідчить про те, що для регресії запальних змін необхідний більш тривалий проміжок часу.

Наприкінці зазначимо, що порушення колагеноутворення є однією з основних причин рецидиву хронічного запального процесу, що обумовлює необхідність включення розробленої нами схеми протирецидивного лікування на етапі стаціонарного лікування ХГД і сприятиме зменшенню рецидивів запалення СОШ та СО ДПК.

Висновки

Запронована система бального прогнозування результатів лікування дітей з ХГД дозволяє ефективно виділити групи підвищеного ризику серед хворих, яким традиційні методи лікування не показані, зважаючи на ймовірність прогресування захворювання. Застосування прогнозування дозволяє об'єктивізувати оцінку стану хворих та індивідуалізувати вибір оптимального методу лікування дітей з ХГД на всіх її етапах, передусім у неспеціалізованих відділеннях, де немає достатнього досвіду лікування цієї категорії хворих.

ЛІТЕРАТУРА

- Амосов Н. М. Факторы риска протезирования митрального клапана / М. М. Амосов, Л. М. Сидоренко, О. П. Минцер // Грудная хирургия. — 1975. — № 3. — С. 9—16.
- Бельмер С. В. Гастроэнтерология детского возраста / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин, П. Л. Щербаков. — М. : ИД «Медпрактика», 2010. — 476 с.
- Денисов Н. Л. Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов / Н. Л. Денисов, В. Т. Ивашкин, Ю. В. Лобзин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 6. — С. 22—26.
- Корсунский А. А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей / А. А. Корсунский, П. Л. Щербаков, В. А. Исаков. — М. : Медпрактика, 2002. — С. 168.
- Майданник В. Г. Заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у детей : [монография] / В. Г. Майданник, В. В. Корнейчук, Н. В. Хайтович. — К. : ВБ «Аванпост-Прим», 2008. — 432 с.
- Новикова В. П. Особенности хронического гастрита в разном возрасте / В. П. Новикова // Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга. — 2009. — № 2. — С. 53—61.
- Страшок Л. А. Сучасні погляди на механізми формування деструктивних та запальних уражень шлунку та дванадцятипалої кишки у підлітків : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. А. Страшок. — Х., 2008. — С. 42.
- Тяжка О. В. Хронічний гастродуоденіт у дітей: особливості морфогенезу / О. В. Тяжка, В. І. Боброва, А. О. Кошова // ПАГ. — 2011. — № 5. — С. 17—20.
- Шкатова Е. Ю. Механизмы формирования торпидного течения гастродуоденальных язв. Разработка многофакторного прогнозирования и патогенетического лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. Ю. Шкатова. — М., 2007. — С. 47.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ

В.И. Боброва, Ю.И. Воробийенко, С.С. Воронина, Т.В. Рубан

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев
Детская клиническая больница №9, г. Киев

Резюме. В статье приведены основные клинические признаки хронического гастродуоденита, которые имеют прогностическую ценность для анализа течения заболевания. Предложенная система балльного прогнозирования результатов лечения детей с хроническим гастродуоденитом позволяет индивидуализировать выбор оптимального метода лечения детей с данной патологией.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, факторы риска, прогнозирование, дети.

THE PROGNOSIS OF THE RECURRENT COURSE OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN

V.I. Bobrova, J.I. Vorobienko, S.S. Voronina, T.V. Ruban

National Medical University of O.O. Bogomolets, Kiev
Pediatric Clinical Hospital №9, Kyiv

Summary. The article presents main clinical signs of chronic gastroduodenitis that are valuable for the analysis of the disease. The proposed grade system that shows outcomes of chronic gastroduodenitis in children, allows us to personalize the choice of optimal treatment for children with certain pathology.

Keywords: chronic gastroduodenitis, risk factors, prognosis, children.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ГІПОФІЗАРНО-ГОНАДНОЇ СИСТЕМИ У ПІДЛІТКІВ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ РОЗЛАДАМИ СИСТЕМИ ТРАВЛЕННЯ НА ТЛІ ВЕГЕТАТИВНИХ ДИСФУНКЦІЙ

Г.П. Мосієнко

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

Мета: визначити роль гонадотропних гормонів у генезі вегетативних розладів у підлітків з функціональними захворюваннями системи травлення.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилося 164 особи, юнаків було 76 (46,3%), дівчат — 88 (53,7%). Базовий вегетативний тонус вивчався за допомогою таблиць та анкет. Функціональний стан вегетативної нервової системи оцінювали за допомогою аналізу варіабельності ритму серця методом кардіоінтервалографії. Вегетативне забезпечення (адекватність вегетативного забезпечення поведінки) визначалося за допомогою ортокліностатичної проби. Функціональний стан гіпофізарно-гонадної системи оцінювався за даними сомато-статевого розвитку, рівнем гонадотропнів (фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів) та функцією периферичних гонад.

Результати. За результатами дослідження гастроєзофагеальний рефлюкс діагностовано у 54 (32,9%) хворих, функціональну диспепсію — у 58 (35,4%), дисфункцію жовчного міхура — у 52 (31,7%). У всіх обстежених виявлено наявність вегетативних дисфункцій. Функціональні захворювання травної системи на тлі вегетативних дисфункцій супроводжувалися розладами функції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи, що проявлялося перш за все зрушенням концентрації гонадотропних гормонів у плазмі крові.

Висновки. Гіпофізарно-гонадна система бере активну участь у системі нейроендокринної регуляції. При різних клінічних формах функціональних уражень органів травлення у підлітків виявлена однотипна векторність зрушень гормонального статусу, що вказує на домінуючу роль нейроендокринних механізмів у патогенезі цих захворювань.

Ключові слова: підлітки, функціональні розлади системи травлення, вегетативні дисфункції, гіпофізарно-гонадна система.

Вступ

У підлітковому віці гонадотропіни та гормони статевих залоз, діючи на структури ЦНС, відіграють дуже важливу роль у формуванні статевої поведінки та забезпечують цілісність вегетативного гомеостазу [2,5].

Гіпофізарно-гонадна система набуває особливого значення у формуванні сомато-статевого розвитку у підлітковому віці, тобто у віці, коли формуються функціональні розлади органів і систем, у тому числі травної системи [1,3]. Часто у підлітків формується синдром пубертатного періоду. Суть цього стану визначається гормонально-обмінними порушеннями, які обумовлені переважно підвищенням секреції АКТГ, гормонів кори наднирників, а також порушенням секреції гонадотропнів [4].

Ефекти дії гонадотропнів залежать один від одного та відбуваються синхронно [6] Лютеїнізуючий гормон (ЛГ) активує синтез прогестерону, простагландинів, через які бере участь у стимуляції овуляції та утворенні жовтого тіла в яєчниках. Крім того, ЛГ стимулює вироблення стероїдних гормонів.

Гонадотропні гормони мають схожі структури (α - та β -субодиниці) [4]. Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) і ЛГ мають ідентичну структуру. Специфічна особливість кожного з гормонів визначається β -субодиницею. ФСГ та ЛГ продукуються базофільними клітинами, причому синтез обох гормонів здійснюється в одній і тій самій клітині. Синтез і секреція ФСГ та ЛГ знаходяться під контролем гонадоліберину, статевих гормонів та інгібіну.

Мета дослідження: визначити роль гонадотропних гормонів у генезі вегетативних розладів у підлітків з функціональними захворюваннями системи травлення.

Матеріал і методи дослідження

Базовий вегетативний тонус вивчався за допомогою таблиць та анкет (А.М. Вейн, 2000; Е.Л. Мачерет и соавт., 2000). Останні містять суб'єктивні дані, анамнез, особливості психоемоційного статусу, об'єктивні дані та результати

додаткового обстеження. Об'єктивним кількісним неінвазивним методом оцінки функціонального стану вегетативної нервової системи є аналіз варіабельності ритму серця методом кардіоінтервалографії. Вегетативне забезпечення (адекватність вегетативного забезпечення поведінки) визначалося за допомогою проб положення — перехід з горизонтального положення у вертикальне і навпаки (орто-кліностатична проба).

Стан гіпофізарно-гонадної системи при функціональних захворюваннях органів травної системи досліджено у 164 хворих, з них юнаків було 76 (46,3%), дівчат — 88 (53,7%). Юнаків у віці 15 років було 48 (63,2%), віком 16 років — 19 (25,0%) і 17–18 років — 9 (11,8%). За віком дівчата поділялись наступним чином: у віці 15 років було 52 (59,1%), 16 років — 26 (29,5%) і 17–18 років — 10 (11,4%) осіб.

Гастроєзофагеальний рефлюкс (ГР) діагностовано у 54 (32,9%) хворих, функціональну диспепсію (ФД) — у 58 (35,4%) і дисфункцію жовчного міхура (ДЖМ) — у 52 (31,7%).

Сомато-статевий розвиток оцінювали під час поглиблених медичних оглядів. За необхідності проводили УЗ-дослідження. В одній пробі крові визначалась концентрація фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого гормона (ЛГ), вільної фракції тестостерону у юнаків, естрадіолу і прогестерону у дівчат. Забір крові для дослідження у дівчат здійснювався у другій половині циклу. Гормони визначалися в плазмі крові за допомогою імуноферментного методу з використанням комплексних наборів.

Пролактин у сироватці крові визначали моноклональним імуноферментним аналізом за допомогою набору «UBI» Mogivel™ Кат.№НР-201. UBI Mogivel пролактин-кількісний аналіз — це твердофазний імуносорбентний аналіз з ферментною міткою (ELISA). Лунки вкриті антипролактиновими антитілами. Зразки, стандарти і контрольні розчини інкубуються в лунках з ферментним кон'югатом, який є другим антипролактиновим антитілом. Він отриманий до іншої ланки молекули пролактину і

Таблиця

Концентрація фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у плазмі крові хворих з функціональними розладами органів травної системи на тлі вегетативних дисфункцій

Клінічна форма вегетативних дисфункцій	Стать	Концентрація гормонів	
		Фолікулостимулюючий гормон (мкОД/мл)	Лютеїнізуючий гормон (мкОД/мл)
Вегетовісцеральна дисфункція (n=65)	хлопці	3,47±0,44	2,79±0,77
	дівчата	3,92±0,4	3,32±0,82
Нейроциркуляторна дисфункція (n=52)	хлопці	3,86±0,70	3,30±0,92
	дівчата	3,92±0,52	3,29±0,62
Вегетосудинна дисфункція (n=32)	хлопці	3,44±0,62	3,11±0,72
	дівчата	3,71±0,66	3,22±0,81
Пароксизмальна вегетативна недостатність (n=15)	хлопці	3,92±0,60	3,11±0,68
	дівчата	3,96±0,59	3,38±0,59
Група порівняння (n=30)	хлопці	3,44±0,33	3,43±0,32
	дівчата	3,48±0,31	3,46±0,28

хімічно кон'югований з пероксидазою хрину. Ферментний кон'югат, що не приєднався, вимивається водою, а кількість зв'язаної пероксидази пропорційна концентрації пролактину, який міститься в зразках, стандартному і контрольному розчинах. Після додавання субстрату і хромогену інтенсивність утвореного кольору пропорційна концентрації пролактину в зразках, стандартному і контрольному розчинах. Концентрація пролактину зразків і контрольних розчинів визначається за стандартною кривою.

Нормальний рівень пролактину плазми становить 1–25 нг/мл у жінок і 1–20 нг/мл у чоловіків.

Функціональний стан гіпофізарно-гонадної системи оцінювався за даними сомато-статевого розвитку, рівнем гонадотропінів (фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів) та функцією периферичних гонад.

Лютеїнізуючий гормон (ЛГ) у плазмі крові визначався за допомогою комплексу DSL-10-4600. ЛГ синтезується гонадотропами аденогіпофізу. Його секреція стимулюється декапептидом — гонадотропін-релізінг-гормоном. Останній декретується порційно, що й обумовлює епізодичну секрецію ЛГ і ФСГ. Регуляція вивільнення ЛГ із аденогіпофізу відбувається за рахунок прямого і зворотного зв'язку естрогенів і прогестерону.

Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) в плазмі крові визначався імуносорбентним методом за допомогою комплексу SDL-10-4700.

Продукція та секреція ЛГ і ФСГ регулюється гонадотропін-релізінг-гормоном гіпоталамуса. Продукція та секреція ФСГ регулюється балансом зворотного зв'язку ендокринної системи.

Вільний тестостерон (вТ) визначався в плазмі крові імуноферментним методом за допомогою комплексу DSL-10-49100 ACTIVE. Сутність методу полягає у наявності конкуренції між неміченим антигеном і ензимміченим антигеном та визначенні кількості зв'язків з антигеном. Кількість ензиммічених антигенів, які зв'язані з антитілами, зворотно пропорційна концентрації неміченого, що досліджується. Немічений матеріал виділяється зливанням і вимиванням гнізд. Виміряна абсорбція зворотно пропорційна концентрації тестостерону, який міститься в плазмі.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічне обстеження та анкетування підлітків з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, функціональною диспепсією та дискінезією жовчного міхура за анкетами А.М. Вейна (1998) дозволило виявити наявність вегетативних дисфункцій у всіх обстежених.

Відповідно до класифікації вегетативних дисфункцій В.Г. Майданника і співавт. (1998), вегетовісцеральна дисфункція (ВВД) діагностована у 177 (49,2%) із 360 хворих,

нейроциркуляторна (НЦД) — у 73 (20,9%), вегетосудинна (ВСД) — у 69 (16,3%) і пароксизмальна вегетативна недостатність (ПВН) — у 41 (13,6%) хворого.

Заслугує уваги аналіз концентрації фолікулостимулюючого гормона залежно від клінічної форми вегетативних дисфункцій, на тлі яких перебігали функціональні розлади травного каналу (табл.). Так, на тлі вегетовісцеральної дисфункції відхилення показника фолікулотропіну від норми мало місце у 6 (9,2%) із 65 хворих, з них у 4 (66,7%) хворих спостерігалось збільшення концентрації гормону, а у 2 (33,3%) — зниження. Середня концентрація гормону у хворих з вегетовісцеральною дисфункцією становила 3,47±0,44 мкОД/мл (p>0,05) у юнаків та 3,92±0,40 мкОД/мл (p>0,05) у дівчат.

При нейроциркуляторній дисфункції порушення рівня фолікулотропіну виявлено у 7 (13,5%) із 52 хворих. Підвищення спостерігалось у 5 (71,4%) із 7 хворих і зниження — у 2 (28,6%). Середня концентрація гормона в плазмі крові мала тенденцію до збільшення, як у юнаків (3,86±0,70 мкОД/мл, p>0,05), так і у дівчат (3,92±0,40 мкОД/мл, p>0,05).

Вегетосудинна дисфункція супроводжувалась порушенням вмісту гормона в плазмі крові у 2 (6,3%) із 32 хворих. У двох хворих рівень гормону перевищував нормальні показники. Середня концентрація фолікулостимулюючого гормона мала тенденцію до збільшення у дівчат (3,71±0,66 мкОД/мл, p>0,05) і не відрізнялась від нормальних величин у юнаків.

Пароксизмальна вегетативна недостатність супроводжувалась чіткою тенденцією до зростання рівня фолікулостимулюючого гормона в плазмі крові (p>0,05).

Аналіз середнього рівня гормона залежно від ступеня тяжкості вегетативних розладів (число балів) виявив наступне: у хворих з кількістю балів від 26 до 35 середня концентрація фолікулотропіну становила 3,51±0,6 мкОД/мл, а у хворих з сумою балів більше 45 — 4,05±0,4 мкОД/мл (p>0,05).

Кореляційний аналіз показників концентрації фолікулостимулюючого гормона і ступеня тяжкості вегетативних проявів (число балів) виявив пряму кореляційну залежність слабкої сили (r_{xy}=0,37, p>0,05).

Середній рівень тестостерону у хворих юнаків на тлі вегетовісцеральної дисфункції становив 68,31±2,10 пг/мл при нормі (p>0,05), на тлі нейроциркуляторної дисфункції — 59,3±2,31 пг/мл (p>0,05), при вегетосудинній — 66,82±2,07 пг/мл (p>0,05) і у хворих з пароксизмальною вегетативною недостатністю — 59,13±2,11 пг/мл (p>0,05).

У хворих з легкими проявами вегетативних дисфункцій (26–35 балів) середній рівень вільної фракції тестостерону не відрізнявся від такого у практично здорових

юнаків (58,01±2,32 пг/мл і 57,44±2,86 пг/мл відповідно). Однак при значних вегетативних розладах рівень гормона був вірогідно високим (69,30±2,05 пг/мл, $p>0,05$). Відмічена також пряма кореляційна залежність між рівнем тестостерону в плазмі крові та ступенем тяжкості вегетативних порушень (бали) ($r_{xy}=0,37$, $p>0,05$).

Отже, у хворих з функціональними розладами травного каналу на тлі вегетативних дисфункцій спостерігався широкий діапазон індивідуальних коливань концентрації вільної фракції тестостерону в плазмі крові. Особливо це стосувалось підлітків 15 років. Не виключене інгібує значення тестостерону на серотонін-нейротрансмітер вегетативних процесів.

Суттєвої відмінності рівня прогестерону не виявлено також у хворих функціональними розладами органів травної системи на тлі різних вегетативних дисфункцій. Так, на тлі вегетовісцеральної дисфункції середній рівень прогестерону становив 7,82±1,32 мкОД/мл ($p>0,05$), при нейродиркуляторній — 7,15±1,76 мкОД/мл ($p>0,05$), вегетосудинній — 7,72±1,41 мкОД/мл ($p>0,05$). Тенденція до підвищення концентрації прогестерону виявлена при тяжких проявах вегетативних порушень (>45 балів) — 8,48±1,12 мкОД/мл ($p>0,05$).

Висновки

Функціональні захворювання травної системи на тлі вегетативних дисфункцій супроводжуються розладами функції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи, що проявляється перш за все зрушенням концентрації гонадотропних гормонів у плазмі крові. Характер змін концентрації фолікулоstimулюючого гормону у хворих з різними клінічними формами вегетативних дисфункцій був однотипним і мав тенденцію до збільшення його в плазмі крові, що свідчить про порушення центральних механізмів нейровегетативної регуляції шлунково-кишкового тракту.

У 15-річних юнаків відмічено широкий діапазон коливань рівня тестостерону в крові, що, на нашу думку, обумовлено недостатньою сформованістю гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи у цьому віці, а також порушенням нейроендокринного гомеостазу.

Концентрація прогестерону в плазмі крові у підлітків з функціональними розладами системи травлення і має пряму залежність від ступеня вегетативних порушень.

Свідченням участі гіпофізарно-гонадної системи у генезі вегетативних дисфункцій і функціональних розладів травного каналу є вірогідне підвищення рівня гормонів при значних проявах вегетативних розладів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бельмер С. В. Гастроэнтерология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин. — М., 2003. — 359 с.
2. Федоров Г. Н. Гормональные показатели у подростков / Г. Н. Федоров // Педиатрия. — 2004. — № 4. — С. 87—90.
3. Майданник В. Г. Римські критерії III (2006) діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей / В. Г. Майданник // ПАГ. — 2007. — № 3. — С. 5—13.
4. Физиология человека : в 2 т. / под ред. В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько. — М. : Медицина, 2000. — 326 с.
5. Филимонов Р. М. Подростковая гастроэнтерология / Р. М. Филимонов. — М. : МИА, 2008. — 572 с.
6. Хелинский А. М. Эпифиз / А. М. Хелинский. — М., 1969. — 81 с.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ НА ФОНЕ ВЕГЕТАТИВНЫХ ДИСФУНКЦИЙ

А.П. Мосиенко

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

Цель: определить роль гонадотропных гормонов в генезе вегетативных расстройств у подростков с функциональными заболеваниями пищеварительной системы.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 164 человека, юношей было 76 (46,3%), девушек — 88 (53,7%). Базисный вегетативный тонус изучался при помощи таблиц и анкет. Функциональное состояние вегетативной нервной системы оценивали при помощи анализа вариабельности ритма сердца методом кардиоинтервалографии. Вегетативное обеспечение (адекватность вегетативного обеспечения поведения) определялось при помощи ортоклиностаической пробы. Функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы оценивалось по данным сомато-полового развития, уровню гонадотропинов (фолликулоstimулирующего и лютеинизирующего гормонов) и функции периферических гонад.

Результаты. По результатам исследования гастроэзофагеальный рефлюкс диагностирован у 54 (32,9%) больных, функциональная диспепсия — у 58 (35,4%), дисфункция желчного пузыря — у 52 (31,7%). У всех обследованных установлено наличие вегетативных дисфункций. Функциональные заболевания пищеварительной системы на фоне вегетативных дисфункций сопровождалась расстройствами функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, что проявлялось, прежде всего, смещением концентрации гонадотропных гормонов в плазме крови.

Выводы. Гипофизарно-гонадная система принимает активное участие в системе нейроэндокринной регуляции. При разных клинических формах функциональных поражений органов пищеварения у подростков выявлена однотипная векторность изменений гормонального статуса, что указывает на доминирующую роль нейроэндокринных механизмов в патогенезе этих заболеваний.

Ключевые слова: подростки, функциональные заболевания системы пищеварения, вегетативные дисфункции, гипофизарно-гонадная система.

THE FEATURES OF PITUITARY-GONADAL SYSTEM CHANGES IN ADOLESCENTS WITH FUNCTIONAL DISEASES OF DIGESTIVE SYSTEM IN THE SETTING OF AUTONOMIC DYSFUNCTION

A.P. Mosienko

State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kiev

Objective: To determine the role of gonadotropins in the genesis of autonomic disorders in adolescents with functional diseases of digestive system.

Patients and methods. A total of 164 persons, 76 boys (46.3%) and 88 girls (53.7%) were under observation. The baseline autonomic tone has been studied with the use of tables and forms. The functional state of the autonomic nervous system was assessed by analysis of heart rate variability by the method of cardiointervalography. Vegetative support (ensuring adequate vegetative behavior) was determined by ortoclinostatic sample. The functional state of the pituitary-gonadal system was evaluated according to the somatic-sexual development, the level of gonadotropins (FSH and luteinizing hormones) and peripheral function of the gonads.

Results. According to the study the gastroesophageal reflux disease was diagnosed in 54 (32.9%) patients, functional dyspepsia — in 58 (35.4%), gallbladder dysfunction — in 52 (31.7%). All of the surveyed revealed the presence of autonomic dysfunctions. Functional disorders of the digestive system against autonomic dysfunction were accompanied by disorders of the hypothalamic-pituitary-gonadal system that is manifested primarily by the changes of gonadotropin-releasing hormone concentrations in blood plasma.

Conclusions. Pituitary-gonadal system is actively involved in the system of neuroendocrine regulation. During the different clinical forms of functional lesions of the digestive system in adolescents revealed the single-type of vector changes in hormonal status that is shown the dominant role of neuroendocrine mechanisms in the pathogenesis of these diseases.

Key words: adolescents, functional diseases of the digestive system, autonomic dysfunctions, pituitary-gonadal system.

ПРІОРИТЕТИ ПРИЗНАЧЕННЯ НІТРОФУРАНОВИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГАСТРОДУОДЕНІТУ У ДІТЕЙ

В.І. Боброва

НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Показано роль інфікування Helicobacter pylori та умовно-патогенної мікрофлори у розвитку хронічного гастродуоденіту у дітей. Наголошується на необхідності раціонального вибору засобів ерадикаційної терапії. Застосування нітрофуранових препаратів («Макміор») у схемах антигелікобактерної терапії дозволяє значно підвищити ефективність лікування гелікобактеріозу і суттєво знизити його токсичність.

Ключові слова: хронічний гастродуоденіт, Helicobacter pylori, умовно-патогенна мікрофлора, антигелікобактерна терапія, нітрофуранові препарати.

За даними Державного комітету статистики України, станом на 1.01.2012 р. в Україні серед дітей 0–17 років поширеність захворювань органів травлення становила 146,73 на 1000 дітей, що на другому місці після захворювань органів дихання. У структурі гастроентерологічної патології у дітей переважає хронічний гастродуоденіт (ХГД), поширеність його становить 31,09% в Україні і 42,43 % в м. Києві. Незважаючи на велику увагу дослідників до вивчення етіології і патогенезу, розвитку хронічного запального процесу слизової оболонки шлунка (СОШ) та слизової оболонки дванадцятипалої кишки (СО ДПК), удосконалення діагностики і лікувальних схем, на сьогодні відсутня тенденція до зниження поширеності ХГД серед дітей [2,3,14].

Однією із центральних проблем дитячої гастроентерології є вивчення механізмів хронізації патологічного процесу, а також факторів, що впливають на рецидивний характер ХГД. Серед ушкоджуючих факторів головна роль надавалася кислотно-пептичній дії шлункового соку та інвазії *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Однак клініко-епідеміологічні дослідження останніх років і результати власних досліджень показали, що патогенетична значущість *H. pylori* не є однозначною [4,6]. Нами було проведено гістологічне і бактеріологічне дослідження 228 біоптатів СОШ у дітей при ХГД. Гістологічним методом інфекція *H. pylori* була діагностована у 32,1% дітей. При бактеріологічному дослідженні біоптату СО антрального відділу шлунка у більшості дітей було виявлено заселення СОШ умовно-патогенною мікрофлорою (УПМ). Отримані дані свідчили про різноманітність УМП, що складає мікробіоценоз шлунка у дітей при ХГД: гриби роду Кандида, стафілококи, стрептококи, ентеробактерії, клесбієли, кишкова паличка. Результати дослідження вказують на те, що шлунок не є стерильним, а високий відсоток мікробного заселення СОШ необхідно розглядати як один з факторів розвитку запального процесу, і лікування повинно бути спрямоване не тільки на ерадикацію *H. pylori*, але й на корекцію дисбіотичних порушень шлунка.

В основі рекомендацій Маастрихтського консенсусу (МК) по ерадикації *H. pylori* лежать відомий постулат D. Graham: «гарний *H. pylori* — мертвий *H. pylori*» і цільова настанова «виявляти й знищувати» (test and treat strategy). Тактика, реалізована укладачами МК протягом останніх років, полягає у безперервній ескалації кількості антибактеріальних препаратів, збільшенні їх дози, кратності прийому й тривалості курсу лікування [8,21,22,25,29]. Виникає парадокс: найчастіше набагато важчі і навіть життєво небезпечні стани лікують меншою кількістю антибактеріальних препа-

ратів, ніж *H. pylori*. Сьогодні навіть гострі кишкові інфекції легкого, а іноді й середнього ступеня тяжкості інфекційно-сти пропонують лікувати без антибіотиків [7,17].

В останньому перегляді рекомендацій МК дозволяється починати ерадикацію *H. pylori* відразу із квадротерапії й продовжувати курс до 10–14 днів. На наш погляд та з огляду на сучасні наукові дані, не виправдане розширення показань до ерадикаційної терапії, низький рівень ефективної ерадикації, сприяють селекції та поширенню резистентних до антибактеріальної терапії цитотоксичних штамів *H. pylori* [10,13,15,30].

Поява резистентних штамів у дітей може бути обумовлена декількома причинами. Насамперед це сімейний фактор. Враховуючи, що основним шляхом інфікування гелікобактерною інфекцією є орально-оральний, діти можуть отримати штами, вже резистентні до антибіотиків, від батьків. Другою причиною появи резистентних штамів є порушення режиму лікування. Сучасні схеми лікування нетривалі, і лікарські препарати призначаються, як правило, двічі на день. Тому при порушенні режиму прийому ліків ефективність лікування знижується, як мінімум, на 14,3%, і з'являються передумови для утворення нових штамів-мутантів, резистентних до терапії. С іншого боку, подовження строків лікування може також сприяти появі резистентних штамів. Одним з основних факторів появи резистентних штамів є необґрунтоване призначення антибіотиків при лікуванні інших захворювань у дітей. Тривожним фактом є те, що лікування захворювань органів гастродуоденальної зони у дітей не відрізняється від терапії дорослих. А саме в педіатричній гастроентерології необхідно враховувати анатомо-фізіологічні особливості секреторної, ферментативної та імунної функції шлунка і ДПК [5,11,24].

За даними літератури, розвиток резистентності *H. pylori* до антибіотиків пов'язаний з мутаціями різних генів [9,23]. Так, резистентність до кларитроміцину пов'язана зі зміною конфігурації рибосом внаслідок мутації в домені V 23S rРНК [18,28]. Низька чутливість до амоксициліну можлива внаслідок мутацій *pbp1*-гена, що визначає здатність білків *H. pylori* зв'язувати пеніциліни [13,16]. На щастя, остання спостерігається вкрай рідко, тому мікроб зберігає майже 100% чутливість до амоксициліну.

У 1999–2002 рр. у Європі було проведено проспективне мультицентрове дослідження, що включало 16 педіатричних центрів в 14 країнах [28,31]. Досліджувалася як первинна (до лікування), так і вторинна (при невдалому лікуванні) резистентність. Первинна резистентність до кларитроміцину була виявлена у 20% дітей, вторинна — у 42%. Первинна резистентність до кларитроміцину була вірогідно вищою у дітей

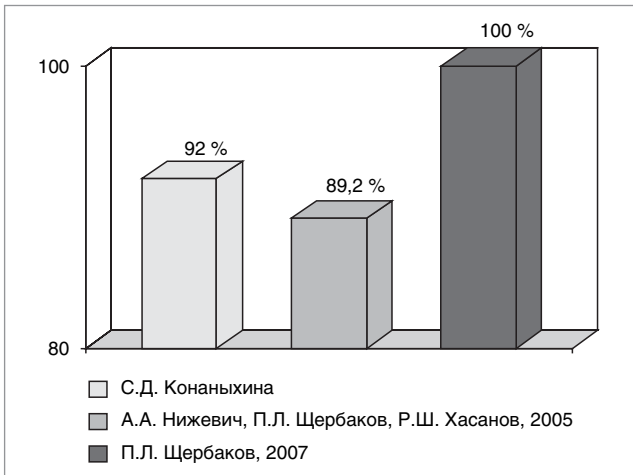


Рис.1. Ефективність препарату «Макмірор» в різних ерадикаційних схемах

до 6 років, ніж у підлітків, старших 12 років. Ці розходження пояснюються більш частим призначенням макролідів для лікування позашлункових (переважно респіраторних) захворювань у дітей раннього віку. У Росії первинна резистентність *H. pylori* до кларитроміцину становить 28% [26]. В Україні, за даними Л.Б. Бардах (2008), первинна резистентність *H. pylori* до кларитроміцину становить 22,6% [1].

Причина резистентності до метронідазолу дотепер остаточно не встановлена. Очевидно, найбільш важлива альтерація *gdxA*-гена, але може бути залучення *fxhA*-гена. Резистентність *H. pylori* до метронідазолу варіює від 20% до 80% [27]. Резистентність до метронідазолу в країнах СНД, у тому числі в Україні, перевищує 40%, що робить дуже проблематичним його використання у схемах ерадикації. Саме тому останнім часом метронідазол виключається зі схем лікування, а замість нього все ширше застосовується ніфуратель [19,20].

З огляду на зростання резистентності гелікобактерної інфекції до препаратів у схемах антигелікобактерної терапії, останніми роками відмічається підвищений інтерес до препарату «Макмірор» (ніфуратель) при проведенні ерадикаційної терапії і для зменшення контамінації СОШ УПМ у дітей з ХГД. У жовтні 2007 р. в межах Тринадцятого гастроентерологічного тижня у Москві відбувся симпозиум, присвячений вивченню застосування ерадикаційних схем на основі нітрофуранових препаратів у різних регіонах Росії. У провідних лікарнях Росії були проведені клінічні дослідження застосування препарату «Макмірор» при ерадикації *H. pylori* [12,20,27]. Ефективність застосування нітрофуранів при *H. pylori*-інфекції: С.Ю. Конаныхина (2005) «Де-нол»+Макмірор+амоксцилін — 92%; А.А. Нижевич, П.Л. Щербаков, Р.Ш. Хасанов (2005)

«Де-нол», омепразол, амоксицилін, Макмірор — 89,2%; П.Л. Щербаков (2007) «Де-нол», рабепразол, амоксицилін, Макмірор — 100%, що повністю відповідає міжнародним вимогам ефективності (рис.1).

У клінічних дослідженнях була відмічена висока ефективність і відсутність побічної дії препарату «Макмірор», зроблений акцент на масштабності та успішному клінічному досвіді його застосування при ерадикації гелікобактерної інфекції. Аналіз огляду літератури, пріоритетно представлений російськими вченими по раціональній оптимізації чинних протоколів ерадикаційної терапії *H. pylori* при гастродуоденальній патології, свідчить про можливість включення нового нітрофуранового препарату «Макмірор» (ніфуратель) не тільки в схеми раціональної фармакотерапії амебіази та лямбліозу, але і в схеми ерадикації *H. pylori*-інфекції, для санації УПМ при дисбіотичних порушеннях шлунка та кишечника.

Серед сучасних нітрофуранових препаратів «Макмірор» (ніфуратель), внаслідок низької токсичності порівняно з іншими похідними нітроїмідазолів, може широко застосовуватися у педіатричній практиці. Цей антимікробний препарат має місцеву антибактеріальну дію, яка, залежно від дози препарату, є або бактеріостатичною, або бактерицидною. За даними літератури, ніфуратель збільшує поглинальну спроможність ретикулоендотеліальної системи і посилює фагоцитоз, тобто має й імунomodulatory дію. Механізм порушення життєдіяльності мікроорганізмів під дією препарату «Макмірор» пов'язаний з порушенням клітинного дихання мікробною клітиною, що призводить до пригнічення росту і розмноження бактерій. Під дією цього препарату відбувається зниження синтезу ДНК у клітинах бактерій і активності деяких бактеріальних ферментів. У процесі трансформації препарату утворюються прометаболіти, які порушують клітини бактерій. При пероральному призначенні препарат практично не абсорбується з ШКТ, тому його антибактеріальні властивості проявляються виключно в ШКТ.

Таким чином, введення в практику нових антимікробних препаратів — єдиний шлях підвищення ефективності терапії і подолання проблеми резистентності патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Широке впровадження препарату «Макмірор» у клінічну практику дозволить модернізувати існуючі терапевтичні схеми лікування гелікобактеріозу, значно підвищити ефективність і суттєво знизити їх токсичність. На користь призначення препарату «Макмірор» (ніфуратель) свідчить і той факт, що він включений до протоколу лікування гелікобактерасоційованого ХГД у дітей, який був затверджений наказом МОЗ України №438 від 26.05.2010. Даний препарат повністю відповідає оптимальному рішенняю проблеми доцільності в рамках клінічної фармакології (ціна-ефект) і є новою медичною технологією в сучасній гастроентерології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бардах Л. Б. Хронічний гастрит з ерозіями: особливості перебігу та лікування / автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.10 / Л. Б. Бардах. — К., 2008. — 19 с.
2. Белоусов Ю. В. Функціональні та органічні захворювання шлунка та кишечника у дітей: механізми формування, критерії діагностики та принципи корекції / Ю. В. Белоусов // Матеріали наук.—практ. конф. з міжнар. уч. [«Педіатрична гастроентерологія і нутріціологія»], (Харків, 20—21 трав. 2010 р.). — Х., 2010. — С. 3—8.
3. Бельмер С. В. Гастроентерология детского возраста / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин, П. Л. Щербаков. — М.: ИД «Мед-практика», 2010. — 476 с.
4. Боброва В. І. Клінічні і морфо-функціональні особливості формування рецидивуючого перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей та її патогенетичне лікування : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.10 / В. І. Боброва. — К., 2012 р. — 40 с.
5. Гайтон А. К. Медицинская физиология / А. К. Гайтон; пер. с англ. В. И. Кобрина. — М.: Логосфера, 2008. — 1296 с.
6. Гончар Н. В. Взгляд на проблему хронического гастродуоденита у детей спустя 30 лет / Н. В. Гончар, М. И. Соколова // Матеріали наук.—практ. конф. з міжнар. уч. [«Педіатрична гастроентерологія і нутріціологія»], (Харків, 20—21 трав. 2010 р.). — Х., 2010. — С. 126—127.

МАКМИРОР

нифуратель, таб. 200 мг

Защита от инфекции без развития дисбиоза
и нагрузки на печень¹



- лямблиоз, амебиаз²
- эрадикация *Helicobacter pylori**²
- инфекции мочевыводящих путей**²



P.c.: UA/5045/01/01

Рекомендован приказом Министерства здравоохранения Украины
у детей с 6 лет¹

¹Конаньшина С. Ю., Сердюк О. А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. Вопросы практической педиатрии, 2006 г. Том 1, №4

²Инструкция для медицинского применения препарата Макмирор, таблетки 200 мг

P.c № UA/5045/01/01, утверждено приказом Министерства здравоохранения Украины № 126 от 23.02.12

³Протокол лечения хронического гастрита у детей, утвержден приказом Министерства здравоохранения Украины № 438 от 26.05.2010

*в составе комплексной терапии

**цистит, уретрит, пиелонефрит, пиелит



Производитель лекарственного средства:
Доппель Фармацеутици С.р.л. Виа Волтурно,
48 – Квинто Де Стампи – 20089 Роццано (МИ) – Италия.

Информация о лекарственном средстве.
Информация для врачей (и фармацевтов) для использования
в профессиональной деятельности.

Dileo
FARMA

04115, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404
Тел.: (044) 535-0129, Факс: (044) 535-0127

7. Горелов А. В. Терапия ОКИ в современных условиях / А. В. Горелов // Вопр. совр. педиатрии. — 2004. — № 3 (4). — С. 72—78.
8. Гюлюмян О. Н. Схемы лечения семейной хеликобактерной инфекции в амбулаторных условиях / О. Н. Гюлюмян, С. Г. Семин, А. Б. Сафонов // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 5. — С. 32—36.
9. Думова Н. Б. Новые возможности терапии хеликобактерной инфекции у детей / Н. Б. Думова, М. К. Кручина //: Материалы XVII Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ [«Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»], (Москва. 10—12 марта 2010 г.). — М., 2010. — С. 113—116.
10. Исаков В. А. Маастрихт-3, 2005.: Флорентийская мозаика противоречий и компромиссов / В. А. Исаков // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 1. — С. 78—83.
11. Климов П. К. Физиология желудка: механизмы регуляции / П. К. Климов, Г. М. Барашкова. — Ленинград : Наука, 1991. — 215 с.
12. Конаныхина С. Ю. Эффективность и перспективы применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей / С. Ю. Конаныхина, О. А. Сердюк // Вопр. совр. педиатрии. — 2005. — № 4 (5). — С. 30—34.
13. Корниенко Е. А. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии / Е. А. Корниенко, Н. И. Паролова // Вопр. совр. тер. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 46—50.
14. Корсунский А. А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей / А. А. Корсунский, П. Л. Щербаков, В. А. Исаков. — М. : Медпрактика, 2002. — 168 с.
15. Кудрявцева Л. В. *Helicobacter pylori*-инфекция: Современные аспекты диагностики и терапии / Л. В. Кудрявцева, П. Л. Щербаков, И. О. Иваников. — М., 2004. — 57 с.
16. Лазебник Л. Б. Проблемы и перспективы инфекции *Helicobacter pylori* / Л. Б. Лазебник, И. А. Морозов, А. А. Ильченко // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 1. — С. 4—14.
17. Милютин Л. Н. К вопросу об этиотропной терапии сальмонеллеза у детей / Л. Н. Милютин, И. О. Цешковский, О. В. Гурьева // Материалы науч.-практ. конф. [«Терапия инфекционных заболеваний у детей: современные представления и нерешенные вопросы»] (Санкт-Петербург, 13—15 мая, 2005 г.). — СПб., 2005. — С. 83.
18. Мишкина Т. И. Полимеразная цепная реакция в диагностике хеликобактерной инфекции у детей / Т. И. Мишкина, В. В. Александрова, А. А. Суворов // Врач. — 2007. — № 1. — С. 75—76.
19. Нижевич А. А. Эрадикация *Helicobacter pylori* у детей после неудачной попытки первичной терапии: преимущества использования нифуратела перед фуразолидоном в четырехкомпонентной схеме / А. А. Нижевич, П. Л. Щербаков, В. У. Сатаев // Междунар. журн. терапии в гастроэнтерологии и гепатологии 2005. — № 22. — С. 881—887.
20. Нижевич А. А. Тройная нифурател-содержащая антихеликобактерная терапия 1-й линии у детей / А. А. Нижевич, В. У. Сатаев, Е. Н. Ахмадеева, А. Г. Арзамасцев // *Helicobacter*. — 2007. — № 12. — С. 132—135.
21. Потапов А. С. Оценка эффективности и безопасности тройной эрадикационной терапии хеликобактериоза препаратами Хелол, Де-нол и Флемоксин Солютаб у детей / А. С. Потапов, Н. Л. Пахомовская, Е. С. Дублина // Альм. клин. медицины. — 2006. — № 11. — С. 7—9.
22. Старостин Б. Д. Новый антихеликобактерный режим при заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / Б. Д. Старостин, Г. А. Старостина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2008. — № 5. — С. 39.
23. Талалаев А. Г. Экспрессия антигена LewisX (CD 15) в слизистой оболочке желудка при HP-ассоциированных хронических гастродуоденитах у детей / А. Г. Талалаев, А. С. Тертычный, Д. М. Коновалов // Материалы XIV Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ [«Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»], (Москва, 13—15 марта 2007 г.). — М., 2007. — С. 122—123.
24. Успенский Ю. Н. Секреторная функция желудка в онтогенезе и ее изменение / Ю. Н. Успенский. — М. : Медицина, 1966. — 187 с.
25. Хомерики Н. М. Маастрихт-2 и Маастрихт-3: что нужно знать практикующему врачу / Н. М. Хомерики // Фарматека. — 2007. — № 6. — С. 35—38.
26. Щербаков П. Л. Рациональные схемы лечения *Helicobacter pylori* — ассоциированных заболеваний у детей / П. Л. Щербаков, Е. Е. Вартапетова, В. С. Салмова // Эксперимент. клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 1. — С. 188—201.
27. Схемы эрадикации штаммов *Helicobacter pylori*, резистентных к метронидазолу у детей / П. Л. Щербаков, А. С. Потапов, Е. С. Дублина // Вопр. совр. педиатрии. — 2007. — № 6. — С. 100—104.
28. Bahremand S. Evaluation of triple and quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapies in Iranian children: a randomized clinical trial / S. Bahremand, L. R. Nematollahi, H. Fourutan // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 18. — P. 511—514.
29. Koletzko S. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe: results of prospective multicenter study from 1999—2002 / S. Koletzko, D. Antos, F. Richey / J. Red. Gastroenterol. Nutr. — 2004. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. 252.
30. Malfertheiner P. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain // Gut. — 2007. — Vol. 56 (6). — P. 772—781.
31. Moayyedi P. A. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication / P. A. Moayyedi // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 1010—1012.

ПРИОРИТЕТЫ НАЗНАЧЕНИЯ НИТРОФУРАНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ

В.И. Боброва

НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Показана роль инфицирования *Helicobacter pylori* и условно-патогенной микрофлоры в развитии хронического гастродуоденита у детей. Акцентируется необходимость рационального выбора средств эрадикационной терапии. Применение нитрофурановых препаратов («Макмирор») в схемах антихеликобактерной терапии позволяет значительно повысить эффективность лечения хеликобактериоза и существенно снизить его токсичность.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, *Helicobacter pylori*, условно-патогенная микрофлора, антихеликобактерная терапия, нитрофурановые препараты.

PRIORITIES OF NITROFURAN PREPARATIONS MANAGEMENT DURING THE TREATMENT OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN

V.I. Bobrova

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

The role of *Helicobacter pylori* infection and opportunistic pathogenic microflora in the development of chronic gastroduodenitis in children are shown. The need of rational choice of means in the eradication therapy is emphasizes. The use of nitrofurantoin preparations («Makmiror») in the schemes of antihelicobacter therapy can significantly improve the effectiveness of the treatment of helicobacteriosis and significantly reduce its toxicity.

Key words: chronic gastroduodenitis, *Helicobacter pylori*, opportunistic pathogenic microflora, antihelicobacter therapy, nitrofurantoin preparations.

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ВИКОРИСТАННЯ БІОСПОРИНУ ДЛЯ АНТАГОНІСТИЧНОГО ВПЛИВУ НА ГРАМПОЗИТИВНІ БАКТЕРІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКУ

С.К. Борщ

Централізована міська бактеріологічна лабораторія Центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська, Україна

Резюме. Визначено принципи диференційованого застосування Біоспорину з штамами мікроорганізмів, що належать до різних таксономічних груп. Бациллярний пробіотичний препарат «Біоспорин» можна застосовувати для елімінації грам-позитивних бактерій.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, мікробний антагонізм, пробіотичні препарати, Біоспорин.

Вступ

Біохімічну, метаболічну та імунологічну рівновагу, яка необхідна для забезпечення здоров'я людини, підтримують численні популяції мікроорганізмів. Синдром подразненого кишечника (СПК) є загальносвітовою проблемою через значне поширення у людей соціально активного віку. СПК наявний у 14–48% населення розвинутих країн, істотно знижує якість життя і працездатність та вимагає великих затрат на діагностику і лікування. На 15 Об'єднаному Європейському тижні Гастроентерологів у Парижі (2007 р.) і 16 Об'єднаному Європейському тижні Гастроентерологів у Відні (2008 р.) вирішальними для розвитку СПК визнано зміни у складі кишкової мікрофлори під впливом кишкових інфекцій та застосування медикаментозних засобів, передусім антибіотиків. Також актуальним визнано вивчення можливостей впливу на мікрофлору кишечника пробіотичних препаратів з метою оптимізації лікування [16,17].

Застосування пробіотиків є важливою складовою лікування СПК, хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту (неспецифічного виразкового коліту і хвороби Крона [15]), антибіотик-асоційованих діарей [2], кишкових інфекцій, первинних і вторинних ферментопатій [12]. Позитивний вплив пробіотиків на організм здійснюється завдяки основним властивостям: антагонізму щодо патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, ферментативній, адгезивній і синтезуючій функціям. На даний час з'ясовано, що пробіотики ефективні для лікування і профілактики антибіотик-асоційованої діареї (рівень доказовості А) та зменшують клінічні прояви СПК (рівень доказовості В). Численні метааналізи підтвердили роль штамів *Lactobacillus GG*, *S.bouardii*, *E.faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaris* для лікування діарей різного походження [23]. Таким чином, доведена необхідність пробіотичних препаратів для лікування розладів та захворювань кишечника, водночас необхідне подальше вивчення ефективності диференційованого застосування пробіотиків, а також комбінацій пробіотиків з іншими препаратами для обґрунтування фармакотерапевтичних можливостей впливу на окремі виділені мікроорганізми і мікробні асоціації.

Дослідження мікрофлори вмісту товстої кишки як діагностичне дослідження і призначення пробіотиків передбачене у Тимчасових галузевих уніфікованих стандартах медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню, затверджених наказом МОЗ України від 27.07.1998 р. № 226, у нормативах надання медичної допомоги дорослому населенню в амбулаторно-поліклінічних закладах

(наказ МОЗ України від 28.12.2002 р. № 507), у протоколах лікування дітей за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія» (наказ МОЗ України № 471 від 10.08.2007 р.), при диспансерному спостереженні за хворими гастроентерологічного профілю (наказ МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 р.) [13]. Відповідно до визначення Всесвітньої організації гастроентерологів, наведеному у керівництві «Probiotics and prebiotics» (2008 р.) і міжнародному керівництві по діагностиці і лікуванню запальних захворювань кишечника «Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD» (2010 р.), пробіотиками вважають живі організми, які в адекватній кількості покращують здоров'я організму господаря [7,22]. Штами, включені у пробіотичні препарати, повинні відповідати вимогам безпеки для здоров'я людини, виявляти антагоністичні властивості до патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, здатність до засвоєння широкого спектру нутрієнтів, наявність адгезивної активності до клітин епітелію призначеного мікробіоценозу.

Мета роботи: на основі вивчення антагоністичної активності пробіотичних штамів мікроорганізмів Біоспорину визначити ефективність для елімінації грам-позитивних мікроорганізмів, значущих при синдромах і захворюваннях кишечника.

Матеріал і методи дослідження

Від 980 пацієнтів із синдромами із захворюваннями кишечника виділено і проведено дослідження 2042 штамів мікроорганізмів, у тому числі 135 штамів стафілококів, 88 штамів стрептококів, 73 штами ентерококів, 41 штама бацил. Досліджено чутливість до антагоністичної дії пробіотичних мікроорганізмів *B.subtilis* 3, *B.licheniformis* 31 із препарату Біоспорин. Визначення чутливості клінічних штамів мікроорганізмів до пробіотичних штамів проводилось методом відстрочених посівів. Попередньо вирощували культуру пробіотичного штаму з біопрепарату і за допомогою оптичного стандарту виводили з неї суспензію концентрації 10^9 КУО/мл. На поверхню середовища Сабуро в чашці Петрі петлею діаметром 6 мм наносили 0,01 мл суспензії культури пробіотичного штаму (при тестуванні *Streptococcus pneumoniae* використовували 5% кров'яний агар). Засіяні чашки інкубували в термостаті протягом 24 годин при 37°C . Після цього перпендикулярно до лінії посіву пробіотичного штаму петлею того ж діаметру наносили стандартизовані (10^9 КУО/мл) суспензії тестованих штамів. Культури повторно інкубували в термостаті протягом 24 годин при 37°C . Антагоністичну активність пробіотичного штаму оцінювали за величиною зони зат-

Таблиця 1

Розподіл патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів за ступенем чутливості до Біоспорину

Мікроорганізм	Кількість штамів	Абсолютна кількість чутливих штамів	Відсоток штамів, %			
			Нечутливих штамів (0-4 мм)	З проміжною чутливістю (5-10 мм)	Чутливих (10-15 мм)	Високочутливих (>15 мм)
Грампозитивні мікроорганізми						
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	90	68	15,4	9,0	41,2	34,4
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	6	3	16,7	33,3	50,0	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MS)	29	23	3,5	17,2	37,9	41,4
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MR)	6	4	33,3	-	66,7	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	3	-	50,0	50,0	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	6	-	33,3	-	66,7
<i>Bacillus spp.</i>	6	1	66,7	33,3	-	-

Примітка: MS – метицилін-чутливі штами, MR – метицилін-резистентні штами.

Таблиця 2

Антагоністична активність пробіотичних штамів Біоспорину щодо клінічних грампозитивних патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів

Мікроорганізм	Біоспорин	
	Зони затримки росту (мм)	Відсоток чутливих та високочутливих штамів, %
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	14,2±0,73	75,6±4,53
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	9,0±0,98	50,0±20,41
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MS)	15,8±1,38	79,3±7,52
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MR)	8,2±1,47	66,7±19,24
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9,0±2,42	50,0±20,41
<i>Enterococcus faecalis</i>	13,8±8,76	66,7±19,24
<i>Bacillus spp.</i>	2,81±1,13	-

Примітка: MS – метицилін-чутливі штами, MR – метицилін-резистентні штами.

римки росту клінічних штамів. Оцінку достовірності відмінностей між порівнюваними величинами здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента [3].

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено спектри дії пробіотичних штамів мікроорганізмів із препарату «Біоспорин». Для обґрунтування переваг щодо призначення конкретних препаратів враховано величини зон затримки росту мікроорганізмів, а також відсотки клінічних штамів чутливих (зона 10–15 мм) і високочутливих (із зоною затримки росту >15 мм) мікроорганізмів до дії Біоспорину (табл. 1). Встановлено, що завдяки своїм бациллярним штамам Біоспорин володіє активністю, що включає грампозитивні бактерії: найвища актив-

ність щодо *Staphylococcus epidermidis* MS – 79,3±7,52% чутливих штамів при середніх значеннях зон затримки росту 15,8±1,38 мм. Найвищою антагоністичною активністю бациллярні штами Біоспорину володіють щодо *Staphylococcus aureus* MS (14,2±0,73 мм при 75,6±4,53%) та *Enterococcus faecalis* (13,8±8,76 мм при 66,7±19,24%) (табл. 2). Такою ж високою виявилась інтенсивність антагоністичної активності пробіотичних штамів Біоспорину щодо *Streptococcus pneumoniae* (9,0±2,42 мм при 50,0±20,41% чутливих штамів), що може виявитись перспективним для дослідження можливості лікування хронічних та долікувуваних гострих ЛОР-патологій та стоматитів.

Бациллярні штами Біоспорину проявляють загалом вищу антагоністичну активність щодо представників грампозитивних бактерій (11,7±2,62 мм), ніж лактобаци-

Таблиця 3

Антагоністична активність пробіотичних штамів мікроорганізмів щодо клінічних грампозитивних патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів

Мікроорганізм	Зони затримки росту (мм)			
	Біоспорин	Лактобактерин	Ентерол	Біфікол (E.coli M-17)
Грампозитивні мікроорганізми				
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	14,2±0,73	6,6±0,66	3,7±0,33	12,0±0,61
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	9,0±0,98	11,3±1,21	10,6±1,38	9,8±1,06
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MS)	15,8±1,38	8,9±0,95	3,5±0,89	8,6±1,09
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MR)	8,2±1,47	10,7±2,36	3,1±0,98	9,8±3,24
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9,0±2,42	7,06±0,59	1,9±0,43	2,0±0,24
<i>Enterococcus faecalis</i>	13,8±8,76	8,6±1,10	5,4±1,41	5,4±1,50
<i>Corynebacterium spp.</i>	-	6,1±1,10	11,2±3,03	8,4±1,42
<i>Bacillus spp.</i>	2,81±1,13	12,2±2,47	11,5±3,70	11,7±1,99
Відсоток чутливих та високочутливих штамів, %				
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	75,6±4,53	39,4±4,25	17,4±4,38	46,4±4,71
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	50,0±20,41	57,5±8,61	27,3±7,76	45,0±7,87
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MS)	79,3±7,52	33,3±7,27	25,0±9,68	41,9±8,86
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MR)	66,7±19,24	60,0±7,56	-	50,0±14,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	50,0±20,41	42,0±6,98	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	66,7±19,24	37,5±9,88	26,7±11,42	17,8±7,23
<i>Corynebacterium spp.</i>	-	21,4±10,96	44,5±16,57	42,9±18,71
<i>Bacillus spp.</i>	-	53,8±13,82	71,4±17,08	40,0±12,65

Примітка: MS – метицилін-чутливі штами, MR – метицилін-резистентні штами.

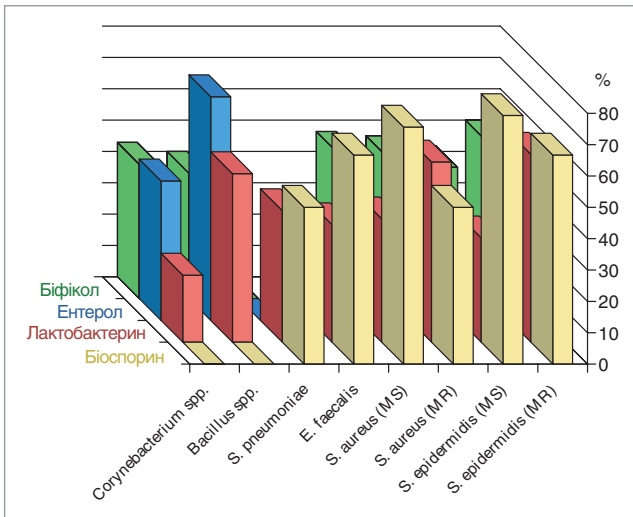


Рис. Чутливість грам-позитивної патогенної та умовно-патогенної мікрофлори до пробіотичних штамів мікроорганізмів

ли ($8,9 \pm 1,31$ мм), *E. coli M-17* ($8,5 \pm 0,86$ мм) і сахароміцети ($6,3 \pm 1,52$ мм). Тому для елімінації грам-позитивних бактерій варто віддавати перевагу Біоспорину перед лактобактерином, біфіколом і ентеролом (табл. 3, рис. 1).

У результаті проведених мікробіологічних досліджень встановлено, що в структурі значущої для розвитку синдромів і захворювань кишечника мікрофлори переважають умовно-патогенні ентеробактерії ($50,3-51,32\%$), *Pseudomonas aeruginosa* ($2,6-3,3\%$), сальмонели ($9,4-14,04\%$), шигели $0,52\%$, *Staphylococcus aureus* ($16,3-26,4\%$), гриби ($18,9-36,6\%$) [14,16]. При захворюваннях кишечника частота виділення стафілококів становить $16,3 \pm 2,66 - 26,4 \pm 2,81\%$ при рівні колонізації кишечника $4,8 \pm 0,16 - 5,03 \pm 0,46$ Lg КУО/г [3]. При цьому питома вага метицилін-резистентних штамів серед стафілококів ентерального походження становить $30,08\%$.

Вибір препаратів для впливу на мікробіоценоз кишечника пацієнта залишається актуальною проблемою лікування і переважно визначає його ефективність. Раніше встановлені спектри антагоністичної дії пробіотичних штамів *B. subtilis 3*, *B. licheniformis 31* препарату Біоспорин, *Lactobacillus fermentum 90 TC-4* (препарат лактобактерин), *Saccharomyces boulardii* (препарат ентерол-250), *Escherichia coli M-17* (препарат біфікол) [2]. Доцільно умовно розподілити лікування порушень мікробіоценозу кишечника на два етапи, відповідно до мети: перший – етап елімінації надмірного росту умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ) в кишечнику; другий – етап формування у пацієнта нормоценозу.

Клініко-мікробіологічне завдання першого етапу полягало в елімінації мікроорганізмів з патогенними властивостями (*S. aureus*, штами, що проявляли гемолітичні властивості). Одне із завдань першого етапу – звільнити сайти адгезії для представників нормофлори на пристінковому біотопі. Власна мікрофлора пацієнта має більш виразні адгезивні властивості для пристінкового мікробіоценозу кишечника даного пацієнта і за сприятливих умов може поступово витіснити препаратну. Але введення препаратної мікрофлори обов'язкове – вона конкурує за сайти адгезії пристінкового мікробіотопу, що зменшує можливості прикріплення патогенів чи УПМ [3]. Важливою функцією препаратної мікрофлори було явище мікробного антагонізму, яке виявляється у різній мірі у практично всіх бактерій і є одним з най-

важливіших засобів їх виживання. У пробіотичних штамів мікроорганізмів мікробний антагонізм проявляється здатністю пригнічувати або затримувати ріст і розмноження інших видів. Форми антагонізму розглядають як «активні» та «пасивні». До «пасивного» антагонізму належать взаємовідносини мікроорганізмів, що потребують одних і тих самих поживних речовин. Поняття «активний» антагонізм включає взаємовідносини між бактеріями, які виникають внаслідок утворення мікробами органічних кислот, спиртів, інших продуктів обміну або синтезу і виділення в оточуюче середовище антибіотичних речовин (антибіотиків, бактеріоцинів). Бактеріоциногенія – синтез антибіотичних речовин білково-пептидної природи, які вбивають споріднені види чи штами або гальмують їх ріст. Ці бактеріальні метаболіти також мають практичне значення для нормалізації мікробіоценозу [3].

Вибір препаратів для впливу на мікробіоценоз кишечника пацієнта залишається актуальною проблемою лікування. Вибір антибіотиків часто обмежує небажаність їх використання у певних категоріях пацієнтів (у вагітних і дітей), а також можливість виникнення побічних реакцій. За даними управління післяреєстраційного нагляду ДП «Державний фармакологічний центр МОЗ України», такі реакції найчастіше виникали на тлі використання антимікробних засобів для системного застосування (у 2010 р. – $21,4\%$) і у більшості випадків проявлялись алергічними реакціями [1]. Застосування пробіотиків у якості альтернативних засобів для лікування особливо актуальне у тих випадках, коли використання антимікробних засобів для елімінації мікробіологічних агентів небажане або можливість їх застосування проблематична: при алергічних реакціях на антимікробні препарати; за наявності у препараті побічних дій, які не дозволяють застосувати деякі препарати у вагітних, дітей і пацієнтів із певною патологією; за наявності полірезистентних штамів мікроорганізмів.

Згідно з наказом МОЗ України № 803 від 10.12.2007 р. «Про внесення змін до наказу МОЗ від 09.07.2004 р. № 354 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей», антибактеріальна терапія не показана при гострих кишкових інфекціях хворим із легкими, стертими та середньотяжкими формами, окрім перерахованих в даному протоколі випадків, при бактерійному носійстві будь-якої етіології (транзиторне, постінфекційне), хворим із дисфункцією ШКТ, яка пов'язана із наслідками гострих кишкових інфекцій (дисбіоз кишечника, лактазна недостатність, синдром целіакії, вторинні ферментопатії та інше). Пробиотики можуть застосовуватись як самостійні препарати етіотропної дії (якщо призначення антибактеріальної терапії не показано) чи в якості допоміжних препаратів під час її проведення [12].

Успішний досвід заміни застосування антибіотиків на пробиотики при лікуванні гострих кишкових інфекцій напрацьований, наприклад, А.А. Новокшоном та співавт. Використані ударні дози препаратів біфідум-бактерину форте і пробіфору для лікування дітей із середньоважкими і важкими формами кишкових інфекцій та монотерапія пробіотиком ентеролом у дітей із легким і середньоважким їх перебігом [8].

Як альтернатива антибіотикотерапії раніше вивчена можливість застосування пробіотиків для елімінації патогенної і умовно-патогенної мікрофлори [4]. Зокрема встановлена здатність бациллярних пробіотичних препаратів зменшувати її надмірний ріст. Після застосування антибіотиків і/або хлорофіліпту доречним є призна-

чення біоспору для нормалізації мікробіоценозу. Встановлено, що штами біоспору виявляють високу антагоністичну активність щодо стафілококів і грибів роду *Candida* [2]. Біоспорин також можна застосувати самостійно при невеликій кількості золотистих стафілококів і/або грибів у кишечнику. Після закінчення курсу біоспору бажаним є призначення пробіотичних препаратів із вмістом нормофлори, насамперед із штамом *B. bifidum* [10].

Мікроорганізми проявляють здатність до формування біоплівки, що складається із кількох прошарків бактерій, вкритих загальною глікопротеїдною капсулоподібною структурою — глікокаліксом. Глікокалікс ефективно захищає мікроорганізми від гуморальних і клітинних чинників імунітету — фагоцитів, антитіл, комплементу, а також від впливу антибіотиків. Саме біоплівки, за даними Національного Інституту здоров'я (НИН), США, мають найбільше клінічне значення і обумовлюють понад 80% інфекцій в організмі людини. Такі спільноти мікроорганізмів називають консорціумами. Подібна організація їхнього функціонування призводить до багаторазового посилення функції. У біоплівці різні типи організмів згруповані у мікроколонії, оточені захисним матриксом. Матрикс пронизаний каналами, по яких циркулюють поживні речовини, ферменти, метаболіти і кисень. Усі мікроколонії мають свої мікросередовища, що відрізняються рівнями рН, засвоєнням поживних речовин, концентраціями кисню. Бактерії у біоплівці «спілкуються» за допомогою хімічних сигналів. У біоплівці інакше, ніж у чистих культурах, відбуваються фізіологічні процеси і продукція біологічно активних речовин. Спільнота організовує єдину генетичну систему у вигляді плазмід — кільцевих ДНК, що кодуєть поведінку для учасників біоплівки, яка визначає їхні зв'язки із зовнішнім світом і між собою. Система отримала визначення як соціальна поведінка «quorum sensing» мікроорганізмів. Така організація забезпечує її фізіологічну і функціональну стабільність і є запорукою конкурентного виживання. Негативною рисою є те, що на таку спільноту мікроорганізмів важко впливати ззовні. Колективний імунітет робить істотно важчим завдання впливати на такі біоплівки за допомогою антибіотиків, пробіотиків, антисептиків і бактеріофагів [9,14]. На даний час розробляється декілька стратегій, що спрямовані на зменшення формування біоплівок і руйнування тих, що вже утворились. На початку XXI ст. була сформульована нова концепція розробки антибактеріальних препаратів, що отримала назву «мішень-спрямований (таргетний) пошук лікарських засобів». Метою

таких препаратів є: попередження адгезії бактерій, блокування механізмів «quorum sensing», що контролюють експресію генів бактерій у спільнотах, пригнічення біосинтезу полісахариду і білкових компонентів матрикса, виявлення ферментів, що здатні деградувати матрикс і полегшити доступ антибіотиків і факторів імунітету до патогена. Розробка препаратів на основі ефективних інгібіторів біоплівок може покращити лікування багатьох хронічних захворювань. Вибір факторів патогенності у якості мішеней для дії лікарських засобів може виявитись ефективним альтернативним рішенням проблеми антибіотикорезистентності. Метою є «роззброєння» патогена, а його ерадикації сприятиме компетентна імунна система і/або власна мікрофлора пацієнта, а також штами мікроорганізмів із пробіотичних препаратів. Антипатогенні препарати можуть також використовуватись у комбінованому лікуванні, де елімінацію патогена буде забезпечувати антибіотик і/або пробіотик або імуномодуючий засіб [6]. Дана обставина робить ще більш актуальним вивчення і застосування бактеріоцинопродукуючих бациллярних пробіотичних препаратів як засобів впливу на біоплівки [19–22].

Отже, встановлено, що для елімінації грампозитивної патогенної та умовно-патогенної мікрофлори кишечника варто використовувати Біоспорин. Після закінчення курсу Біоспору бажаним є призначення пробіотичних препаратів із вмістом нормофлори, предусім із штамом *B. bifidum* (біфідумбактерин, біфідумбактерин форте), оскільки екзометаболіти даного штаму знижують антилізоцимну активність та здатність до плівкоутворення бактерій і грибів [10].

Висновки

1. Бациллярні штами препарату Біоспорин проявляють високу антагоністичну активність щодо представників грампозитивних бактерій.

2. Штами препарату Біоспорин проявляють вищу антагоністичну активність щодо представників грампозитивних бактерій, ніж лактобацили препарату лактобактерину, *E. coli M-17* (препарату біфікол) і *S. boulardii* (препарату ентерол). Тому для елімінації грампозитивних бактерій слід віддавати перевагу Біоспорину перед лактобактерином, біфіколом та ентеролом.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей використання пробіотиків із штамами мікроорганізмів різної таксономічної належності з метою відновлення нормоценозу кишечника у пацієнтів різного віку та поєднання їх із препаратами інших фармакологічних груп.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аналіз безпечності медичного застосування лікарських засобів в Україні / О. В. Матвеева, О. П. Вікторов, І. О. Логвіна [та ін.] // Ваше здоров'я. — 2011. — 3 черв. — С. 4–5.
2. Борщ С. К. Комбінована терапія порушень мікробіоценозів для профілактики та лікування синдрому подразненого кишечника та інших захворювань / С. К. Борщ // Суч. гастроентерол. — 2012. — № 2. — С. 75–83.
3. Борщ С. К. Поєднане застосування антибіотиків і пробіотиків у комбустіології та пластичній хірургії для профілактики антибіотикоасоційованих діарей і синдрому подразненого кишечника / С. К. Борщ, Т. Р. Масляк // Ліки України плюс. — 2011. — № 1 (5). — С. 69–75.
4. Борщ С. К. Ефективність корекції мікробіоценоза кишечника при використанні двухетапних терапевтичних схем лікування / С. К. Борщ // Тез. докл. XXXVII сесії ЦНІИ Гастроентерології XI съезда научного общества гастроэнтерологов России [«Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемы и пути решения»], (Москва, 1–2 марта 2011 г.) — М., 2011. — С. 122.
5. Зигангирова Н. А. Мишень специфический поиск антивирулентных препаратов для лечения хронических инфекций / Н. А. Зигангирова, А. Л. Гинцбург // Журн. микробиол. — 2011. — № 4. — С. 107–115.
6. Иммунобиологические особенности бактериальных клеток медицинских биопленок / В. А. Бехало, В. М. Бондаренко, Е. В. Сысолятина, Е. В. Нагурская // Журн. микробиол. — 2010. — № 4. — С. 97–105.
7. Можина Т. Л. Роль и место пробиотических препаратов в современной медицине (по материалам руководства Probiotics and prebiotics, 2008) / Т. Л. Можина // Суч. гастроентерол. — 2009. — № 1. — С. 5–13.

8. Опыт лечения острых кишечных инфекций у детей высокими дозами пробиотиков / А. А. Новокшенов, М. О. Гаспарян, Н. В. Соколова [и др.] // Педиатрия. — 2002. — № 5. — С. 108—112.
9. Осипов Г. А. Невидимый орган — микрофлора человека. Части 1, 2 и 3 [Электронный документ] / Г. А. Осипов. — Шлях доступу : [http : //www.disbak.ru](http://www.disbak.ru). — Название с экрана.
10. Перунова Н. Б. Влияние бифидобактерий на антилизоцимную активность микроорганизмов и их способность к пленкообразованию / Н. Б. Перунова, Е. В. Иванова // Журн. микробиол. — 2009. — № 4. — С. 46—49.
11. Пробиотики и пребиотики // Ліки України. — 2012. — № 7 (163). — С. 34—43.
12. Про внесення змін до наказу МОЗ від 09.07.2004р. № 354 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей : наказ МОЗ України № 803 від 10.12.2007 р.» [Электронный документ]. — Шлях доступу : <http://mozdocs.kiev.ua>. — Назва з екрану.
13. Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю: наказ МОЗ України № 1051 від 28.13.2009 р. [Электронный документ]. — Шлях доступу : [http : //mozdocs.kiev.ua](http://mozdocs.kiev.ua). — Назва з екрану.
14. Романова Ю. М. Бактериальные биоплёнки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина / Ю. М. Романова, А. Л. Гинцбург // Журн. микробиол. — 2011. — № 3. — С. 99—109.
15. Фадеенко Г. Д. Нарушение кишечного микробиоценоза и его коррекция при воспалительных заболеваниях кишечника на основе доказательной медицины / Г. Д. Фадеенко // Суч. гастроентерол. — 2010. — № 3 (53). — С. 127—132.
16. Шептуллин А. А. Обсуждение проблемы синдрома раздраженного кишечника в докладах 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии (Париж, 2007) / А. А. Шептуллин, А. А. Курбатова // РЖГГК. — 2008. — № 1. — С. 73—77.
17. Шептуллин А. А. Новое в изучении проблемы синдрома раздраженного кишечника (По материалам докладов 16-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии, Вена, 2008) / А. А. Шептуллин, С. Ю. Кучумова // РЖГГК. — 2009. — № 4. — С. 81—85.
18. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome / Chassard C., Dapoigny M., Scott K. P. [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 35(7). — P. 828—838.
19. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome-focus on lactic acid bacteria / Clarke G., Cryan J. F., Dinan T. G., Quigley E. M. // Aliment Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 35 (4). — P. 403—414.
20. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend and foe / Ghoshal U. C., Shukla R., Ghoshal U. [et al.] // Int. J. Inflamm. — 2012. — Vol. 22. — P. 151085.
21. A double-blind placebo-controlled trial to study therapeutic effects of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in subgroups of patients with irritable bowel syndrome / Kruis W., Chrubasik S., Boehm S. A. [et al.] // Int. J. Colorectal. Dis. — 2012. — Vol. 27(4). — P. 467—474.
22. Quigley E. M. Prebiotics and probiotics: their role in the management of gastrointestinal disorders in adults / E. M. Quigley // Nutr. Clin. Pract. — 2012. — Vol. 27(2). — P. 195—200.
23. Teitelbaum J. E. Probiotics and Treatment of Infectious Diarrhea / J. E. Teitelbaum // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2005. — Vol. 24(3). — P. 267—268.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОСПОРИНА ДЛЯ АНТАГОНИСТИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ НА ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЕЙ КИШЕЧНИКА

С.К. Борщ

Централизованная городская бактериологическая лаборатория Центральной городской клинической больницы г. Ивано-Франковска, Украина

Резюме. Определены принципы дифференцированного использования Биоспорина со штаммами микроорганизмов, принадлежащими к различным таксономическим группам. Бациллярный пробиотический препарат «Биоспорин» можно использовать для элиминации грамположительных бактерий.

Ключевые слова: синдром раздражённого кишечника, микробный антагонизм, пробиотические препараты, Биоспорин.

THE DIFFERENTIAL USE BIOSPORIN FOR ANTAGONISTIC ELIMINATION GRAMPOSITIVE BACTERIUM FOR TREATMENT INTESTINALE DISEASES

S.K. Borsch

Centralized City Bacteriological Laboratory of the Central Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk, Ukraine

Summary. The principles of the differential use biosporin with compounded strains microorganisms which belong to different taxonomical groups are determined in the article. The bacillus probiotics can be used for elimination grampositive agents.

Key words: irritable bowel syndrome, microbial antagonistic, biosporin, probiotic medicines.

КЛІТИННА ГІПОКСІЯ ЯК МЕХАНІЗМ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПІЄЛОНЕФРИТІ У ДІТЕЙ

¹ В.Г. Майданник, ^{1,2} С.А. Бурлака, ³ І.В. Багдасарова, ³ О.В. Лавренчук

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

² Каролінський інститут, Стокгольм, Швеція

³ ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

Мета: дослідження маркерів хронічної гіпоксії та окисного стресу як критеріїв активності мікробного запалення та його перебігу у дітей з хронічним пієлонефритом.

Пацієнти і методи. В умовах стаціонару обстежено 23 дитини віком від 1 до 17 років з різними формами хронічного пієлонефриту, з них 14 пацієнтів знаходились у стадії клініко-лабораторної ремісії, а 9 — в стадії загострення та отримували антибактеріальну терапію. Обстеження включало: загальний аналіз крові та сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, біохімічний аналіз крові, ультразвукове обстеження нирок, добове моніторування артеріального тиску, мікційну цистографію. Стан функції нирок оцінювали шляхом розрахунку швидкості клубочкової фільтрації за формулою Шварца та проведенням реносцинтиграфії.

Результати. Встановлено, що розвиток захворювання супроводжувався ростом швидкості генерування супероксидних радикалів Nox_2 нейтрофілів, підвищенням рівня індукованого гіпоксією фактора HIF-1 α та зниженням активності фактора системи антиапоптозного захисту Bcl-xL. Виявлено залежність ступеня порушення рівнів даних показників від стадії захворювання та доведено доцільність їх застосування у якості предикторів несприятливого перебігу пієлонефриту.

Висновки. Визначення маркерів хронічної гіпоксії та окисного стресу допоможе підібрати патогенетично обґрунтовані терапевтичні засоби і тим самим уповільнити прогресування патологічного процесу у нирках, а їх моніторинг у динаміці дозволить оцінити ефективність терапії.

Ключові слова: хронічний пієлонефрит, діти, клітинна гіпоксія, запалення, апоптоз, Bcl-xL.

Вступ

Гіпоксія — це патологічний стан, який асоціюється зі зниженням доступності кисню на клітинному рівні. Зниження біодоступності кисню в клітинах при хронічному захворюванні нирок, що розвивається в результаті тубулоінтерстиціального ураження, було продемонстровано на деяких експериментальних моделях хронічної хвороби нирок [1]. В реалізації пошкоджень тканин нирок, індукованих гіпоксією, беруть участь ряд транскрипційних факторів, у тому числі гіпоксія-індукований фактор-1 (HIF-1). HIF-1 є гетеродимерним білком, що складається з субодиниць α і β . За умов клітинної гіпоксії відбувається переміщення HIF-1 α в ядро. Там він гетеромеризується з HIF-1 β і впливає на транскрипцію генів, що беруть участь у регуляції обміну речовин, ангиогенезі, апоптозі, і клітинну відповідь на стресові фактори [2].

Гіпоксія, як супровідний компонент запалення та окисних порушень, є причиною багатьох структурних та функціональних розладів органа-мішені. Хронічна гіпоксія супроводжується стабілізацією та активацією фактора, що індукується гіпоксією (HIF) [8]. HIF є гетеродимером, що складається з O_2 -регульованої α -субодиниці та конститутивної β -субодиниці. HIF-1 α є критично важливим активатором експресії ряду генів у відповідь на вплив гіпоксії. Мішенню його впливу є гени ангиогенних факторів росту, майже всіх гліколітичних ферментів, гемоксигенази. Крім того, його активація відповідає за безпосереднє спрямування життєвого циклу клітини, зокрема запуск апоптозу [7,8].

Патогенез хронічного пієлонефриту, як і іншої хронічної патології нирок, пов'язаний з хронічним запаленням. Запалення, що лежить в основі патогенезу хронічного пієлонефриту, проявляється як у формі ізольованої локальної запальної реакції, так і частиною системного запального розладу, який призводить до інтерстиціального фіброзу, каналцевої атрофії, гломерулярно-тубу-

лярного роз'єднання [5]. Хронічне запалення супроводжується метаболічними і структурними порушеннями на клітинному рівні та в межах клітинного оточення, зокрема хронічної гіпоксії, що призводить до ураження тубуло-інтерстиціального відділу нирок [3].

Взаємозалежні явища, які ініціюють і супроводжують розвиток хронічної хвороби нирок (активація генерування супероксидних радикалів у мітохондріях клітин, формування клітинної гіпоксії, інфільтрація тканин нейтрофілами) — важливі патофізіологічні чинники, що визначають клінічні наслідки у хворих [4].

Метою роботи було дослідження маркерів хронічної гіпоксії та окисного стресу як критеріїв активності мікробного запалення та його перебігу у дітей з хронічним пієлонефритом.

Матеріал і методи дослідження

У нефрологічному відділенні ДКЛ №7 було обстежено 23 дитини у віці від 1 року до 17 років з різними формами хронічного пієлонефриту, з них 14 пацієнтів знаходились у стадії клініко-лабораторної ремісії, а 9 мали загострення хронічного пієлонефриту та отримували антибактеріальну терапію. Всім дітям проводилось загальноклінічне обстеження: загальний аналіз крові та сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, біохімічний аналіз крові, ультразвукове обстеження нирок, добове моніторування артеріального тиску, мікційна цистографія. Стан функції нирок оцінювали шляхом розрахунку швидкості клубочкової фільтрації за формулою Шварца та проведенням реносцинтиграфії.

Рівні HIF-1 α визначались у плазмі крові обстежених дітей. Плазму розводили в буфері (50 мМ Tris/HCl (pH 7,4), 50 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 0,5 мМ дитіотреїтол, 0,5% деоксихлорат натрію, 1,5% NP-40, 1 мМ фенілметилсульфоніла флюорит) у співвідношенні 1:100. До зразка додавали інгібітори протеаз (Roche Diagnostics) у співвідношенні 1:1000 до кінцевого об'єму. Концентрацію загального

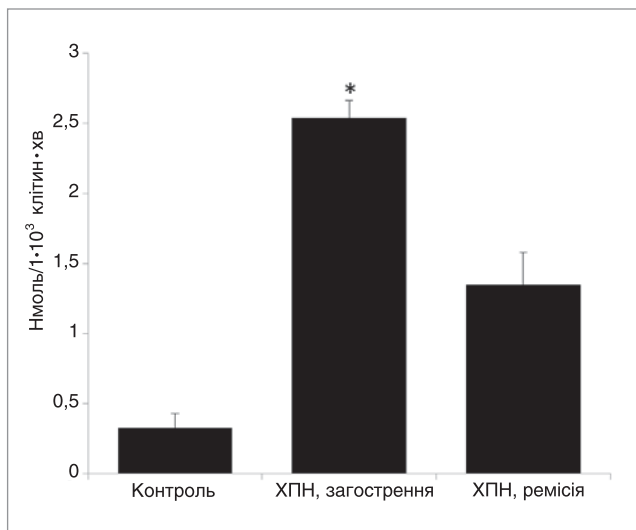


Рис. 1. Рівні запальної активації нейтрофільних гранулоцитів крові у дітей залежно від активності хронічного пієлонефриту

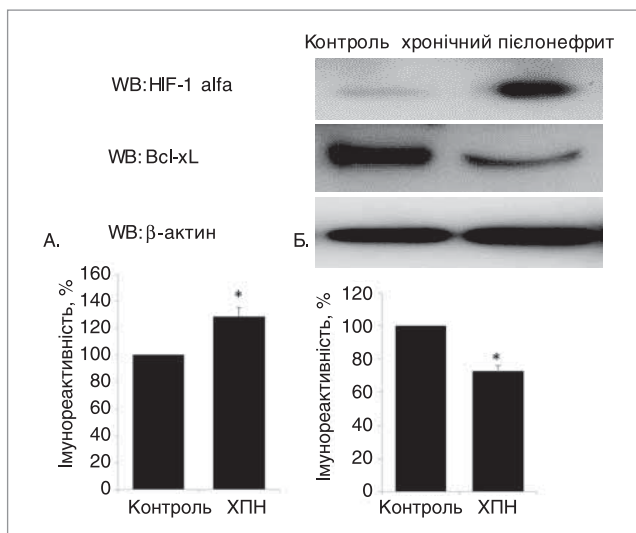


Рис. 2. Рівні маркера гіпоксії та антиапоптозного захисту у дітей з хронічним пієлонефритом: А — імунореактивність HIF-1α у дітей з пієлонефритом (ХПН); Б — імунореактивність Bcl-xL (імунореактивність в групі контролю прийнята за 100%); * — $p < 0,01$

білка визначали методом Бредфорда з використанням набору «Bio-Rad для білкового аналізу» («Bio-Rad», США).

Вперше в даній когорті було вивчено рівень окисних пошкоджень за ступенем активації нейтрофільних гранулоцитів крові шляхом дослідження швидкості генерування супероксидних радикал-аніонів (O_2^-) методом електронного парамагнітного резонансу з використанням спінового уловлювача 1-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-oxopiperidine hydrochloride (TEMPONE-H).

Визначення рівнів HIF-1α в плазмі крові та Bcl-xL в компонентах крові обстежених дітей проводили методом Western Blotting. Електрофорез проводили в 7,5% поліакриламідному гелі з наступним трансфером на полівінілдендифлюоридні мембрани. Блокування мембран проводили в 5% знежиреному молоці на TBS-T (136 mM NaCl, 10 mM Tris, 0,05% Tween 20) з наступною інкубацією з первинним антитілами, — Mouse anti-Human HIF-1α Ab (BD Transduction Laboratories, 1:500) чи Mouse anti-Bcl-xL Ab (Cell Signaling, 1:500) протягом 12 год при 4°C. В якості

вторинних антитіл використовували Anti-mouse horseradish peroxidase Ab (GE Healthcare) в концентрації 1:3000 з інкубуванням протягом 1 год при кімнатній температурі. Мембрани відмивались TBS-T, після чого візуалізація білків проводилась хемілюмінісцентно з використанням хемілюмінісцентного субстрату ECL (GE Healthcare). Результати дослідження порівнювались з показниками 16 умовно здорових дітей без захворювання нирок.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.0. Для порівняння відмінностей груп використовували непараметричний аналіз (Mann-Whitney test). Величини представлені як Mean ± SEM. Значення $p < 0,05$ вважали статистично достовірним.

Результати дослідження та їх обговорення

Клітинні реакції, які беруть участь у реалізації цього запалення, включають в себе активацію, міграцію, адгезію прозапальних клітин (нейтрофілів, моноцитів/макрофагів, лімфоцитів) з реалізацією широкого спектру медіаторів запалення, включаючи молекули адгезії, протеази, ферменти, вільні радикали кисню, хемокіни, фактори росту, про- і протизапальні цитокіни [5,7].

Дослідження рівнів активації нейтрофілів у крові у дітей з хронічним пієлонефритом виявило достовірне прискорення швидкості генерування супероксидних радикал-аніонів (O_2^-) (рис. 1). У групі контролю швидкість генерування супероксидних радикал-аніонів (O_2^-) становила $0,33 \pm 0,10$ нмоль/1x10³ клітин·хв. При цьому ступінь запальної активації клітин залежав від активності процесу. Більш виразні зміни зафіксовані у хворих на хронічний пієлонефрит, що перебували у стадії загострення ($2,54 \pm 0,12$ нмоль/1x10³ клітин·хв проти $1,35 \pm 0,23$ нмоль/1x10³ клітин·хв у групі з хронічним пієлонефритом в стадії ремісії, $p < 0,01$).

Окисний стрес розвивається як результат дисбалансу між рівнем продукції радикальних форм кисню та станом активності антиоксидантного захисту. Розвиток окисного стресу ініціює наступні сигнальні реакції, пов'язані з активацією клітинної сигналізації, що запускають апоптоз клітин, зниження їх регенеративної здатності, фіброз. Ці фактори мають стохастичний пошкоджуючий вплив на функцію нирок.

Генеровані в електронотранспортному ланцюзі мітохондрій та іншими джерелами супероксидні радикали ініціюють пошкодження внаслідок вторинного продукування перекису водню, гідроксильних радикалів, пероксинітриду. Ряд ферментів, що функціонують у мембранах мітохондрій, чутливі до окисних пошкоджень, а порушення їх функціонування проявляється дефіцитом синтезу АТФ, що формує розвиток клітинної гіпоксії, зростання рівнів РФК, дизрегуляцію транспорту кальцію, зміни проникності мітохондріальних транзитних пор [6]. Одним з наслідків цих порушень є загибель клітин за сценарієм некрозу або апоптозу.

Для визначення рівня гіпоксичних пошкоджень були досліджені рівні HIF-1α в плазмі крові дітей з хронічним пієлонефритом. Отримані результати свідчили про наявність високих рівнів показника в усіх дітей з пієлонефритом порівняно з групою контролю. Так, у дітей з пієлонефритом рівень HIF-1α перевищував показник групи контролю на 28,82% ($p < 0,01$) (рис. 2А).

Контроль апоптозу здійснюється рядом факторів прота антиапоптозного спрямування дії та залежить від їх балансу [11]. Основні регулювальні функції з апоптозу та життєвого циклу клітини відіграє родина факторів Bcl.

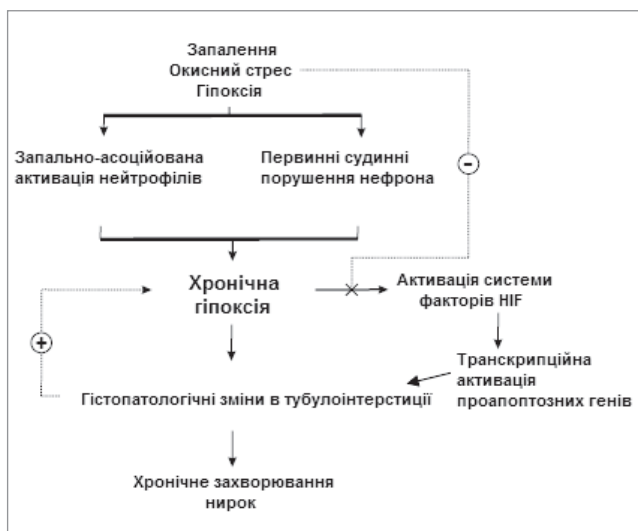


Рис.3. Схема гіпоксія-індукованих порушень у розвитку пошкодження нирок при хронічному пієлонефриті

Представники родини Bcl належать до двох підгруп: Bcl-2-підгрупа, до якої належать антиапоптотні фактори, такі як Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Bcl-B/Diva/Boo; Вах-підгрупа, яка включає проапоптотні Вах, Bak, Bad. Механізм дії підгрупи Bcl-2 білків полягає у розвитку міжбілкових взаємодій та гетеродимеризації. Bcl-2 забезпечує підтримку гомеостазу мембрани та супресію виходу цитохрому с з мітохондрій, що забезпечує виживання клітини. Bcl-xL, гомолог Bcl-2, фізично взаємодіє з Араф-1, що попереджує активацію каспаз. При цьому інгібується каспазний шлях активації апоптозу [9,10]. У зв'язку з цим вивчався рівень фактору антиапоптотного захисту Bcl-xL у плазмі крові усіх дітей з хронічним пієлонефритом. Доведено значне зниження показників експресії Bcl-xL, визначеного методом Western Blotting, при пієлонефриті порівняно з групою контролю.

У дітей з хронічним пієлонефритом рівень експресії Bcl-xL був нижчим, ніж в групі контролю, на 27,34% (p<0,01) (рис. 2Б).

Клітинна гіпоксія є причиною структурних та функціональних розладів в межах тубуло-інтерстиціального апарату нирок, у тому числі недостатності капілярного кровотоку, порушення перитубулярного кровотоку внаслідок гломерулярних пошкоджень еферентних артеріол.

Вазоконстрикція розвивається як результат вторинних окисно-індукованих активацій ендотеліна-1 (ET-1), NO, що залежать від гіпоксії. Результатом останнього є неадекватність кровотоку в гломерулярному та тубулярному сегментах. Як результат судинних розладів на рівні нефрону, хронічна гіпоксія прогресує. Цьому сприяють посилене споживання кисню при гіперфільтрації та зниження дифузії кисню у результаті експансії зовнішньоклітинного матрикса [11].

Вплив гіпоксії на прогресування порушення функції нирок при хронічному пієлонефриті у кінцевому підсумку проявляється, насамперед, структурними порушеннями, зокрема неадекватним функціональним станом перитубулярних капілярів, що обумовлює, в свою чергу, недостатність постачання кисню до тубулярних клітин. Останнє призводить до розвитку залежних порушень — до зниження тиску кисню та капілярної гіперперфузії, що супроводжуються внутрішньоклітинною гіпоксією, яка одночасно є причиною подальшого наростання гіпоксичних пошкоджень [12,13]. Внутрішньоклітинна гіпоксія виступає в ролі регулятора клітинних функцій як специфічний стимул для активації ряду генів, у тому числі дизрегуляції балансу факторів про- та антиапоптотного захисту, що було виявлено у дітей з хронічним пієлонефритом. На рис. 3 представлена загальна схема гіпоксія-індукованих порушень у розвитку пошкодження нирок при хронічному пієлонефриті.

Висновки

1. Хронічний пієлонефрит супроводжується формуванням клітинної гіпоксії та індукцією апоптозу через наростання швидкості генерування супероксидних радикалів нейтрофілами, підвищення рівня індукованого гіпоксією фактора HIF-1α та зниження активності фактора системи антиапоптотного захисту Bcl-xL.
2. Рівень індукованого гіпоксією фактора HIF-1α та зниження активності фактора системи антиапоптотного захисту Bcl-xL можуть використовуватись як предиктори перебігу захворювання та функціонального стану нирок у дітей з хронічним пієлонефритом.
3. Визначення зазначених показників допоможе обрати додаткові патогенетично обґрунтовані терапевтичні засоби впливу на патологічний процес в нирках для уповільнення його прогресування, а їх моніторинг в динаміці пієлонефриту дозволить оцінити ефективність терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Perspective in chronic kidney disease: targeting hypoxia-inducible factor (HIF) as potential therapeutic approach / A. B. Deshmukh, J. K. Patel, A. R. Prajapati, S. Shah // *Ren. Fail.* — 2012. — Vol. 34. — P. 521—532.
2. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia response and the progression of chronic kidney disease / S. N. Heymann, M. Khamaisi, S. Rosen [et al.] // *Am. J. Nephrol.* — 2008. — Vol. 28. — P. 998—1006.
3. Silverstein D. M. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease / D. M. Silverstein // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24. — P. 1445—1452.
4. Brown S. A. Oxidative stress and chronic kidney disease / S. A. Brown // *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* — 2008. — Vol. 38. — P. 157—166.
5. Theilig F. Spread of glomerular to tubulointerstitial disease with a focus on proteinuria / F. Theilig // *An. Anat.* — 2010. — Vol. 192. — P. 125—132.
6. Apel K. Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress and signal transduction / K. Apel, H. Hirt // *An. Rev. Plant. Biol.* — 2004. — Vol. 55. — P. 373—399.
7. Eckardt K. U. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease / K. U. Eckardt, W. M. Bernhardt, A. Weidemann [et al.] // *Kidney Int. Suppl.* — 2005. — P. 46—51.
8. Fine L. G. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney disease: from hypothesis to novel therapeutics / N. G. Fine, J. T. Norman // *Kidney Int.* — 2008. — Vol. 74. — P. 867—872.
9. Dewson G. Bcl-2 family-regulated apoptosis in health and disease / G. Dewson, M. R. Kluck // *Cell Health Cytoskeleton.* — 2010. — Vol. 29. — P. 11—22.
10. Wei Y. Inhibitor of apoptosis proteins and apoptosis / Y. Wei, F. Fan, M. Yu // *Acta Biochim. Biophys.* — 2008. — Vol. 40. — P. 279.
11. Palm F. Renal tubulointerstitial hypoxia: Cause and consequence of kidney dysfunction / F. Palm, L. Nordquist // *Clin. Experim. Pharmacol. Physiol.* — 2011. — Vol. 38. — P. 474—480.
12. Rodriguez-Iturbe B. The role of tubulointerstitial inflammation in the progression of chronic renal failure / B. Rodriguez-Iturbe, G. Garcia // *Nephron Clin. Pract.* — 2010. — Vol. 116. — P. 81—88.

КЛЕТОЧНАЯ ГИПОКСИЯ КАК МЕХАНИЗМ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ***1В.Г. Майданник, 1,2Е.А. Бурлака, 3И.В. Багдасарова, 3О.В. Лавренчук (Киев)***

1 Национальный медицинский университет имени А.А. Богомолца, Киев, Украина

2 Каролинский институт, Стокгольм, Швеция

3ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», Киев, Украина

Цель: исследование маркеров хронической гипоксии и окислительного стресса как критериев активности микробного воспаления и его течения у детей с хроническим пиелонефритом.**Пациенты и методы.** В условиях стационара обследовано 23 ребенка в возрасте от 1 года до 17 лет с разными формами хронического пиелонефрита, из них 14 пациентов находились в стадии клинико-лабораторной ремиссии, а 9 — в стадии обострения и получали антибактериальную терапию. Обследование включало общий анализ крови и мочи, анализ мочи по Нечипоренко, биохимический анализ крови, ультразвуковое обследование почек, суточное мониторирование артериального давления, микционную цистографию. Состояние функции почек оценивали путем расчета скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца и проведения реносцинтиграфии.**Результаты.** Установлено, что развитие заболевания сопровождалось ростом скорости генерирования супероксидных радикалов Nox2 нейтрофилов, повышением уровня индуцированного гипоксией фактора HIF-1 α и снижением активности фактора системы антиапоптозной защиты Bcl-xL. Выявлена зависимость степени нарушения уровней изучаемых показателей от стадии заболевания и доказана целесообразность их использования в качестве предикторов неблагоприятного течения пиелонефрита.**Выводы.** Определение маркеров хронической гипоксии и окислительного стресса поможет подобрать патогенетически обоснованные терапевтические средства и тем самым замедлить прогрессирование патологического процесса в почках, а их мониторинг в динамике позволит оценить эффективность терапии.**Ключевые слова:** хронический пиелонефрит, дети, клеточная гипоксия, воспаление, апоптоз, Bcl-xL.**CELLULAR HYPOXIA AS A MECHANISM OF RENAL DISORDERS DURING THE CHRONIC PYELONEPHRITIS IN CHILDREN*****1V.G. Maydannik, 1,2 E.A. Burlaka, 3I.V. Bagdasarova 3O.V. Lavrenchuk (Kiev)***

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

2 Karolinski Institute, Stockholm, Sweden

3 SU «Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

Objective: To study the markers of chronic hypoxia and oxidative stress as a criterion of microbial activity of inflammation and its course in children with chronic pyelonephritis.**Patients and methods.** In the hospital were examined 23 children aged from 1 year to 17 years with various forms of chronic pyelonephritis, the 14 of which were in the stage of clinical and laboratory remission and 9 — in the stage of acute condition and received antibiotic therapy. The examination included a general analysis of blood and urine tests, Nechiporenko's urine test, biochemical blood assay, ultrasound examination of the kidneys, 24-hour monitoring of blood pressure, voiding cystography. State of kidney function was evaluated by the way of calculating the glomerular filtration rate by the Schwartz formula and the conduct of renoscintigraphy.**Results.** It is found that the development of the disease accompanied by increased generation rate of superoxide radicals Nox2 neutrophils, increased levels of hypoxia-induced factor HIF-1 α and decreased activity factor of anti-apoptotic protection Bcl-xL. The dependence of the degree of disorders of the levels of the studied parameters on the stage of the disease is found and proved the feasibility of their use as predictors of an unfavorable course of pyelonephritis.**Conclusions.** Determination of markers of chronic hypoxia and oxidative stress will help to choose pathogenesis-based treatment preparations and thus slow down the progression of the pathological process in the kidneys, and their monitoring in dynamics will assess the effectiveness of therapy.**Key words:** chronic pyelonephritis, children, cellular hypoxia, inflammation, apoptosis, Bcl-xL.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПОЧЕК У ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

Н.М. Корнев, И.Н. Бессонова

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

Цель: изучение особенностей функционального состояния почек и ранних признаков нарушения эндотелиальной функции клубочкового аппарата почек у подростков с артериальной гипертензией (АГ) с учетом массы тела и наличия у них гиперурикемии.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 50 юношей в возрасте 14–18 лет с АГ. Первую подгруппу составили 12 (24%) юношей с АГ и нормальной массой тела, вторую — 9 (18%) больных с АГ и избыточной массой тела, третью — 29 (56%) пациентов с АГ и ожирением. У всех больных был изучен анамнез заболевания и жизни с учетом факторов риска; оценивались антропометрические параметры, определялся индекс массы тела; проведены клинические исследования, офисное измерение и суточное мониторирование АД; определялись уровни мочевой кислоты сыворотки крови и микроальбуминурии, значения креатинина крови, скорость клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции.

Результаты. Установлены следующие особенности функционального состояния почек у больных АГ: повышение уровня мочевой кислоты сыворотки крови (26,0%), чаще у лиц с ожирением (31,0%); достоверно большие показатели фильтрационной и азотовыделительной функций почек у больных ПАГ, чем в группе с АГ и ожирением; изменение канальцевых функций почек у юношей с АГ и ожирением, особенно при наличии гиперурикемии.

Выводы. У подростков с АГ выявляются нарушения пуринового обмена в виде повышения сывороточной концентрации мочевой кислоты, а также изменяется функциональное состояние почек с появлением ранних признаков эндотелиальной дисфункции их клубочкового аппарата.

Ключевые слова: подростки, артериальная гипертензия, гиперурикемия, ожирение, почки.

Введение

В течение последних лет вопрос сочетания бессимптомной гиперурикемии и артериальной гипертензии является одним из наиболее обсуждаемых, как в отечественной, так и в зарубежной литературе, с позиций увеличения количества у таких пациентов числа сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Данные литературы подтверждают высокую сопряженность гиперурикемии с почечными заболеваниями, ожирением, артериальной гипертензией (АГ), нарушениями углеводного и жирового обменов, инсулинорезистентностью [1,10,13].

Впервые гипотеза о связи уровня мочевой кислоты (МК) с сердечно-сосудистыми заболеваниями обсуждалась в «Британском медицинском журнале» еще в 1886 году. В настоящее время результаты многочисленных эпидемиологических и клинических исследований позволяют рассматривать гиперурикемию как независимый фактор риска кардиоваскулярных осложнений [8,14]. Однако рядом других исследований не установлено связи между уровнем МК и кардиоваскулярным риском, либо установлено лишь в отдельных группах населения (например, среди лиц женского пола, представителей негроидной расы) [3].

Предполагают, что существует несколько механизмов, благодаря которым уровень МК может быть одним из патогенетических звеньев развития сердечно-сосудистых осложнений. Прежде всего гиперурикемию связывают с повреждающим действием кристаллов мочевой кислоты на тубулоинтерстиций почек с последующей его гигантоклеточной инфильтрацией и гиперпродукцией воспалительных цитокинов, что приводит к постепенной необратимой фибропластической трансформации интерстиция и последующим нарушениям функции клубочкового аппарата. Кроме того, активируя свободнорадикальные процессы, МК непосредственно способствует эндотелиальной дисфункции сосудов почек, снижая способность эндотели-

альных клеток выделять релаксирующие факторы, основным из которых является оксид азота (NO), ослабляет активность NO-синтазы и снижает, таким образом, способность сосудов к вазодилатации [20]. Существует концепция о нефротоксическом действии гиперурикемии, и некоторые исследователи предлагают расценивать ее у больных АГ, прежде всего, как маркер поражения почек [19]. Одним из ранних проявлений поражения эндотелия почек является микроальбуминурия (МАУ). Однако МАУ считается не только ранним прогностически неблагоприятным маркером нарушения функционального состояния почек при АГ, но также является отражением генерализованного поражения эндотелия сосудов с нарушением его проницаемости [9,18].

В связи с многообразием и противоречивостью данных литературы о механизмах развития ЭД при АГ возник интерес к изучению особенностей функционирования почек у подростков с АГ и сопутствующей ей гиперурикемией.

Цель исследования — изучение особенностей функционального состояния почек и ранних признаков нарушения эндотелиальной функции клубочкового аппарата почек у подростков с артериальной гипертензией с учетом массы тела и наличия у них гиперурикемии.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 50 юношей в возрасте 14–18 лет с АГ, которые находились на стационарном лечении в клинике ГУ «ИОЗДП НАМН».

В зависимости от массы тела больные были распределены на три подгруппы. Первую составили 12 (24%) юношей с АГ и нормальной массой тела, вторую — 9 (18%) больных с АГ и избыточной массой тела, третью — 29 (56%) пациентов, у которых АГ сопровождалась ожирением.

С целью постановки диагноза у всех больных был изучен анамнез заболевания и жизни с учетом факторов риска (отягощенная наследственность по сердечно-сосуд-

дистым заболеваниям, избыточной массе тела и ожирению, вредные привычки, гиподинамия). Оценивались антропометрические параметры: рост, масса тела, объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ, определялся индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}$. В группу подростков с нормальной массой тела относили юношей с ИМТ, который находился в пределах от 5 до 85 перцентили, в группу с избыточной массой тела вошли подростки, ИМТ которых находился в пределах от 85 до 95 перцентили, а группу с ожирением составили лица, у которых ИМТ превышал 95 перцентиль. Оценка проводилась по центильным таблицам согласно приказа МЗ Украины № 254 от 27.04.2006 г. Критерием абдоминального ожирения считали значения индекса ОТ/ОБ более 0,9.

Всем подросткам проведены клинические исследования, офисное измерение АД, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), определен уровень мочевой кислоты сыворотки крови и микроальбуминурии, состояние функции почек оценивалось по значениям креатинина крови, скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции.

Суточное мониторирование АД проводили с помощью аппарата «ЕС-3Н/АВР» с программным обеспечением CARDUOSPY (программа сертифицирована для детей) фирмы LABTECH (Венгрия), при этом определяли средние значения систолического и диастолического АД в дневное и ночное время, индекс времени гипертензии и суточный индекс для систолического и диастолического АД.

Уровень мочевой кислоты сыворотки крови определяли энзиматическим колориметрическим методом с уриказой и пероксидазой с использованием наборов Liquick Cor-UA (Польша).

Креатинин крови определялся кинетическим методом Яффе с помощью наборов Liquick Cor. Creatinine 60.

Показатели функционального состояния эндотелия клубочкового аппарата почек оценивались по уровню микроальбуминурии, определяемого в суточных образцах мочи иммуноферментным методом с использованием наборов «Альбумин» ИФА НПЛ «Гранум» (г. Харьков).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ STATGRAPHICS Plus for Windows Version 2.1. Рассчитывалась средняя арифметическая величина и стандартная ошибка средней всех показателей, достоверность различий определялась по t-критерию Стьюдента (в случае нормального распределения показателей) и методу Вилкоксона—Манна—Уитни (при отсутствии нормального распределения данных).

Результаты исследования и их обсуждение

У 44,0% подростков АГ была выявлена в течение года, а у 56,0% ее длительность превышала один год. Обращал на себя внимание тот факт, что у 52,0% подростков высокие цифры АД впервые были выявлены при профосмотрах.

Установлено, что антропометрические показатели (масса тела, ОТ, ОБ), ИМТ пациентов с АГ и избыточной массой тела, а также АГ и сопутствующим ожирением были достоверно выше, чем у их сверстников с ПАГ (табл. 1).

Известно, что абдоминальный тип ожирения является одним из компонентов метаболического синдрома и диагностируется при увеличении показателя ОТ/ОБ выше нормы. Избыточная масса тела с распределением жировой ткани по андрондному типу у подростков с ПАГ не выявлялась, а среди юношей с АГ и избыточной массой тела или ожирением регистрировалась в 55,5% и 48,3% случаев. В сравнении с лицами, страдающими ПАГ, установлены статистически значимые различия средних значений индекса ОТ/ОБ в группах пациентов с АГ и избыточной массой тела, АГ и ожирением ($0,79 \pm 0,01$; $0,89 \pm 0,02$; $0,92 \pm 0,02$ соответственно; $p < 0,001$) (табл. 1).

При углубленном опросе 86,0% юношей предъявляли различные жалобы, среди которых преобладали головные боли (у 84,0% больных), отмечавшиеся у большинства подростков с ПАГ (91,6%) и несколько реже у пациентов с АГ и избыточной массой тела или ожирением (88,9% и 79,3% соответственно). При этом в первых двух группах головные боли чаще локализовались в лобно-теменной области, а у подростков с АГ и ожирением — в лобно-височной и реже — в теменной областях. Головная боль в затылочной области встречалась реже и преимущественно у больных ПАГ. Среди подростков всех исследуемых групп преобладали головные боли давящего и пульсирующего характера. У 44,0% всех юношей отмечалась их метеозависимость и выявлялась у половины подростков с ПАГ (54,5%), у большинства подростков с АГ и избыточной массой тела (66,7%) и трети больных с ожирением (34,5%). Жалобы на кратковременные, чаще колющие, кардиалгии предъявляли 42,0% исследуемых лиц и связывали их с психоэмоциональным перенапряжением. Данная жалоба беспокоила половину подростков с ПАГ (50,0%), большинство юношей с АГ и избыточной массой тела (77,8%) и треть с АГ и ожирением (27,6%). Беспокоили также головокружения (у 24,0%), повышенная утомляемость (у 28,0%) и слабость (у 16,0%), наиболее часто отмечавшиеся у лиц с АГ и избыточной массой тела.

Таблица 1

Антропометрические показатели подростков с различными формами АГ ($M \pm m$)

Показатель	ПАГ (n=12)	АГ с избыточной массой тела (n=9)	АГ с ожирением (n=29)
Вес тела, кг	71,72±1,92	84,78±2,37**	99,51±3,02**
Рост, см	180,17±2,09	181,22±2,02	177,10±1,47
ИМТ, кг/м ²	22,05±0,19	25,77±0,37**	31,72±0,92**
ОТ, см	75,90±1,14	90,66±1,97**	99,68±2,31**
ОБ, см	94,66±1,36	100,71±1,47*	109,52±1,57**
Индекс ОТ/ОБ	0,79±0,01	0,89±0,02**	0,92±0,02**

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с подростками с ПАГ, $p < 0,01$; ** — различия достоверны по сравнению с подростками с ПАГ, $p < 0,001$.

Таблица 2

Показатели АД у подростков с различными формами АГ (M±m)

Показатель, мм рт. ст.	Подростки с ПАГ (n=12)			Подростки с ИМТ (n=9)			Подростки с ожирением (n=29)		
	день	ночь	сутки	день	ночь	сутки	день	ночь	сутки
САД	129,2±2,1	115,7±2,4	123,8±1,8	128,9±1,9	118,6±2,7	125,7±2,6	127,8±1,8	115±1,7	122,8±1,3
ДАД	76,8±2,2	64,8±2,3	73,5±1,7	75,6±1,9	65,4±1,9	71,7±1,8	76,2±1,6	63,3±1,7	71,9±1,3

Таблица 3

Показатели индекса времени гипертензии за сутки у подростков с различными формами АГ (M±m)

Показатель, мм рт. ст.	Подростки с ПАГ (n=12)	Подростки с АГ и ИМТ (n=9)	Подростки с ожирением (n=29)
САД	35,8±5,7	37,6±13,0	33,5±4,8
ДАД	41,1±6,1	27,6±9,0	26,3±4,2*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с подростками с ПАГ, p=0,03.

Отягощенную наследственность по АГ имели 88,0% подростков. Из них у 30,0% она была отягощена только по линии матери, у 22,0% – по линии отца, а у 36,0% – по обеим линиям. При этом среди юношей с ПАГ отягощенная наследственность по АГ выявлялась у 91,7%, у подростков с АГ с избыточной массой тела – у 77,8% лиц, а у юношей с АГ и ожирением – у 89,7%. Отягощенная наследственность по ожирению встречалась практически в два раза чаще у подростков с АГ и ожирением, чем у лиц с ПАГ и АГ и избыточной массой тела (82,8%, 41,7% и 44,4% соответственно; p<0,05).

Согласно данным суточного мониторирования АД, средние значения АД в течение суток у юношей исследуемых групп достоверно не отличались (табл. 2).

Известно, что суточный профиль АД у подростков является наиболее объективным показателем динамики его изменений в течение суток.

По результатам суточного мониторирования, среди подростков с ПАГ нормальное ночное снижение АД («dipper») отмечено у 50,0% лиц. Недостаточное ночное снижение АД («non-dipper») зарегистрировано у 33,3% подростков, а чрезмерное ночное снижение АД в ночной период времени («over-dipper») установлено у 16,6% исследуемых. Суточный профиль «night-peaker» у подростков с ПАГ не был зарегистрирован.

В группе с АГ и ИМТ распределение было следующим: нормальное ночное снижение АД («dipper») установлено у 44,5% больных, недостаточное ночное снижение («non-dipper») зарегистрировано у 55,5% человек, суточный профиль «night-peaker» в этой группе подростков не регистрировался.

Среди юношей с АГ и ожирением 65,5% имели достаточное ночное снижение АД «dipper», суточный профиль «non-dipper» зарегистрирован у 24,1% исследуемых, «over-dipper» установлен у 13,8%, а «night-peaker» – у 3,4%.

При оценке индекса времени гипертензии систолического давления за сутки достоверных отличий по группам не выявлено, но для диастолического давления этот

индекс был достоверно выше в группе подростков с ПАГ (табл. 3).

В проведенном нами исследовании бессимптомная гиперурикемия была выявлена у 13 (26,0%) подростков с АГ и встречалась у трети больных с ожирением (31,0%), у 25% пациентов с ПАГ и 11,1% больных с АГ и избыточной массой тела.

Установлено, что средние величины уровня мочевой кислоты крови в группах юношей с ПАГ и АГ с ожирением достоверно не отличались (0,408±0,02 ммоль/л и 0,416±0,02 ммоль/л соответственно). Значения сывроточной концентрации мочевой кислоты у подростков с АГ и ИМТ находились в пределах от 0,202 ммоль/л до 0,457 ммоль/л и составили 0,351±0,02 ммоль/л по группе в целом, что достоверно ниже аналогичных показателей группы подростков с ПАГ (0,408±0,02 ммоль/л, p<0,05) (табл. 4).

При изучении азотовыделительной функции почек средние значения креатинина крови у пациентов с ПАГ, АГ и ИМТ достоверных отличий не имели и составили 0,105±0,004 ммоль/л и 0,110±0,004 ммоль/л соответственно. Показатели креатинина сывротки крови у подростков с АГ и ожирением колебались от 0,048 ммоль/л до 0,119 ммоль/л и составили 0,094±0,003 ммоль/л в среднем по группе, что достоверно ниже в сравнении с группой подростков с ПАГ (0,105±0,004 ммоль/л, p<0,05).

Скорость клубочковой фильтрации в группе юношей с ИМТ имела тенденцию к снижению по сравнению с больными ПАГ (123,8±16,08 мл/мин и 167,5±19,71 мл/мин соответственно, p<0,1), а в группе подростков с АГ и ожирением этот показатель был достоверно ниже (табл. 5). Следует отметить, что только в группе подростков с ПАГ средние значения скорости клубочковой фильтрации значительно превышали нормальные показатели и составили 167,5±19,71 ммоль/л, что позволяет говорить о гиперфильтрации.

Средние значения канальцевой реабсорбции по группам находились в пределах нормы и достоверно не отличались.

Таблица 4

Показатели уровня мочевой кислоты сывротки крови у подростков с АГ в зависимости от массы тела (M±m)

Показатель	Подростки с ПАГ (n=12)	Подростки с АГ и ИМТ (n=9)	Подростки с АГ и ожирением (n=29)
Мочевая кислота сывротки крови, ммоль/л	0,408±0,02 (0,309-0,579)	0,351±0,02* (0,202-0,457)	0,416±0,02 (0,261-0,645)

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с подростками с ПАГ, p<0,05.

Таблица 5

Показатели функционального состояния почек у подростков с различными формами АГ ($M \pm m$)

Показатель	Подростки с ПАГ (n=12)	Подростки с АГ и ИМТ (n=9)	Подростки с АГ и ожирением (n=29)
Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	0,105±0,004 (0,078–0,122)	0,110±0,004 (0,089–0,122)	0,094±0,003* (0,048–0,119)
Клубочковая фильтрация, мл/мин	167,5±19,71 (94,2–303,0)	123,8±16,08 (73,0–195,9)	125,6±12,85* (42,6–253,0)
Канальцевая реабсорбция, %	97±0,41 (95–99)	97,78±0,45 (96–99)	97,54±0,28 (95–99)
Микроальбуминурия, мг/л	41,25±14,79 (0,5–158,8)	31,0±10,23 (0,5–95,3)	32,12±7,57 (1,7–161,4)

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с подростками с ПАГ, $p < 0,05$.

Таблица 6

Показатели функционального состояния почек у подростков в зависимости от наличия гиперурикемии ($M \pm m$)

Показатель	Нормоурикемия (n=37)	Гиперурикемия (n=13)
Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	0,099±0,003	0,098±0,005
Клубочковая фильтрация, мл/мин	126,38±9,6	157,49±23,1
Канальцевая реабсорбция, %	97,16±0,23	98,0±0,35*
Микроальбуминурия, мг/л	38,81±7,7	22,79±6,2

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с подростками с нормоурикемией, $p < 0,05$.

Таблица 7

Показатели концентрационной функции почек у подростков с различными формами АГ, гиперурикемией ($M \pm m$)

Показатель	Подростки с ПАГ (n=12)	Подростки с АГ и ИМТ (n=9)	Подростки с АГ и ожирением (n=29)	Подростки с АГ и нормоурикемией (n=37)	Подростки с АГ и гиперурикемией (n=13)
Минимальные значения удельного веса мочи	1,012±0,003	1,011±0,002	1,010±0,001	1,011±0,001	1,011±0,002
Максимальные значения удельного веса мочи	1,027±0,001	1,027±0,001	1,025±0,001	1,025±0,001	1,025±0,002

При изучении функционального состояния эндотелия клубочкового аппарата почек было установлено, что МАУ регистрировалась у 23 (46,0%) подростков, преобладая в группе подростков с ПАГ (58,3%), реже она выявлялась у лиц с АГ и ожирением (44,8%) и юношей с АГ и ИМТ (33,3%), а ее средние величины превышали допустимые значения во всех группах обследуемых подростков (табл. 5). У лиц с повышенными показателями МАУ была выявлена тенденция к увеличению скорости клубочковой фильтрации (147,3±16,5 мл/мин против 121,7±10,5 мл/мин, $p < 0,1$).

Анализ средних показателей креатинина сыворотки крови и клубочковой фильтрации у подростков с АГ в зависимости от наличия у них сопутствующей гиперурикемии достоверных отличий не выявил (табл. 6).

Значения канальцевой реабсорбции у юношей с повышенным уровнем мочевой кислоты крови были достоверно выше по сравнению с группой лиц без гиперурикемии – (98,0±0,35)% и (97,16±0,23)% соответственно, $p < 0,05$. В то же время было установлено, что при повышенных и нормальных значениях мочевой кислоты сыворотки крови уровень микроальбуминурии достоверно не отличался (22,8±6,2 мг/л и 38,8±7,7 мг/л, $p > 0,05$).

При исследовании концентрационной функции почек средние значения удельного веса мочи среди подростков исследуемых групп, а также в зависимости от наличия гиперурикемии достоверных отличий не имели (табл. 7).

Гипоизостенурия не регистрировалась ни в одной из групп. Никтурия чаще отмечалась у подростков с ПАГ (41,6%), чем у лиц с АГ и ИМТ или ожирением (33,3% и 27,6% соответственно), а также преобладала у юношей с АГ и гиперурикемией (38,5%) по сравнению с больными АГ и нормальным уровнем мочевой кислоты сыворотки крови (29,7%).

Таким образом, проведенные исследования показали, что у подростков с АГ выявляются нарушения пуринового обмена в виде повышения сывороточной концентрации мочевой кислоты, а также изменяется функциональное состояние почек с появлением ранних признаков эндотелиальной дисфункции их клубочкового аппарата. При этом не установлено связи между фильтрационной функцией почек и МАУ с повышенным уровнем мочевой кислоты сыворотки крови. Можно предположить, что данные показатели определялись плотностью АД в течение суток, а изменение канальцевых функций почек (канальцевой реабсорбции, концентрации) было ассоциировано с гиперурикемией.

Выводы

1. У 26,0% подростков с АГ установлено повышение уровня мочевой кислоты сыворотки крови, при этом частота гиперурикемии преобладала у лиц с ожирением (31,0%).

2. У больных ПАГ показатели фильтрационной и азотовыделительной функций почек (скорость клубочковой фильтрации, креатинин сыворотки) были достоверно выше, чем в группе подростков с АГ и ожирением.

3. У юношей с АГ и ожирением, особенно при наличии гиперурикемии, отмечалось изменение канальцевых функций почек (увеличение канальцевой реабсорбции, никтурия).

ЛИТЕРАТУРА

1. Березин А. Е. Кардиоренальный синдром / А. Е. Березин, В. А. Визир // Артериальная гипертензия. — 2011. — № 2 (16). — С. 100—109.
2. Рюаткина Л. А. Современные представления о роли нарушения пуринового обмена у больных с артериальной гипертензией и возможности лозартана / Л. А. Рюаткина // Кардиология. — 2006. — № 4. — С. 89—94.
3. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study / M. J. Bos, P. J. Koudstaal, A. Hoffman [et al.] // Stroke. — 2006. — Vol. 37. — P. 1503—1507.
4. Microalbuminuria and early endothelial activation in essential hypertension / S. Cottone, G. Mule, E. Nardi [et al.] // J. Hum Hypertens. — 2006. — Vol. 36. — P. 8—115.
5. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents / E. S. Ford, C. Li, S. Coos, H. K. Choi // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 2526—2532.
6. Koeing W. Uric acid, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases: fueling the common soil hypothesis? / W. Koeing, C. Meisinger // Clin. Chem. — 2008. — Vol. 54. — P. 231—233.
7. Gout and the risk of acute myocardial infarction / E. Krishnan, J. F. Baker, D. E. Furst, H. R. Schumacher // Arthritis Rheum. — 2006. — Vol. 54. — P. 2688—2696.
8. Mikroalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage / P. Ochodnický, R. H. Henning, van Dokkum R. P. de Zeeuw D. // Cardiovasc Pharmacol. — 2006. — Vol. 47 (Suppl. 2). — P. 151—62.
9. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study) / J. Schader, S. Luders, A. Kuischewski [et al.] // J. Hypertens. — 2006. — Vol. 24 (3). — P. 541—458.
10. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in adults over 40 years: a population study from Central China / Y. Shan, Q. Zhang, Z. Liu [et al.] // Nephrology (Carlton). — 2010. — Vol. 15 (3). — P. 354—361.
11. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension / C. Zoccali, R. Mario, F. Mallamaci [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17. — P. 1466—1471.

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ НИРОК У ПІДЛІТКІВ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ І ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

М.М. Корень, І.М. Бессонова

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Мета: вивчення особливостей функціонального стану нирок та ранніх ознак порушення ендотеліальної функції клубочкового апарату нирок у підлітків з артеріальною гіпертензією (АГ) з урахуванням маси тіла та наявності у них гіперурикемії.

Пацієнти і методи. У дослідженні взяли участь 50 юнаків віком 14—18 років з АГ. Першу підгрупу склали 12 (24%) юнаків з АГ і нормальною масою тіла, другу — 9 (18%) хворих з АГ та надлишковою масою тіла, третю — 29 (56%) пацієнтів з АГ та ожирінням. У всіх хворих вивчали анамнез захворювання і життя з урахуванням факторів ризику; оцінювались антропометричні параметри, визначався індекс маси тіла; проведено клінічні дослідження, офісний вимір та добове моніторування АД; визначались рівні сечової кислоти сироватки крові і мікроальбумінурії, значення креатиніну крові, швидкість клубочкової фільтрації і канальцевої реабсорбції.

Результати. Встановлені наступні особливості функціонального стану нирок у хворих АГ: підвищення рівня сечової кислоти сироватки крові (26,0%), частіше в осіб з ожирінням (31,0%); достовірно вищі показники фільтраційної та азотовидільної функцій нирок у хворих ПАГ, ніж у групі з АГ та ожирінням; зміна канальцевих функцій нирок у юнаків з АГ та ожирінням, особливо за наявності гіперурикемії.

Висновки. У підлітків з АГ виявляються порушення пуринового обміну у вигляді підвищення сироваткової концентрації сечової кислоти, а також змінюється функціональний стан нирок з появою ранніх ознак ендотеліальної дисфункції їх клубочкового апарату.

Ключові слова: підлітки, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, ожиріння, нирки.

FEATURES OF THE KIDNEY FUNCTION IN ADOLESCENTS WITH VARIOUS FORMS OF HYPERTENSION AND HYPERURICEMIA

M.M. Korenev, I.M. Bessonova

State Institution «Institute of Child and Adolescent Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkov, Ukraine

Objective: To study the features of kidney functional condition and early signs of endothelial dysfunction of glomerular apparatus of the kidneys in adolescents with arterial hypertension (AH) taking into account the weight and hyperuricemia presence.

Patients and methods. The study included 50 young boys in the age of 14—18 years with arterial hypertension. The first subgroup consisted of 12 (24%) young boys with arterial hypertension and normal body weight, the second one- 9 (18%) patients with arterial hypertension and overweight, and in the third group were- 29 (56%) of patients with arterial hypertension and obesity. Medical history and life, taking into account risk factors were studied in all patients; also were evaluated anthropometric parameters, determined body mass index; were conducted clinical studies, office measurement and 24-hour monitoring of blood pressure; the determination of levels of serum uric acid and microalbuminuria, the values of blood creatinine, glomerular filtration rate and tubular reabsorption.

Results. There are found peculiarity of functional kidney condition in patients with arterial hypertension as follows: a higher level of serum uric acid (26.0%), most often in obese (31.0%); significantly greater data of filtration and nitrogen-eliminative kidney functions in patients with primary arterial hypertension than in the group with arterial hypertension and obesity; changes in tubular kidney function in young boys with arterial hypertension and obesity, especially at presence of hyperuricemia.

Conclusions. In adolescents with arterial hypertension identified violations of purine metabolism in the form of increased serum uric acid concentrations, as well as changes of functional kidney condition with the advent of the early signs of endothelial dysfunction of its glomerular apparatus.

Key words: adolescents, arterial hypertension, hyperuricemia, obesity, kidney.

ПОДРОСТКОВЫЙ ЭТАП СТАНОВЛЕНИЯ ЛИЧНОСТНОЙ ЗРЕЛОСТИ У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК

Т.В. Шипелик, А. П. Чуприков

НМАПО им П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Цель: изучение влияния гендерного фактора на становление личностной зрелости подростков.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 273 подростка: 130 девушек и 143 юноши — учащиеся старших классов шести средних школ г. Киева. Были использованы следующие методы психодиагностики: тест смысловых ориентаций Д.А. Леонтьева, шкала социально-психологической адаптированности К. Роджерса и Р. Даймонда, пакет методик О.И. Моткова «Гармония», включающий методики «Базовые стремления» и «Жизненное предназначение»; личностная и ситуативная тревожность исследовалась с помощью методики Ч. Спилбергера в адаптации Ю. Ханина, социометрический статус подростков измерялся с помощью методики «Выбор». Для характеристики личностного развития был использован опросник российской Академии образования, который позволил выявить особенности формирующегося жизненного опыта подростков.

Результаты. Установлено, что личностная зрелость в возрастной группе 14–15 лет у девушек наступает раньше, чем у юношей, они опережают мальчиков в психологическом развитии, что проявляется в процессах самореализации, самоопределения и самоутверждения. Девушки лучше адаптированы в социуме, что связано с гибкостью эмоциональной, познавательной и мотивационной сфер.

Выводы. По результатам исследования выявлены гендерные особенности становления психологической зрелости в подростковом возрасте.

Ключевые слова: личностная зрелость, гармоничность личности, личностные образования, личностный потенциал, самоактуализация, смысл жизни, система ценностей, качество жизни, жизненное предназначение, жизненная перспектива, духовное развитие.

Введение

Проблема становления личностной зрелости является динамическим процессом, на который оказывает мощное влияние возрастной фактор. В трудах отечественных психологов с разных позиций доказывается, что саморазвитие и самоактуализация — это показатель личностной зрелости (Л.С. Выготский, Л.И. Божович, А.Н. Леонтьев, Д.А. Леонтьев, Д.И. Фельдштейн, Г.А. Цукерман, И.С. Кон, Т.В. Драгунова и др.) [16]. В рамках культурно-исторической концепции Л.С. Выготским выделены новообразовательные подросткового возраста — развитие рефлексии и на ее основе самосознания. Самосознание способствует формированию нравственного мировоззрения, которое, по мнению Л.И. Божович, является ведущим психологическим новообразованием подросткового возраста. Нравственное мировоззрение является психологической характеристикой зрелой личности, так как именно мировоззренческий уровень развития способствует освоению высших смысловых ценностей [21]. Потребность в смысловых ценностях характеризует взрослые формы поведения. В.В. Абраменкова в своих исследованиях показала, что развитие личности тесно связано со становлением гендерной идентичности [1]. В связи с этим целью нашего исследования также явилось изучение влияния гендерного фактора на становление личностной зрелости. С этих позиций нами изучены различные аспекты становления личностной зрелости у подростков киевских школ.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 273 подростка: 130 девушек и 143 юноши — учащиеся старших классов

шести средних школ. Исследование проводилось на протяжении 2007–2010 гг.

При выборе методик для исследования были использованы близкие по предметной направленности, но разные по форме, методы психодиагностики: тест смысловых ориентаций Д.А. Леонтьева, шкала социально-психологической адаптированности (СПА) К. Роджерса и Р. Даймонда, пакет методик О.И. Моткова «Гармония», включающий методики «Базовые стремления» и «Жизненное предназначение»; также исследовалась личностная и ситуативная тревожность с помощью методики Ч. Спилбергера в адаптации Ю. Ханина, измерялся социометрический статус подростков с помощью методики «Выбор». Для характеристики личностного развития был использован опросник российской Академии образования, который позволил выявить особенности формирующегося жизненного опыта подростков.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные с помощью методик «Гармония» результаты позволили разделить изучаемую выборку на три группы:

- 1 группа — «высокогармоничные» подростки: 48 (17,58%) человек. Эта группа составила контрольную.
- 2 группа — «среднегармоничные» подростки: 167 (61,17%) человек.
- 3 группа — «низкогармоничные» подростки: 58 (21,24%) человек.

На основе проведенного исследования было установлено, что между личностной зрелостью и гармоничностью существует тесная взаимосвязь. Гармоничность определя-

Таблица 1

Распределение показателя гармоничности по полу

Гармоничность ядра личности	Количество обследованных (n=273)			
	Юноши (n=143)		Девушки (n=130)	
	абс.	%	абс.	%
Высокая	24	16,78	24	18,46
Средняя	82	57,34	85	65,38
Низкая	37	25,87	21	16,15

Таблица 2

Распределение коэффициента СПА по полу

Коэффициент социально-психологической адаптации	Количество обследованных (n=273)			
	Юноши (n=143)		Девушки (n=130)	
	абс.	%	абс.	%
Норма	16	11,18	20	15,38
Выше нормы	69	48,25	86	66,15
Ниже нормы	58	40,55	24	18,46

Таблица 3

Выраженность показателя личностной тревожности по полу

Личностная тревожность	Количество обследованных (n=273)			
	Юноши (n=143)		Девушки (n=130)	
	абс.	%	абс.	%
Высокая	36	25,17	61	46,92
Умеренная	84	58,74	66	50,76
Низкая	23	16,08	3	>2,3

Таблица 4

Социометрический статус у юношей и девушек

Социометрический статус	Количество обследованных (n=273)			
	Юноши (n=143)		Девушки (n=130)	
	абс.	%	абс.	%
Лидер	24	16,78	53	40,76
Предпочитаемый	48	33,56	45	34,61
Принятый	66	46,15	28	21,53
Изолированный	5	3,49	4	3,07

ется сформированностью и сбалансированностью интеллектуальной, эмоциональной и поведенческой сфер. Кроме того, на осознание и проявление личностью своего потенциала существенное влияние в подростковом периоде оказывает формирующаяся гендерная идентичность. С помощью методики «Базовые стремления» были получены следующие показатели гармоничности у девушек и юношей.

Достоверных различий между количеством юношей и девушек с высокой и средней гармоничностью не выявлено. Однако в группе юношей низкогармоничных подростков больше, чем в группе девушек ($p < 0,05$). Низкогармоничные подростки представляют собой группу риска по развитию антисоциального, асоциального и аутодеструктивного поведения [19].

Социально-психологическая зрелость может быть достигнута в процессе самоосуществления, о котором свидетельствуют результаты теста смысложизненных ориентации [8]. Анализ результатов теста Д.А. Леонтьева выявил, что показатели по всем факторам, которые образуют смысложизненные ориентации (осознание жизненной перспективы, удовлетворенность процессом самореализации и сформированный интервальный локус контроля), у девушек достоверно выше по сравнению с юношами этого возраста ($p < 0,01$). Большинство девушек более ответственно относятся к своей жизни: на основании полученных результатов по 4 и 5 факторам этого теста можно сделать вывод, что у большинства девушек сформирован интервальный локус контроля, в то время как у большинства юношей — экстернальный. Это свидетельствует в пользу того, что личностная зрелость у девушек наступает раньше, чем у юношей.

Результаты по следующей методике — шкале социально-психологической адаптированности К. Роджерса и Р. Даймонда — показали, что девушки лучше адаптированы в социуме, чем юноши. Социально-психологическая адаптированность способствует гармоничному и конструктивному взаимодействию между сверстниками и социальными группами, готовности к сотрудничеству с ними, а также уважительному отношению к личности.

У 66% девушек коэффициент СПА выше нормы, что на 17,9% выше, чем в группе юношей ($p < 0,01$). В то же

время юношей со сниженным коэффициентом СПА больше, чем девушек ($p < 0,01$).

Среди юношей и девушек с нормальным коэффициентом СПА достоверных различий не выявлено.

С помощью методики Спилбергера изучена личностная и ситуативная тревожность в группах у юношей и девушек. Личностная тревожность оказывает влияние на самоактуализацию, так как решение смысложизненных вопросов, связанных с ней, протекает на фоне экзистенциальной тревоги [12]. Выявлено, что девушек с высокой личностной тревожностью на 21,75% больше, чем юношей ($p < 0,01$). А юношей с низкой личностной тревожностью на 13,78% больше, чем девушек ($p < 0,01$).

Среди юношей и девушек с умеренной личностной тревожностью достоверных различий не выявлено (табл. 3).

Высокая ситуативная тревожность оказывает отрицательное влияние на проявление личностного потенциала. Анализ результатов ситуативной тревожности в группах юношей и девушек не выявил достоверных различий между ними.

И девушки, и юноши испытывают острую потребность в самоактуализации, но на основе полученных результатов можно сказать, что процесс самоактуализации у девушек протекает более драматично. Личностный рост у девушек в условиях гендерного неравенства — это сложный процесс, который связан с экзистенциальной тревогой [9]. Юноши при самоактуализации получают большее признание социального окружения, поэтому они, возможно, более психологически устойчивы, и среди них высокотревожных почти вдвое меньше по сравнению с девушками.

С помощью методики «Выбор» получены следующие результаты в группах юношей и девушек (табл. 4).

Среди девушек лидеров на 23,98% больше, чем юношей ($p < 0,01$). Статус «предпочитаемый» примерно одинаково распределен среди юношей и девушек, достоверных различий в группах не выявлено.

Среди «принятых» юношей на 24,62% больше, чем девушек ($p < 0,01$). Среди «изолированных» в коллективе по 3% юношей и девушек.

Наиболее высокий социометрический статус «лидер» и «предпочитаемый» характерен для 75,38% девушек и

Таблица 5

Выраженность полярных ориентаций по полу

№	Полярная ориентация	Количество обследованных (n=273)			
		Юноши (n=143)		Девушки (n=130)	
		абс.	абс.	абс.	абс.
I	Творец	32	22,37	51	39,23
	Исполнитель	32	22,37	26	20
	Не выражена	79	55,24	53	40,76
II	Руководитель	85	59,44	82	63,07
	Подчиненный	16	11,18	9	6,92
	Не выражена	42	29,37	39	30
III	Поддержка других	63	44,05	82	63,07
	Поддержка себя	39	27,27	15	11,53
	Не выражена	41	28,67	33	25,38
IV	Духовная	29	20,27	39	30
	Ситуативная	46	32,16	30	23,07
	Не выражена	68	47,55	61	46,92

50,34% юношей. Девушек с высоким статусом на 25,04% больше, чем юношей ($p < 0,01$). На основании этих данных можно сделать вывод, что девушки выстраивают более качественные межличностные отношения при общении со сверстниками, чем юноши. И наоборот – наименее низкий статус «принятый» и «изолированный» – характерен почти для 50% юношей ($p < 0,01$).

Уникальной жизненной задачей каждого человека является реализация своего жизненного предназначения. Методика «Жизненное предназначение» в большей степени выявляет, помимо содержания предназначений, факторы, организующие процесс самореализации жизненных предназначений, а также показатель включенности опрашиваемого в их осуществление [11]. Анализ результатов в четырех парах полярных ориентации, полученных с помощью этой методики, выявил следующее (табл. 5).

I пара: исполнитель – творец. У девушек творческая ориентация на 16,86% выше, чем у юношей ($p < 0,01$). У 55% юношей эта пара ориентации оказалась невыраженной, что на 14,48% выше, чем у девушек ($p < 0,01$).

II пара: руководитель – подчиненный. Анализ результатов в паре «руководитель – подчиненный» не выявил достоверных различий между юношами и девушками.

III пара: поддержка других – поддержка себя. Альтруистическая ориентация (поддержка других) у девушек выражена на 19,02% больше, чем у юношей ($p < 0,01$).

Противоположная ориентация – поддержка себя – у юношей на 15,74% выше, чем у девушек ($p < 0,01$).

IV пара: духовная – ситуативная. Духовная ориентация у девушек на 9,73% выше, чем у юношей ($p < 0,05$).

Противоположная (ситуативная) ориентация у юношей на 9,09% выше, чем у девушек ($p < 0,05$).

Таким образом, наименее выраженными оказались духовная и творческая ориентации, но они достоверно выше у девушек по сравнению с юношами.

В плане прогрессивного развития наибольшее значение имеют духовная, творческая и альтруистическая ориентации, так как именно они связаны с созидательным характером жизнедеятельности и, следовательно, с духовным началом. Выраженность этих ориентаций отражает уровень нравственного сознания личности. Становление нравственного сознания у женщин изучала К. Гиллиган. Все эти три ориентации у девушек достоверно выше, чем у юношей.

С помощью этой методики также проведен анализ внутриличностных факторов по полу, влияющих на осуществление жизненных предназначений (табл. 6).

Девушек с внутренним локусом контроля на 10,28% больше, чем юношей ($p < 0,05$).

Распределение таких внутриличностных факторов в группах юношей и девушек, как осознанность жизненных предназначений и жесткость направленности, не выявило достоверных различий между полами.

Девушки больше, чем юноши, верят в осуществление своего жизненного предназначения. Ответ «да» среди них встречается на 14,08% чаще, чем у юношей ($p < 0,05$).

Не уверены (ответ «не знаю»), что осуществят свое жизненное предназначение, 19,58% юношей, что на 8% выше, чем у девушек ($p < 0,01$).

Не верят в осуществимость своего предназначения 9% юношей, что на 6% выше, чем у девушек ($p < 0,05$) (табл. 7).

I. Девушек с высоким показателем Джп на 15,67% больше, чем юношей ($p < 0,01$). И наоборот – юношей с низким показателем Джп на 21,96% больше, чем девушек ($p < 0,01$).

II. В группах юношей и девушек с высоким и средним показателем Гожп не выявлено достоверных различий.

Таблица 6

Анализ внутриличностных факторов

Внутриличностный фактор	Количество обследованных (n=273)			
	Юноши (n=143)		Девушки (n=130)	
	абс.	абс.	абс.	абс.
Внутренний локус	92	64,33	97	74,61
Внешний локус	51	35,66	33	25,38
Высокая осознанность	81	56,64	84	64,61
Низкая осознанность	62	43,35	46	35,38
Однонаправленность	13	9,09	10	7,69
Разнонаправленность	130	90,9	120	92,3
Вера в осуществимость:				
– да	102	71,32	111	85,38
– нет	13	9,09	4	3,07
– не знаю	28	19,58	15	11,53

Показатели осуществления жизненных предназначений (ЖП)

№	Показатель осуществления ЖП	Количество обследованных (n=273)			
		Юноши (n=143)		Девушки (n=130)	
		абс.	абс.	абс.	абс.
I	Джп*				
	высокая	48	33,56	64	49,23
	средняя	46	32,16	50	38,46
	низкая	49	34,26	16	12,3
II	Гожп				
	высокая	38	26,57	43	33,07
	средняя	69	48,25	69	53,07
	низкая	36	25,17	18	13,84
III	Кожп				
	высокая	16	11,18	36	27,69
	средняя	25	17,48	39	30
	средневысокая	37	25,87	34	26,15
	низкая	57	39,86	17	13,07
	ниже среднего	8	5,59	4	3,07

Примечание: Джп — это удовлетворение своих жизненных целей при самореализации; Гожп — показатель, отражающий гармоничность внутренних условий для осуществления жизненных предназначений; Кожп — реальная гармоничность осуществления жизненных предназначений.

Таблица 8

Вербальный ответ о жизненном предназначении

№	Жизненное предназначение (вербальный ответ)	Количество обследованных (n=273)			
		Юноши (n=143)		Девушки (n=130)	
		абс. ч.	абс. ч.	абс. ч.	абс. ч.
I	Незрелые ответы				
	не знаю	59	41,25	21	16,15
	жить в свое удовольствие	4	2,79	2	1,53
II	Материальные блага				
	бизнес	6	4,19	1	0,76
	карьера и образование	35	24,47	18	13,84
	успех и популярность	3	2,09	3	2,3
	высокооплачиваемая работа	3	2,09	1	0,76
III	Духовные				
	забота о близких	-	-	20	15,38
	творчество	3	2,09	5	3,84
	прожить достойно	-	-	5	3,84
	жить по любви в семье	2	1,39	25	19,23
	быть хорошей мамой	-	-	4	3,07
	самосовершенствование	10	6,99	10	7,69
	реализация себя	15	10,48	15	11,53
	оставить след в истории	2	1,39	-	-
	вклад в науку	1	0,69	-	-

Однако юношей с низким показателем Гожп на 11,33% больше, чем девушек ($p < 0,01$).

III. Девушек с высоким показателем Кожп в 2 раза больше, чем юношей на 16,51% ($p < 0,01$).

Юношей с низким показателем Кожп в 3 раза больше, чем девушек, на 26,79% ($p < 0,01$).

Таким образом, показатели осуществления самореализации у девушек к 14–15 годам выше, чем у юношей той же возрастной группы.

Данная методика предусматривает вербальный ответ о своем жизненном предназначении. Ответы подростков можно условно разделить на три группы: 1 — незрелые ответы; 2 — жизнь ради материального благополучия; 3 — преобладание духовных потребностей (табл. 8).

Юноши на 25% чаще, чем девушки, дают незрелые ответы ($p < 0,01$). Чаще, чем девушки, юноши выбирают карьеру ($p < 0,05$).

Среди девушек преобладают ответы из третьей группы вопросов. Больше всего ответов у девушек связано с созданием семьи ($p < 0,01$) и заботой о близких. Только после удовлетворения этих потребностей девушки выбирают карьеру и образование, а также реализацию себя как личности.

Таким образом, у девушек на первом месте стоит забота о другом человеке, что говорит о более высоком нравственном уровне самосознания по сравнению с юношами. На основании этих данных можно сделать вывод, что счастье для большинства девушек связано с духовными потребностями, а для юношей, за исключением высокогармоничной группы, — с материальными.

Опросник РАО позволил выявить формирующийся опыт подростка. Он включает в себя шесть блоков вопросов: интересы подростков, отношение к здоровому образу жизни, учебе и профессиональной деятельности, отношение к новым социальным проблемам, вопросы безопасности, вопросы помощи и поддержки.

Анализируя ответы на первый блок вопросов, можно сделать вывод, что интересы девушек и юношей в подростковом возрасте имеют много общего. Для тех и других наиболее значимо общение с друзьями и увлечение музыкой, увлечение познавательными программами и литературой, любимым жанром кино являются комедии.

Для девушек достоверно более значим интерес к чтению. Они увлекаются жанром романа и поэзией, а также театром. Для юношей достоверно более значимо увлече-

ние эротикой, спортом, политикой. Среди музыкальных жанров у юношей преобладает рэп и тяжелый рок, а у девушек — поп-музыка.

Самым важным для поддержания ЗОЖ юноши считают занятия спортом, достоверная разница в сравнении с девушками ($p < 0,01$). У девушек наиболее значимым для поддержания здоровья является наличие смысла жизни ($p < 0,01$). Второе место по значимости для здоровья, и для юношей, и для девушек, занимает отказ от употребления наркотиков, Однако юноши придают этому больше значения ($p < 0,01$).

На третьем месте для юношей в сохранении здоровья является отказ от курения, а для девушек — занятия спортом.

Для ЗОЖ девушки по сравнению с юношами большее значение придают полноценному питанию ($p < 0,05$), отказу от случайных половых связей ($p < 0,01$), духовной жизни ($p < 0,05$).

Анализируя ответы юношей и девушек на блок вопросов, касающихся отношения к социальным проблемам, можно прийти к выводу, что девушки более зрело к ним подходят. Они больше склонны к помощи, сочувствию и поддержке в трудную минуту. Это характерно в их отношении к проституции, что особо актуально в условиях духовного кризиса. Проституция — это не столько социальная, сколько проблема гендерного неравенства. По ответам на данный вопрос (в том числе и непредусмотренным), в два раза больше девушек по сравнению с юношами считает, что нужно бороться не только с ней, но и с ее причинами.

Среди подростковых страхов, и у юношей, и у девушек, лидирует страх заболеть СПИДом, второе место у обоих полов занимает страх остаться инвалидом. Третье место у юношей занимает страх приобщения к наркотикам ($p < 0,01$). У девушек третье место занимает страх сумасшествия.

Среди вероятных опасностей у обоих полов достаточно высокая доля (10% и выше) страха потерять жилье и быть жертвой катастрофы.

Среди непредусмотренных ответов, и у девушек, и у юношей, одинаково часто встречается страх потерять близких людей и остаться в одиночестве — по 17 чел., что составляет 13,07% у девушек и 11,88% у юношей.

Ответы на блок вопросов, касающихся профессиональной деятельности, выявили, что и для девушек, и для юношей наиболее выбираемой и престижной является профессия бизнесмена. Второе место у девушек занимает профессия юриста ($p < 0,05$). На третьем месте по значимости для девушек является профессия экономиста. Высокую значимость для девушек имеет также профессия врача ($p < 0,01$). У юношей на втором и третьем местах находятся профессии экономиста и юриста. Значимость профессий военного, врача, инженера, научного работника, работника сферы обслуживания для юношей составляет менее 10%. Совсем не выбирают подростки рабочие профессии.

Из непредусмотренных ответов среди юношей наиболее популярна профессия программиста — 10 (6,99%) чел. Выбор профессии для обоих полов основан на материальном стимуле. Только 3 (2,3%) человека среди девушек и 4 (2,79%) человек среди юношей в непредусмотренных ответах указали, что заниматься необходимо любимым делом.

Выводы

Проведенное исследование позволяет сделать вывод, что девочки в возрасте 14–15 лет опережают мальчиков той же возрастной группы в психологическом развитии, что проявляется в процессах самореализации, самоопределения и самоутверждения.

Самоопределение, как новообразование подросткового возраста, способствует выработке своей активной позиции по отношению ко всем основным сферам жизни. С помощью опросника РАО определена позиция подростков в отношении к новым социальным проблемам, учебе и профессиональной деятельности, вопросам безопасности, помощи и поддержки, здорового образа жизни, а также их интересы. Сравнение ответов юношей и девушек позволило достоверно выявить «социальную одаренность» девушек, что выражается в их зрелом подходе к социальным проблемам. Высокий уровень эмпатии у девушек обнаруживает у них высокий уровень духовных способностей. «Социальная одаренность» проявляется в обостренном чувстве справедливости (у девушек это отчетливо проявляется в отношении к проституции, наркомании, ранней беременности), чувстве ответственности и терпимости в работе с людьми (девушки больше склонны к сочувствию и поддержке в трудную минуту), наличии преувеличенных страхов, которое связано с экзистенциальной тревогой. «Социальная одаренность» свидетельствует о более зрелой системе личностных ценностей, что отражено в ответах на блоки вопросов о ЗОЖ, учебе и профессиональной деятельности, а также вербальном ответе о назначении человека в методике «Жизненное предназначение». У девушек осмысленность жизни и ее духовное содержание являются наиболее значимыми в поддержании здоровья. В отношении к образованию у девушек, по сравнению с юношами, прослеживается более ответственное отношение к учебе.

Изучение самореализации с помощью теста СЖО с достоверной разностью ($p < 0,01$) позволило выявить, что для большинства девушек, по сравнению с юношами, характерно осознание жизненной перспективы, сформированный интервальный локус контроля, высокая целеустремленность, а следовательно, ответственность за реализацию своей жизни. Самореализация способствует прогрессивному развитию личности, для развертывания которого большое значение имеет выраженность духовной, творческой и альтруистической ориентации. Данные ориентации изучены с помощью методики «Жизненное предназначение». С помощью этой методики показано, что духовная, творческая и альтруистическая ориентации достоверно более выражены у девушек по сравнению с юношами. С помощью методики «Жизненное предназначение» также изучены показатели осуществления самореализации — Джп, Гожп и Кожп. Эти показатели также достоверно выше у девушек. Высокие показатели самореализации тесно связаны с гармоничностью личности. С помощью методики «Базовые стремления» и определения показателя ГЯЛ было выявлено, что среди юношей низкогармоничных личностей достоверно больше, чем среди девушек ($p < 0,05$).

Анализ личностной и ситуативной тревожности с помощью методики Спилбергера, позволил выявить, что девушек с высокой личностной тревожностью почти вдвое больше, чем юношей. Это говорит о том, что процесс самоактуализации у девушек протекает более напряженно и связан с экзистенциальной тревогой. Экзистенциальная тревога способствует выбору в пользу осмысленности жизни, а следовательно, и становлению личностной зрелости [11].

Проявлением социальной зрелости являются качества лидера. Измерение социометрического статуса показало, что среди девушек лидеров вдвое больше, чем среди юношей.

Изучение социально-психологической адаптированности выявило, что девушки лучше адаптированы в социуме, что связано с гибкостью эмоциональной, познавательной и мотивационной сфер.

Соціальна і личностна зрілість визначається духовно-нравственными якостями особистості [12]. Методика «Жизненное предназначение» включає в себе вербальний відповідь на запитання про людину. У юнаків переважають відповіді про кар'єру та освіту. У дівчат достовірно переважають відповіді про турботу про ближ-

ню (p<0,01): бути гарною матір'ю, допомогти близьким, робити добро, гідно прожити життя, жити по любові. Аналіз відповідей юнаків та дівчат свідчить про користь морального вибору значень у дівчат, об їх здатності побудувати гармонічні стосунки з оточуючими.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абраменкова В. В. Проблема духовно-нравственного развития современного ребенка / В. В. Абраменкова // Вестн. ПСТГУ IV: Педагогика. Психология. — 2005. — Вып. 1. — С. 103—113.
2. Братусь Б. С. Образ человека в психологии России XX века / Б. С. Братусь // Развитие личности. — 2006. — № 1. — С. 119—154.
3. Братченко С. Л. Личностный рост и его критерии / С. Л. Братченко, М. Р. Миронова // Психологические проблемы самореализации личности. — СПб., 1997. — С. 38—46.
4. Гуманистическая и трансперсональная психология : [хрестоматия.] / [сост. К. В. Сельченко]. — М. : АСТ, 2000. — 592 с.
5. Ермолаев О. Ю. Математическая статистика для психологов : [учебник для вузов] / О. Ю. Ермолаев ; Рос. акад. образ-ния. Моск. психол.-соц. ин-т. -М. : Флинта, 2003. — 170 с.
6. Коржова Е. Ю. Психология личности: Типология теоретических моделей / Е. Ю. Коржова. — СПб. : Ин-т практич. психологии, 2004. — 542 с.
7. Коржова Е. Ю. Психология жизненных ориентации человека / Е. Ю. Коржова. — СПб. : Изд-во РХГА, 2006. — 384 с.
8. Леонтьев Д. А. Тест смысловых ориентаций (СЖО) / Д. А. Леонтьев. — М. : Смысл, 1992. — 16 с.
9. Леонтьев Д. А. Экзистенциальная тревога и как с ней бороться / Д. А. Леонтьев // Консультативная психол. и психотерапия. — 2003. — № 2. — С. 107—119.
10. Матвеев П. Е. Моральные ценности : [монография] / П. Е. Матвеев. — М. : Педагогическое общество России, 2002. — 160 с.
11. Мотков О. И. Методика «Жизненное предназначение» / О. И. Мотков // Школ. Психолог. — 1999. — № 15. — С. 8—9.
12. Мотков О. И. О парадоксах процесса самоактуализации личности / О. И. Мотков // Магистр. — 1995. — № 6. — С. 84—95.
13. Ольвинская Ю. Л. Гармоничность психологической организации личности как основа для развития потенциала самоактуализации взрослых людей / Ю. Л. Ольвинская. — СПб., 2005. — 23 с.
14. Психология развивающейся личности / под ред. А. В. Петровского. — М. : Педагогика, 1987. — 238 с.
15. Психология подростка. Полное руководство / под редакцией А. А. Реана. — СПб. : Прайм—Еврознак, 2008. — 512 с.
16. Психологические философские и религиозные аспекты смысла жизни : материалы III—V симп. / редкол. : В.Э. Чудновский [и др.] ; Психол. ин-т Рос. Акад. Образования. — М. : Ось-89, 2001. — 335 с.
17. Райгородский Д. Ю. Практическая психодиагностика. Методы и тесты / Д. Ю. Райгородский. — Самара : БАХРАХ-М, 2002. — 672 с.
18. Фельдштейн Д. И. Психология взросления: структурно-содержательные характеристики процесса развития личности / Д. И. Фельдштейн. — М. : МПСИ, Флинта, 1999. — 670 с.
19. Цукерман Г. А. Психология саморазвития / Г. А. Цукерман, Б. М. Мастеров. — М. : Интерпракс, 1995. — 288 с.
20. Эммонс Р. Психология высших устремлений: мотивация и духовность личности / Р. Эммонс; пер. с англ. под ред. Д. А. Леонтьева. — М. : Смысл, 2004. — 416 с.
21. Яницкий М. С. Ценностные ориентации личности как динамическая система. / М. С. Яницкий. — Кемерово : Кузбассвузиздат, 2000. — 203 с.

ПІДЛІТКОВИЙ ЕТАП СТАНОВЛЕННЯ ОСОБИСТІНОЇ ЗРІЛОСТІ У ЮНАКІВ ТА ДІВЧАТ

Т.В. Шипелік, А.П. Чупріков

НМАПО ім П.Л. Шупіка, м. Київ, Україна

Мета: вивчення впливу гендерного фактора на становлення особистісної зрілості у підлітків.

Пацієнти та методи. У дослідженні взяли участь 273 підлітки: 130 дівчат та 143 юнаки — учні старших класів шести середніх шкіл м. Києва. Застосовували наступні методи психодіагностики: тест орієнтації сенсу життя Д.А. Леонтьєва, шкала соціально-психологічної адаптованості К. Роджерса і Р. Даймонда, пакет методик О.І. Моткова «Гармонія», що включає методики «Базові прагнення» та «Життєве призначення»; особистісна і ситуативна тривожність досліджувалися за допомогою методики Ч. Спілберґера в адаптації Ю. Ханіна, соціометричний статус підлітків вимірювався за допомогою методики «Вибір». Для характеристики особистісного розвитку застосовувався запитальник російської Академії освіти, що дозволив виявити особливості життєвого досвіду підлітків, що формуються.

Результати. Встановлено, що особистісна зрілість у віковій групі 14–15 років у дівчат настає раніше, ніж у юнаків, вони випереджають хлопців у психологічному розвитку, що проявляється у процесах самореалізації, самовизначення та самоствердження. Дівчата краще адаптовані у соціумі, що пов'язано з гнучкістю емоційної, пізнавальної та мотиваційної сфер.

Висновки. За результатами дослідження виявлені гендерні особливості становлення психологічної зрілості у підлітковому віці.

Ключові слова: особистісна зрілість, гармонійність особистості, особистісні утворення, особистісний потенціал, самоактуалізація, сенс життя, система цінностей, якість життя, життєве призначення, життєва перспектива, духовний розвиток.

ADOLESCENT STAGE OF THE FORMATION OF PERSONAL MATURITY IN BOYS AND GIRLS

T.V. Shipelik, A.P. Chuprikov

P.L. Shypik NMAPE, Kiev, Ukraine

Objective: To study the effect of gender factor on the formation of personal maturity of adolescents.

Patients and methods. The study included 273 adolescents: 130 girls and 143 boys — the pupils of senior classes of the high school in the Kiev. Were used the following methods of psycho-diagnostics: D.A. Leontiev test life orientations, K. Rogers and R. Diamond scale of social and psychological adaptation, a package of techniques «Harmony» by O.I. Motkova, which includes the methodic «Basic desire» and «Purpose in life»; personal and situational anxiety was studied by the use of Ch. Spielberger methodic in Yu. Hanin adaptation, sociometric status of adolescents was measured using the method of «Choice». To characterize the personal development used the questionnaire of the Russian Academy of Education, which allow revealed the features of the emerging life experiences of adolescents.

Results. It is found that personal maturity in the age group of 14–15 years in girls is earlier than in boys, they are ahead boys in psychological development, which manifests itself in the processes of self-realization, self-determination and self-empowerment. Girls are better adapted to the society, due to the flexibility of the emotional, cognitive and motivational spheres.

Conclusions. According to the study the gender differences in the formation of the psychological maturity of adolescents are revealed.

Key words: personal maturity, harmony of person, personal education, personal potential, self-actualization, meaning of life, system of values, quality of life, life purpose, life perspective, spiritual development.

ХВОРОБА ГАЛЛЕВОРДЕНА—ШПАТЦА. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ І КЛІНІКУ У ДІТЕЙ ТА ДОРΟΣЛИХ

Т.І. Стеценко, Т.В. Коноплянко
НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Резюме. В огляді наведені сучасні дані щодо дегенерацій нервової системи з накопиченням заліза у екстрапірамідних структурах. У сучасній зарубіжній літературі термін «хвороба Галлевордена—Шпатца» замінений на «Нейродегенерація мозку з накопиченням заліза (NBIA)», що чітко відображає патогенез та патоморфологію данної групи. Показано різні типи та підтипи нейродегенеративних захворювань з накопиченням заліза, у тому числі і в дитячому віці.

Ключові слова: нейродегенерація, хвороба Галлевордена—Шпатца, діти.

Хвороба Галлевордена—Шпатца (спадкова паллидарна дегенерація) — рідкісне спадкове дегенеративне захворювання нервової системи, пов'язане з накопиченням заліза в підкоркових гангліях. Шифр в МКХ-10 G23.0. У сучасній зарубіжній літературі поняття «хвороба Галлевордена—Шпатца» замінено на «Нейродегенерація мозку з накопиченням заліза (NBIA)», що чітко відображає патогенез та патоморфологію даної групи дегенерацій мозку та відноситься до прогресуючих екстрапірамідних хвороб. Уперше захворювання описано J. Hallevorden і H. Spatz у 1922 р. на прикладі великої родини, в якій з 12 дітей були хворі 5 сестер. Оpubліковано також ряд спостережень спорадичних випадків захворювання. Шифр OMIM 234200. Нейродегенерація вибірково уражує екстрапірамідні структури [1].

Мета: вивчення сучасного підходу до термінології хвороби, генетичного ідентифікування різних підтипів нейродегенерації, її етіопатогенезу та клініки у дітей та дорослих залежно від генетично визначеного підтипу.

Хвороба успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Нейродегенерація мозку, пов'язані з накопиченням заліза (NBIA), у дітей класифікуються як нейроаксональні дистрофії та представлені основними типами: пантотенат кінази-асоційованою нейродегенерацією (PKAN, що викликана мутацією гена PANK2) і фосфоліпази А2 групи 6-асоційованою нейродегенерацією (PLAN, викликана мутацією гена PLA2G6). [2]. Ці захворювання виникають через порушення нормального клітинного функціонування та метаболізму фосфоліпідів та жирних кислот нейронів. До сьогодні описано дев'ять різних підтипів даної групи залежно від ідентифікованих генів [3]. Однак значна частина дітей з фенотипом NBIA ще не має генетичного підтвердження, що свідчить про те, що багато генів досі не ідентифіковано, і ця дослідницька робота продовжується.

Основна форма даної групи — **нейродегенерація, що пов'язана з дефіцитом ферменту пантотенат кінази (PKAN)**, яка викликана мутацією гена PANK2. Вона зустрічається у 50% випадків усіх форм нейродегенерації, пов'язаних з порушенням метаболізму і накопиченням заліза в мозку [1]. Поширеність сягає приблизно 1–3 випадки на 1 млн населення. Ген PANK2 локалізується на короткому плечі 20-ї хромосоми в лусці 20p12.3-p13. Ген PANK2 кодує фермент пантотенат кінази, який є необхідним регуляторним ферментом у біосинтезі коензиму А та цистеїну і цистеїнвмісних сполук в базальних гангліях, які, в свою чергу, є потужними акцепторами заліза. Це призводить до утворення комплексів заліза в блідій кулі та утворення вільних радика-

лів у результаті швидкого аутоокислення цистеїну в присутності заліза, що викликає руйнування нейронів [2]. Слід зазначити, що системного відкладення заліза немає.

Клінічно виділяють два типи перебігу: класичний PKAN та атипичний перебіг PKAN.

Класичний тип PKAN

Захворювання дебютує у дітей віком від 6 місяців до 12 років. Основний контингент хворих (88%) — це діти до 6 років (2). До дебюту хвороби діти можуть бути незграбними, дизпраксічними. Зміни психічних функцій нерідко виникають вже в ранній стадії хвороби та в ряді випадків є першим симптомом захворювання. Перед початком рухових порушень у деяких дітей був діагностований синдром дефіциту уваги і гіперактивність та інші різноманітні когнітивні та поведінкові порушення. Найважливішою діагностичною ознакою хвороби є прогресуюча деменція. Типові агресивність, дратівливість, асоціальна поведінка, погіршення успішності в школі, апатія, зниження кола інтересів. Далі хвороба проявляється погіршенням ходи, постуральної нестійкості, далі з'являється екстрапірамідна симптоматика: типовою ознакою захворювання є розвиток важкої оромандибулярної дистонії у 80% хвороби. Гіперкінези у вигляді хорей та симптоми паркінсонізму описані дуже рідко. Характерне приєднання симптомів пірамідного синдрому, які включають спастичність м'язів кінцівок та пірамідні знаки. Приєднуються бульбарні порушення у вигляді дисфагії. Даний стан ускладнюється кістковими порушеннями — контрактурами, змінами стану хребта. УК. Sunwoo [4] описав двох родичів з психіатричними проявами хвороби Галлевордена—Шпатца. 14-річна дівчинка страждала на моторні тики, стереотипії та порушення поведінки, а її 16-річний рідний брат мав слухові галюцинації, манію переслідування і порушення соціалізації. Хворобі властиві порушення функції зору та пігментний ретиніт. Може розвинути катаракта. Дана хвороба має певну характеристику перебігу — чим раніше дебютувало захворювання, тим важчий його перебіг і гірший прогноз. Смерть настає протягом 15 років від дебюту від вторинних ускладнень — аспіраційної пневмонії, кахексії, інфекції.

Атипичний тип PKAN

Вік дебюту даного типу хвороби сильно відрізняється: хворіють як діти, так і дорослі (від 1 року до 28 років), у середньому 13–14 років. Початок характеризується мовними порушеннями — дизартрією та психоневрологічними розладами (емоційна лабільність, зміни особистості, депресії, агресивність), можуть спостерігатися тики та синдром Туретта, obsесивно-компульсивні розла-

ди. Присутні також спастичність у кінцівках та зміни ходи — поструральна нестійкість та дистонії, однак вони менш виразні, ніж при класичному перебігу. Далі з'являються незначні контрактири, симптоми паркінсонізму та бульбарна дисфагія, також слабовиразні. Прогресує хвороба протягом багатьох років — 15–40 від дебюту. Смерть настає також від ускладнень.

Наступний підтип NBIA — **фосфоліпази A2 6 групи — асоційована нейродегенерація (PLAN)**, викликана мутацією гена PLA2G6. Ген відкритий у 2006 році. Даний ген кодує кальційнезалежну фосфоліпазу A2, яка бере участь у реконструкції фосфоліпідів, каталізує гідроліз гліцерофосфоліпідів, генерує вільні жирні кислоти (як правило, арахідонову кислоту). PLA2G6 білок корегує гомеостаз клітинної мембрани, і його втрата чи зміна може призвести до патології аксонів (в ЦНС та ПНС) та накопичення заліза в мозку. Залізо відкладається в цитоплазмі нейронів, глії та макрофагах (як спроба видалити залізо з мозку). Представлено три фенотипи цієї нейроаксональної дистрофії з дебютом у різному віці (інфантильний, дитячий, дорослий), однак досюгдні немає точної кореляції між генотипом та фенотипом.

Інфантильний PLAN (класичний)

Хвороба починається в ранньому дитячому віці — від 6 місяців до 2 років. Хворі діти часто народжуються від патологічної вагітності та мають обтяжений перинатальний анамнез. Хвороба дебютує з аксіальної гіпотонії та регресу психомоторного розвитку. Можливий початок хвороби після неспецифічного інфекційного захворювання. Хвороба швидко прогресує. З'являються ністагм, косина, оптична білість як ознака формування атрофії зорових нервів. Далі розвивається спастичний тетрапарез з пірамідними знаками (але на початку діагностується гіперрефлексія, а потім арефлексія). Діагностується мозочковий симптоми. Формуються контрактири суглобів. До 5 років виникає бульбарна дисфагія, що ускладнює допомогу хворому. Дистонія та інші екстрапірамідні симптоми, судоми виникають ближче до кінця першого десятиріччя. Смерть виникає від вторинних ускладнень. Тривалість життя до 10 років.

Дитячий PLAN (атиповий)

A. Gregory, B.J. Polster, S.J. Nayflick [5] раніше було описано шість випадків PLA2G6 мутації з фенотипом, який значно відрізняється від інфантильної форми. Клінічний фенотип різноманітний. Дебютує в дошкільному віці (у середньому в 4 роки). Описані клінічні симптоми — атаксія, диспраксія ходи, регрес мовного розвитку, нервово-психічні розлади — можуть діагностуватися набагато раніше, ніж зміни неврологічного статусу. Далі виникають атрофії зорових нервів, ністагм, спастичні тетрапарез, судоми. У кінці виникають екстрапірамідні симптоми — дистонія, симптоми паркінсонізму. Хвороба прогресує повільно.

Дорослий PLAN

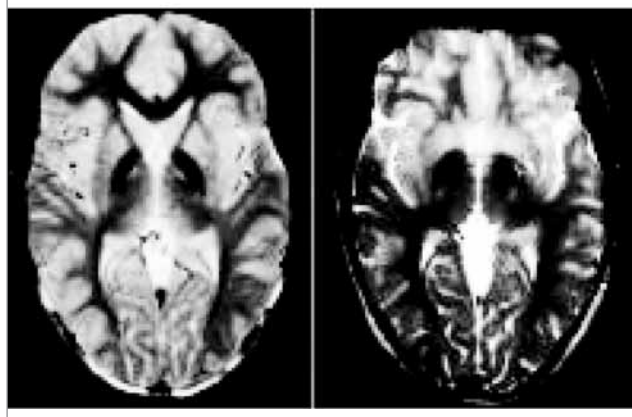
У літературі описано невелику кількість випадків. Всі хворі мають спільне коріння. Дебют хвороби описаний у віці 18–25 років. До хвороби діти були здорові та нормально розвивалися. Дебютує хвороба з підгострої дистонії, паркінсонізму (тремор, гіпомімія, брадикінезія). Далі діагностується спастичність у кінцівках та бульбарна дисфункція. З'являється апраксія повик — птоз повик, над'ядерний вертикальний параліч погляду, вертикальні сакади. Швидко виникають когнітивні порушення, зміна особистості. Швидкість прогресування хвороби різна.

Радіологічні характеристики PKAN та PLAN

МРТ головного мозку особливо важлива у діагностуванні форм NBIA і є визначальною методикою для

подальшої відповідної молекулярної діагностики. Нові нейровізуалізаційні технології, такі як магнітно-резонансна спектроскопія (MRS), також можуть використовуватися, але в даний час використовуються рідко. Оскільки у патогенезі цього захворювання у пацієнтів з NBIA відзначається надлишкове накопичення заліза в базальних гангліях, МРТ-картина головного мозку є дуже специфічною. Зазвичай діагностують симетричне гіподенсивне вогнище в білій кулі і pars reticulata чорної субстанції на T2 зважених зображеннях, нерідко з додатковою наявністю невеликої зони гіперінтенсивного сигналу в передньо-медіальній частині білої кулі (наслідок загибелі нейронів, гліозу і демієлінізації). Це надає МР-картині на аксіальних зрізах в ділянці білої кулі характерного вигляду «очі тигра» [6].

Hallervorden—Spatz (NBIA1; PANK 2)



При проведенні МРТ головного мозку типовий феномен «око тигра» виявляється при PKAN без ознак атрофії, при інфантильному PLAN характерні атрофічні зміни мозочку, внаслідок чого будуть зміни форми мозолистого тіла — задня частина вертикально орієнтована, при тривалій хворобі настають атрофії білої речовини, а також 50% дітей мають зміни в білій кулі та чорній субстанції, що свідчать про відкладення в них заліза, виявляються атрофії зорових нервів. При дитячому PLAN типові також зміни у білій кулі та чорній субстанції і, навпаки, не завжди виявляються атрофії мозочку, оптичного нерва. При дорослому PLAN типових змін на МРТ можуть не діагностувати, іноді виявляються атрофії білої речовини біля фронтального рогу бічного шлуночка після тривалої хвороби [2].

Параклінічні характеристики PKAN та PLAN

При інфантильній та дитячій атиповій PLAN часто діагностують додаткові симптоми, зокрема на ЕЕГ часто реєструється епілептиформна активність. При проведенні ЕНМГ можуть реєструвати зміни за типом денервації (при атиповій PLAN пізніше), а також зниження швидкості проведення імпульсу по сенсорних та моторних волокнах дистальних нервів, при проведенні викликаних зорових потенціалів діагностується затримка проведення імпульсу. Біопсія шкіри та периферійних нервів діагностує аксональний набряк та наявність сфероїдних включень. Основним діагностичним методом є генетичний, який підтверджує наявність певної мутації в генах PANK2 та PLA2G6.

Лабораторні дослідження

При проведенні біохімічних досліджень з'ясовано, що немає характерних біохімічних маркерів для цієї групи захворювань. Рівні міді, церулоплазміну, ліпідів, аміно-

кислот та акантоцитів зазвичай вимірюються в крові, щоб провести диференційний діагноз. Радіонуклідне сканування виявляє підвищене поглинання заліза базальними гангліями.

Рідкісні підтипи NBIA

Описаний синдром HARP — гіпопробеталіпопротеїнемія, акантоцитоз, пігментний ретиніт та палідарна дегенерація — також викликаний мутацією гена PANK2. На магнітно-резонансній томограмі діагностується типова ознака — «око тигра» [7,8]. FAHN-синдром. У 2010 році Кгуг з співавторами у 5 дітей з 2 сімей описав ще один фенотип групи NBIA [3]. Це нейродегенерація мозку, що пов'язана з порушенням гідроксилази жирних кислот. Ген гідроксилази жирних кислот (FA2H) регулює продукцію 2-гідроксильованих жирних кислот, які в подальшому включаються в сполучення з керамідом (2-гідроксідігідроцерамід та гідроксіцерамід. Дані сполуки беруть участь в утворенні ліпідних компонентів нормального мієліну. Таким чином, білок FA2H грає важливу роль у підтримці будови нормального мієліну, та мутації гена можуть призвести до порушення цілісності мієліну. Дану мутацію (FA2H) раніше виявляли у хворих на спадкову спастичну паралепсію плюс (SPG35) та прогресуючу сімейну лейкодистрофію. Той факт, що даний ген може викликати інші неврологічні розлади та пов'язаний з дегенерацією білої речовини та інших дегенеративних захворювань з накопиченням заліза, виявлено вперше [3]. Клінічно даний синдром характеризується у дітей з нормальним розвитком до дебюту. Дебютує епілептичними нападами у віці близько 2 років, далі з'являється атаксія, постуральна нестійкість в 3–5 років, виникає спастичність, дисметрія, косоокість, дизартрія, дистонія, брадилалія, дисфагія, проявляється горизонтальний ністагм, апраксія очей, прогресує сколіоз. Виникають атрофії зорових нервів. Дитина втрачає навички та перестає ходити в 4–20 років. Когнітивні функції страждають найменше. Хвороба прогресує повільно (до 30 років). На МРТ головного мозку виявляють відкладення заліза — гіпоінтенсивний сигнал на T2, глибоку понтоцеребеллярну атрофію, атрофію кори великих півкуль, перивентрикулярний підвищений сигнал на T2, тонкий корпус мозолистого тіла. На ЕЕГ, незважаючи на епілептичні напади, не реєструються типові епілептиформні зміни, при проведенні ЕНМГ змін також не виявляють.

Відомі гени PANK2 та PLA2G6 найчастіше викликають нейродегенерації з відкладенням заліза, але нещодавно стало відомо про ще одну мутацію в гені *C19orf12*, мітохондріальної локалізації, який також порушує ліпідний обмін, що викликає нейродегенерацію з подібною клінічною картиною, але більш повільним прогресуванням [9]. Крім того, відкладення заліза виявляється в чорній субстанції при хворобі Паркінсона та при хворобі Альцгеймера. Аутосомно-домінантна мутація в гені *FTL1* (ген ферритину), який може призвести до *нейроферритинопатії* з початком в дорослому віці, проявляється прогресуючим порушенням ходи з ознаками хорей, дистонії та паркінсонізму [10]. *Ацерулоплазмінемія* — інша NBIA з початком в дорослому віці [11].

Ідіопатична нейродегенерація NBIA

До відкриття мутації гена PANK2, гетерогенній популяції пацієнтів з нейродегенеративними захворюваннями, пов'язаними з накопиченням заліза мозку, виставлявся діагноз синдром Галлервордена—Шпатца. В останні 7 років був досягнутий прогрес в стратифікації цієї групи відповідно до генних мутації і фенотипу.

Однак залишається велика кількість ідіопатичних випадків, пов'язаних, ймовірно, з досі не ідентифікованими генами.

Фенотипові прояви ідіопатичних нейродегенерацій (NBIA) різні, хоча деякі симптоми зустрічаються досить часто: прогресуюча дистонія, ригідність і дизартрії спостерігаються в більшості випадків, і часто діагностується блідість або атрофії оптичного нерва. У цій групі частіше описуються затримки розвитку або когнітивні порушення, ніж в PKAN. Вік виникнення та прогресування змінюється в широких межах [2].

Патологоанатомічно дана нейродегенерація характеризується двома основними ознаками: 1) відкладенням залізовмісного пігменту в ділянці блідої кулі, ретикулярної частини чорної субстанції і червоних ядер, що надає їм властивого жовтувато-коричневого забарвлення; 2) наявністю в базальних гангліях, корі великих півкуль, периферичних нервах особливих сферіодних нейроаксональних утворень, що представляють собою локальні розширення аксонів з проліферацією мембранних і тубулярних структур. До неспецифічних змін при даній хворобі належать загибель нейронів у різних відділах півкуль мозку і мозочка, гліоз, дифузна демієлінізація. Ці зміни проявляються у меншій мірі в інших частинах головного і спинного мозку [14].

Диференційний діагноз проводиться з іншими хворобами з групи нейродегенерацій, у тому числі дегенерацій базальних гангліїв:

- Хвороба Гентінгтона;
- Нейроакантоцитоз;
- Нейрональний цероїд-ліпофусциноз;
- Хвороба Вільсона;
- Хвороба Фара (за наявності кальцифікатів у ділянці базальних гангліїв на МРТ).

Лікування

До сьогодні не розроблено етіопатогенетичного лікування. Застосовується симптоматичне (паліативне) лікування для покращення якості життя хворого. Для надання якісної кваліфікованої допомоги даній групі хворих необхідний комплексний міждисциплінарний підхід з консультаціями невролога, психіатра, генетика, офтальмолога, фізіотерапевта, логопеда, ортопеда, нейрохірурга. Дітям зазвичай не призначають препарати L-ДОФА. Баклофен та інші міорелаксанти залишаються найбільш ефективними препаратами для зменшення спастичності. Пацієнти з атипичними формами NBIA із симптомами паркінсонізму іноді відповідають на L-допа. Ботулінічний токсин може використовуватися у пацієнтів, що мають локальне обмеження активних рухів. Наприклад, ін'єкції в м'язи обличчя можуть значно поліпшити мову і здатність до харчування. Решта терапії симптоматична: додатково призначають антиконвульсанти (при епілептичних нападах), холінолітики (при дистонії). Останнім часом робляться стереотаксичні операції на підкіркових гангліях [12,13].

Висновки

Клінічна оцінка, нейровізуалізація і молекулярно-генетичне діагностування грають основну роль в діагностичній оцінці цієї групи захворювань [5]. Визначення основних причинних генів допомагає уточнити фенотипи порушень, які мають загальну назву «нейродегенерації, пов'язані з порушенням метаболізму заліза», і забезпечити клініцистам диференційований підхід до діагностики та лікування цих складних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Novel histopathologic findings in molecularly-confirmed pantothenate kinase-associated neurodegeneration / Krueger M. C., Hiken M., Gregory A. [et al.] // *Brain*. — 2011. — Vol. 134 (Pt 4). — P. 947–58.
2. Childhood disorders of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) / Manjula Kurian, Alasdair McNeill, Jean-Pierre Lin, Eamonn Maher // *Developmental Medicine & Child Neurology*. — 2011. — Vol. 53. — P. 394–404.
3. Michael C. Krueger Defective FA2H Leads to a Novel Form of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA) / Michael C. Krueger, Coro Paisan-Ruiz, Nathalie Boddaert // *Ann. of Neurology*. — 2010. — Vol. 68. — P. 611.
4. Psychiatric disorder in two siblings with hallervorden-spatz disease / Sunwoo Y. K. [et al.] // *Psychiatry Investig.* — 2009. — Vol. 6 (3). — P. 226–9.
5. Gregory A. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation / A. Gregory, B. J. Polster, S. J. Hayflick // *J. Med. Genet.* — 2009. — Vol. 46 (2). — P. 73–80.
6. Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations / Sethi K. [et al.] // *Ann. Neurol.* — 1988. — Vol. 24. — P. 692–699.
7. Gregory A. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation / A. Gregory, B. J. Polster, S. J. Hayflick // *J. Med. Genet.* — 2009. — Vol. 46 (2). — P. 73–80.
8. HARP syndrome is allelic with pantothenate kinase-associated neurodegeneration / Ching K. H., Westaway S. K., Gitschier J. [et al.] // *Neurology*. — 2002. — Vol. 58 (11). — P. 1673–4.
9. Monika B. Hartig Absence of an Orphan Mitochondrial Protein, C19orf12, Causes a Distinct Clinical Subtype of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation / Monika B. Hartig, Arcangela Iuso, Tobias Haack // *Am. J. Hum. Genet.* — 2011. — Vol. 89 (4). — P. 543–550.
10. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease / Curtis A. R., Fey C., Morris C. M. [et al.] // *Nat. Genet.* — 2001. — Vol. 28 (4). — P. 350–4.
11. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans / Yoshida K., Furihata K., Takeda S. [et al.] // *Nat. Genet.* — 1995. — Vol. 9 (3). — P. 267–72.
12. Anesthesia considerations for deep-brain stimulation in a patient with type-2 pantothenate kinase deficiency (Hallervorden—Spatz disease) / Hurtado P., Salvador L., Carrero E. [et al.] // *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. — 2009. — Vol. 56 (3). — P. 180–4.
13. Mahoney R. Cognitive functioning in children with pantothenate-kinase-associated neurodegeneration undergoing deep brain stimulation / R. Mahoney, R. Selway, J. P. Lin // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 2011. — Vol. 53 (3). — P. 275–9.
14. Экстрапирамидные расстройства : руководство по диагностике и лечению / под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой—Смоленской, О. С. Левина. — М. : МЕДпресс-информ, 2002. — 608 с.

БОЛЕЗНЬ ГАЛЛЕВОРДЕНА—ШПАТЦА. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКУ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Т.И. Стеценко, Т.В. Коноплянко

НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Резюме. В обзоре приведены современные данные о дегенерациях нервной системы с накоплением железа в экстрапирамидных структурах. В современной зарубежной литературе термин «болезнь Галлевордена—Шпатца» заменен на «Нейродегенерации мозга с накоплением железа (NBIA)», что четко отображает патогенез и патоморфологию данной группы. Показаны разные типы и подтипы нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа, в том числе и в детском возрасте.

Ключевые слова: нейродегенерации, болезнь Галлевордена—Шпатца, дети.

HALLERVORDEN—SPATZ DISEASE. MODERN VIEW ON ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND CLINIC IN CHILDREN AND ADULTS

T.I. Stetsenko, T.V. Konoplyanko

Shupik NMAPE, Kiev, Ukraine

Summary. The review of the literature in the modern data about deeneration of nervous system with the accumulation of iron in extrapyramidal structures. In modern foreign literature the concept of «disease-Hallewarden—Spatz» replaced by «neurodegeneration of brain with iron accumulation (NBIA)», which clearly reflects the pathogenesis and pathologic data group. Described various types and subtypes of neurodegenerative diseases with iron accumulation, including in childhood.

Keywords: neurodegeneration, Hallewarden—Spatz disease, children.

ПУСТЫШКА: НЕ ПУСТОЕ СЛОВО

Что такое «пустышка»? Это заменитель. Если речь идет о соске, то она — временный «заместитель» маминой груди. Соски-пустышки ценят именно за относительную свободу, которую они дают молодой маме. Но можно ли заменить внимание, любовь и присутствие самого близкого в мире человека? И если замена прошла «на ура», хорошо ли это?

Самый элементарный и доступный заменитель маминой груди для любого малыша, родившегося в любое время и в любой стране — его собственный палец. В крайнем случае — палец кого-либо из родителей. Впрочем, по мнению современных педиатров, свои пальчики для малыша предпочтительней — прежде всего по гигиеническим причинам. Ручки у ребенка куда чище, чем у взрослых. История изобретения сосок-пустышек напрямую связана с усовершенствованием устройств для искусственного вскармливания. Если в далекие времена для этого использовали, например, рог коровы с просверленным отверстием, на которое натягивали кусочек кожи, то **с 1845 года**, после того, как была предложена резиновая соска, началась новая эра искусственного вскармливания. Придуманную для кормления соску стали использовать и как пустышку. Она пришла на замену тряпичным «имитаторам», которые активно использовали мамы в более ранние времена. Так называемую «ортодонтическую» форму соски (ее называют и анатомической, и физиологической, и ортодентальной) **в 40-х годах прошлого века** предложил один из немецких врачей.

Целые поколения выросли в полном смысле слова с пустышкой во рту. Однако любой педиатр знает, что соска мешает грудному вскармливанию по нескольким



Вот она, самая обычная пустышка...

причинам, особенно если пустышку предложили ребенку для удовлетворения сосательного рефлекса в первые 6 недель жизни. Если ребенок сосет пустышку, он не сосет грудь и не стимулирует выработку молока; если ребенок сосет пустышку, у него



*Кое-кто может
помнить ее такой...*



А кто-то запомнит ее такой...



...или такой...

меняется захват груди — он может стать более болезненным для мамы; если ребенок сосет пустышку, у него может сформироваться неправильный прикус; если ребенок сосет пустышку, он теряет физическую и эмоциональную связь с мамой, ведь самое необходимое — материнскую грудь — для него заменяет предмет из резины, латекса или силикона. Кстати, для некоторых малышей эти материалы могут быть аллергенами.

Отношение педиатров к соске-пустышке время от времени претерпевает изменения, появляются исследования, то подтверждающие, то опровергающие вред (или пользу) пустышки. Например, по данным исследований, проведенных в Швеции, из-за использования пустышки 65% младенцев отказывались от груди к третьему месяцу жизни (при наличии молока у матери). В то же время, в Интернете можно найти и абсолютно противоположные сообщения. Например, о том, что по результатам исследования Орегонского университета здоровья и науки продемонстрировано, будто показатели грудного вскармливания сократились, когда медсестры «отказали» в пустышках более чем двум тысячам новорожденных. При этом на 10% увеличилось число детей, которых вскармливали искусственно.

«Мода» на пустышки имеет логичное объяснение: занятым мамам легче и проще предложить ребенку соску, чем каждый раз удовлетворять потребность малыша в сосании более естественным способом. А занятых мам в современном мире все больше. Кроме того, без пустышки не обойтись, если ребенок на искусственном вскармливании или если мама вынуждена надолго отлучиться (например, находится на лечении в стационаре). Если же есть возможность

кормить ребенка грудью, настойчиво предлагать малышу пустышку сейчас все же не рекомендуют.

Есть еще один вопрос, который время от времени обсуждают педиатры (к ним активно подключаются и родители), что предпочтительнее в качестве пустышки: соска из силикона, латекса, каучука или же детский пальчик? Защитники пальца для удовлетворения рефлекса сосания настаивают на том, что все дети какое-то время сосут палец, главное — чтобы не очень долго, потому что многолетняя «практика» действительно может привести к изменению прикуса и неправильному росту зубов. Кроме того, детский палец однозначно чище соски, упавшей на пол, или облизанной родителями якобы «для дезинфекции». А в первые недели жизни в рот ребенка не должно попадать ничего, кроме мамино соска. Педиатры во всем мире соглашаются с тем, что пустышка — это штука, удобная и нужная, скорее, для мамы, чем для ребенка. Классик психоанализа, англичанин Дональд Вудз Винникот (1896–1971) писал о том, что «часть любви, привязанности и благодарности, предназначенных маме, автоматически переносятся на предмет, заменяющий ее грудь — на бутылочку или пустышку».

В форме, похожей на современную, пустышка была запатентована в США **около 1900 года**, она называлась «baby comforter». Каучуковая (латексная или силиконовая) часть принципиально не меняется, а вот то, что остается снаружи детского ротика, может даже повеселить родителей или посторонних (например, изображенные в пластмассовой части большие зубы), а также потешить их самолюбие и удовлетворить тщеславию (как в случаях, когда вместо пластмассы используются драгоценные металлы).



А «драгоценность» для сосания точно не выбросишь, когда ребенок вырос.



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 у вигляді сиропу.

Регістраційне посвідчення: УА/11435/01/01 від 12.04.2011 р., УА/9922/01/01 від 18.05.2011 р.



Інспірон® – перший генеричний фенспірид в Україні

- цілеспрямована комплексна протизапальна дія по відношенню до дихальних шляхів¹
- дозволене застосування у дітей з перших днів життя²

¹ На підставі інструкції з використання.

² Дітям у віці від народження до 14 років рекомендовано використання тільки форми сиропу. До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і АТ «Галичфарм». Інформація виключно для лікарів та фармацевтів.

МЕРАЛІС®

перший в Україні деконгестант нового покоління на основі морської води¹

- Синергія моря та ліків⁷
- Швидкий ефект²
- Тривалий ефект²
- Нормалізація фізіологічного стану оболонки носової порожнини^{3,4,5,6}
- Без консервантів⁷



Їядран - Галенська Лабораторія д. д., Хорватія. Представництво в Україні: Київ, вул. Інститутська, 28, блок Е. Тел. (044) 377-54-16. E-mail: jadrana@jgl.com.ua. www.jadrana.com.ua
Засоби, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа. Симптомліметики, прості препарати. Код АТС R01A A07. РП МОЗ України №UA/12207/01/01 від 15.06.2012.

Показання для застосування: симптоматичне лікування закладеності носа при застуді, сінній гарячці, алергічних ринітах, синуситах. Побічні ефекти: короткочасове печіння або відчуття сухості слизової оболонки носа, реактивна гіперемія після закінчення дії лікарського препарату. З приводу більш детальної інформації щодо препарату Мераліс® дивіться інструкцію для медичного застосування. Інформація про лікарські засоби для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1 - Дані Державного реєстру лікарських препаратів на 01.09.2012 р. (<http://www.drz.kiev.ua/>). 2 - Eccles R et al. Am J Rhin 2008. 22: (491-496). 3 - Manestar et al Postoperativnanje gaslužni senosa s pršilom Aqua Maris, Morski lijekovi ficinitelji u Hrvatskoj, 2000, p. 127-131. 4 - Пазанцев С.В., Морская вода в ринологии, Новости оториноларингологии и логопатологии, 2002, стр.1-4. 5 - Киселев А.С., Ткачук И.В., Спрей Aquamaris в лечении патологии носа и околоносовых пазух. Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ - СПб.:РИА-АМИ, 2001, стр. 598-601. 6 - Markov Glavaš D., Fabjanić I., Dijagnostika i terapija rinitisa adijece dobi, interni podatci JGL-a. 7 - Матеріали SmpS