

# СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

ISSN 1992-5913

5(61)2014

Подписной индекс 09850

## ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Теперь ваши статьи доступны в международном информационном медицинском пространстве. Статьи в журнале «Современная педиатрия» получили DOI.

Подробнее читайте на стр. 14–15

Журнал «Современная педиатрия» включен в науко-метрические базы данных: Реферативная база данных «Україніка наукова»; РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) и Google Scholar

## Отривін Бебі

Допоможемо носику малюка дихати вільно разом з Отривін Бебі

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



### Легкість використання:

**КРОК 1:** зволожити порожнину носа розчином для зрошення Отривін Бебі



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

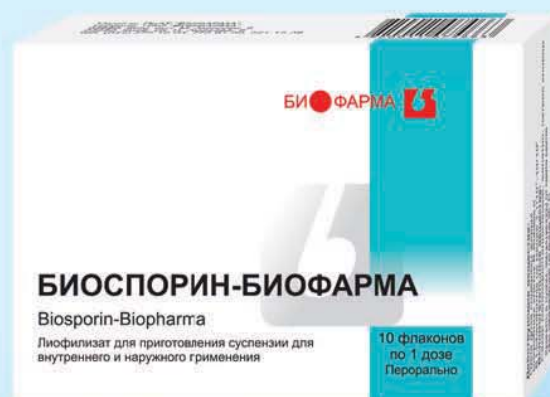


Виробник усіх медичних виробів — Невартис Консьюмер Хелс С.А., Швейцарія. Представництво в Україні: 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 490-53-38; факс: (044) 490-53-99. Рішенням державного ветеринарного управління про державну реєстрацію видає Державне агентство з контролю якості лікарських засобів МЗС України. № ІА/12655/2011 від 10.06.2011 р. — Розчин для зрошення порожнини носа Отривін Бебі: кролик 5 мл №18, № ІА/10255/2011 від 30.05.2011 р. — Аспиратор назальний зі змінними насадками Отривін Бебі; змінні насадки Отривін Бебі — 3 шт., змінні насадки Отривін Бебі — 10 шт., 30кратна універсальна для дітей міра.



# БИОСПОРИН-БИОФАРМА

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



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

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

## **Показания к применению:**

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

**Побочные действия:** не выявлено.

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

\* Похиленко В.Д., Перельгин В.В. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность // Химическая и биологическая безопасность. – 2007. – № 2–3. – С. 27–28, 32–33.

\*\* Выдержка из инструкции по медицинскому применению препарата.

## **ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

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



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



МАКСИМАЛЬНЕ ЗРОШЕННЯ



**Плюс ефект**

Для усунення болю у горлі.

## Септолете® плюс

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

- Усуває причину інфекції — ефективний проти вірусів, бактерій, грибів.
- Усуває біль у горлі.
- Одне натискання забезпечує максимальне зрошення та повне покриття розчином запальної ділянки слизової ротоглотки.

Підходить дітям

6+



Підходять дітям

4+



## Септолете®

Септолете зі смаком лимона, Септолете зі смаком черешні, Септолете зі смаком яблука. Містить цетилпіридинію хлорид. Застосовується при болю у горлі. Антисептик. Побічні ефекти: порушення з боку травного тракту, реакції підвищеної чутливості.

- Усуває причину інфекції — ефективний проти вірусів, бактерій, грибів.
- Безпечні і підходять дітям 4+
- Без цукру

Р.п. МОЗ України UA/12236/01/01 від 23.05.2012 р.  
Р.п. МОЗ України UA/5004/01/01, UA/5003/01/01, UA/5002/01/01 від 26.10.2011 р.

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

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

www.krka.ua

**KRKA**

**60 років**

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 — Антипин Ю.Г.,

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

#### Заместители главного редактора

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

Волосовец А.П. — чл.-корр. НАМН Украины, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии №2 НМУ им. А.А. Богомольца,

зам. директора департамента кадровой политики, образования и науки МЗ Украины, начальник отдела образования МЗ Украины

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

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Директор проекта Бахтиярова Д.О.

Ответственный редактор Космин Д.Е.

Верстка и дизайн Щербатых В.С.

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

#### Председатель редакционной коллегии Моисенко Р.А.

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

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель редакционного совета Слабкий Г.А.

Аряев Н.Л.	Венцовский Б.М.	Горovenko Н.Г.	Дыкан И.Н.	Майданник В.Г.	Проданчук Н.Г.
Бебешко В.Г.	Голубчиков М.В.	Гнатейко О.З.	Козьявкин В.И.	Марушко Р.В.	Смян И.С.
Бережной С.П.	Гордиенко С.М.	Дудина Е.А.	Коренев Н.М.	Подольский В.В.	Янковский Д.С.

### ЗАСНОВНИКИ ТА ВИДАВЦІ

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

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

Затверджено вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Протокол № 7 від 17.09.2014 р.

Затверджено вченою радою Українського інституту стратегічних досліджень МОЗ України Протокол № 7 від 22.08.2014 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](mailto: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 17.09.2014 р.

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

Загальний наклад 10 000 прим. Зам. № 15.10/01 від 15.10.2014

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

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

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

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

Переплатний індекс 09850

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

© Національна медична академія післядипломної освіти МОЗ України, 2014

© Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України, 2014

© Бахтиярова Д.О., 2014

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

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

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

**Внимание! Подписаться на журнал «Современная педиатрия»**

**Вы можете во всех отделениях связи Украины**

**Подписной индекс 09850**

**Киев 2014**



# Цефіікс

## Вчасно в потрібному місці



- Широкі клінічні випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції<sup>1,2</sup>.
- Цефіксим ефективний при кишкових інфекціях, що викликані штамми сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, що стійкі до дії антибіотиків, які традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань<sup>1</sup>.
- Може використовуватися на пероральному етапі ступеневої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації<sup>3</sup>.

1. ИП. Фоміна, ЛБ. Смирнова. Современное значение орального цефалоспорина III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.

2. НА. Корovina, ЗБ. Мумладзе, ИИ. Захарова, ЕМ. Овсянникова, ВИ. Савицкая. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.

3. ЛС. Стрaчунский, СН. Козлов. Современная антимикробная химиотерапия. /Руководство для врачей/.

### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФІКС

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

Р.п.: №UA/4151/01/01, №UA/4151/02/01.

**МЕГАКОМ**  
Сприяємо здоров'ю

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

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

### EDITORIAL COMMITTEE

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

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

### FOUNDERS AND PUBLISHERS

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

«EXPERT LTD» PUBLISHING HOUSE

Published with the scientific support of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine  
Recommended by the P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol № 7 from 17.09.2014 y.  
Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 7 from 22.08.2014 y.  
Qualified by the Higher Attestation Commission of Ukraine, the Decree of the Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine 1-05/4 from 26.05.2010 y.  
The «Modern Pediatrics» journal is reviewed by the Institute of Information Recording Problems of Ukraine  
Mailing address: Kiev-210, POB 32, 04210, Ukraine, LLC «Expert Ltd», «Modern Pediatrics»

E-mail: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto: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 17.09.2014 y.

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13,95.  
Total circulation is 10,000 copies. Ord. №15.10/01 from 15.10.2014  
Printed from the final films in the «Aurora-print» printing house,  
5, Prichalnaya Str., Kiev, tel. (044) 550-52-44  
Subscribe to «Modern Pediatrics» journal at any post office  
Subscription index 09850

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

© P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, 2014  
© Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2014  
© Bakhtiyarova D.O., 2014

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

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

Kiev 2014



# КОЛИ БЕЗПЕКА ВАЖЛИВА



## Стерокоорт®

methylprednisolone aceponate



- Не містить галогенів, тому має високий профіль безпеки
- Доведена клінічна ефективність\*
- Єдиний генерик метилпреднізолону ацепонату в Україні для місцевого застосування

\*Б.Г.Коган, Клінічний досвід: лікування atopічного дерматиту у дітей.// Современная педиатрия. – 2013. – №2(50). – С.128 – 135.

№ UA/7784/01/01 від 18.01.2013 р.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.



Склад лікарського засобу: 1 г крему містить: діюча речовина: метилпреднізолону ацетонату (у перерахуванні на 100 % речовину) 1 мг, допоміжні речовини: Фенкоксистол та етилованіліцим у перерахуванні на Фенкоксистол, поліпропіленоксид, октандеканол, титаний монооксид, спирт цетилований, диметикон, пропіленгліколь, гексидиниловий спирт, поліетиленгліколь (макропол) ствар, диметил ефір, кабіно дитерофторат, діметил фосфат діденілдіетил ефір, іонанен, Лікарська форма: Крем, Крем білого кольору, Назва місцезнаходження виробника: ТП «Фітофарм», Україна, 04050, Довжиківська, м. Артемівка, вул. Сибірська, 2, Східноавіапримітна вулиця. Кваліфікаційні дані застосування у дерматології. Код АТХ: D07A.S14. Стерокоорт® при місцевому застосуванні притягує запальні та алергічні реакції шкіри, а також реакції, пов'язані з гіперпроліферацією клітин, що сприяє усуненню як об'єктивних симптомів (свербіж, набряк, інфільтрація, гіперемія), так і суб'єктивних свербіж (свербіж, печіння, біль). При нанесенні метилпреднізолону ацетонату у дозі, що є ефективною для місцевого застосування, системний ефект є мінімальним і у людей, і у тварин. При нанесенні на великі ділянки шкіри у пацієнтів із захворюваннями шкіри ризик кортисолу у крові протягом доби залишається у межах норми, не порушується його циркадний ритм. Також не виявлено зменшення концентрації кортизолу у добовому об'ємі сечі. Як і у випадку іншими глюкокортикоїдами, механізм дії метилпреднізолону ацетонату остаточно не з'ясовано. Відомо, що він безпосередньо зв'язується з внутрішньоклітинними глюкокортикоїдними рецепторами. Це особливо стосується основного метаболіту – бензилпреднізолону-17-пропіонату, який утворюється після розщеплення у шкірі. Зв'язування комплексу рецептор-стероїд із певною ділянкою молекули ДНК індукує нову біологічну активність. Механізм протипалачивної дії з'ясована тільки. Зокорювання комплексу рецептор-стероїд притягує до ядерної сітки ядер кортизолу. Маркером не буде зменшення діючої речовини і титани чиник, знову утворений медіатор застосування, також як простагландини та лейкотрієни. Бензолпреднізолон для глюкокортикоїдів може повністю не вивести з шкіри і вплив на клітинний ефект, який поглинає недостатньо вивчений. Вплив на синтез васодилататорних простагландинів або потенціювання вазоконстрикторного ефекту адреналіну кроеті ризик збільшення вазоконстрикторної активності глюкокортикоїдів. Показання до застосування. Атопічний дерматит (атрофічна екзема, нейродерміт), контактна екзема, дерматитна, дискоїдична, нумулярна екзема, неовасифічна екзема, екзема у дітей, Протипалачивання. • Підвищена чутливість до метилпреднізолону ацетонату або до будь-якого іншого компонента препарату. • Туберкульоз та сифілітичний процес у дітях нанесення препарату відрізняє заборону (наприклад вітряна віспа, опіорезальний лишай), розрив, намоклогового дерматит, виразки, ангі, атрофічна шкірна заворування, реакції після щеплення у дітях нанесення препарату. Належні заходи безпеки при застосуванні. • При бактеріальних інфекційних процесах шкіри (білої або червоної грибок) уживання необхідне додаткове спеціальне лікування. • При застосуванні Стерокоорт® слід уникати потрапляння препарату в очі, на губи, вухах і рани, на слизові оболонки. • Якщо Ви застосовуєте або жоріли у випадку на лягушці, слід подивитися про це лікар. Як видно, при системній терапії кортикоїдами також може розвиватися гіперемія (наприклад після застосування у великій дозі або на великій поверхні протягом тривалого періоду, викликані оксикалієм пошкодження або нанесення на шкіру навколо очей). При нанесенні кортикоїдів для місцевого застосування у великій дозі на великій площі тіла або утриманні тривалого періоду, особливо під оксикалієм пошкодження, значно підвищується ризик виникнення побічних ефектів. При нанесенні препарату Стерокоорт® на велику поверхню шкіри (40-60 % поверхні шкіри) або навіть при використанні оксикалієм пошкодження у дорослих, ані у дітей не спостерігалося порушення функції кори надниркових залоз.

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

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

## СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

## СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

## MODERN PEDIATRICS

Scientific and Practical Journal

5(61)/2014

### СОДЕРЖАНИЕ

#### НЕКРОЛОГ

Пам'яті видатного академіка  
та просто хорошої людини  
Лук'янової Олени Михайлівни

#### ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

Издательство «ЭКСПЕРТ» Группы компаний  
МедЭксперт вошло в систему библиографических  
ссылок CrossRef, получив универсальный  
идентификатор цифрового объекта  
Digital Object Identifier (DOI)

DOI (digital object identifier) —  
инновационная система индексирования  
и поиска научной информации

#### ВЕЧНЫЕ ЦЕННОСТИ

«РеЛуТоМа» —  
на финишной прямой

Что мне снег, что мне зной,  
что мне дождик проливной,  
когда мои друзья со мной!

#### АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Білогорцева О.І.  
Епідеміологічна ситуація  
щодо туберкульозу у дітей в Україні  
та шляхи удосконалення надання  
протитуберкульозної допомоги дітям

#### ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Курмаева Е.А.  
Мукоактивная терапия при лечении острых  
респираторных инфекций у детей

Гаджиева А.С., Гасанов С.Ш.  
Ранняя диагностика остеопении  
у новорожденных, перенесших перинатальную  
асфиксию, и факторы риска ее развития

### CONTENTS

#### OBITUARY

12 In memory of outstanding academic  
and a good man  
Lukyanovoy Eleny Myhailivny

#### TO AUTHORS ATTENTION

14 The Publishing House «EXPERT» of the Groups  
of companies «MedExpert» had entered into  
the bibliographic references system CrossRef,  
and had received an universal identifier  
of the digital object — Digital Object Identifier (DOI)

15 DOI (digital object identifier) —  
the innovative system of indexing  
and retrieval of scientific information

#### ETERNAL VALUES

18 Ranking of the best trade marks —  
at the finish line

19 What do I snow, what do I heat,  
What do I a torrential rain,  
when my friends with me

#### ACTUAL TOPIC

22 Belogortseva O.I.  
The epidemiological situation  
of tuberculosis in children  
in Ukraine and ways to improve TB care  
to children

#### FOREIGN STUDIES

27 Solovyova N.A., Kulakova G.A., Kurmaeva E.A.  
Mucoactive therapy in treatment  
of acute respiratory infection in children

35 Hajiyeva A.S., Hasanov S. Sh.  
Early diagnosis of osteopenia in newborns  
having perinatal asphyxia and risk factors  
of its growth



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

## Новий NESTOGEN® для комфортного травлення

Комплекс пребіотиків  
та лактобактерій  
сприяють:



- ✓ зниженню вісцеральної больової чутливості<sup>1</sup>, зменшенню кольок<sup>2</sup>;
- ✓ нормалізації кишкової мікрофлори<sup>3</sup>;
- ✓ дозріванню ШКТ;
- ✓ поліпшенню моторної функції, забезпеченню регулярного м'якого випорожнення<sup>4</sup>.



**ВАЖЛИВЕ ЗАУВАЖЕННЯ:** Відповідно до рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), вагітних і породілля необхідно інформувати про переваги грудного вигодовування, звертаючи особливу увагу на те, що саме воно забезпечує найбільш раціональне харчування й імунітет дітей. Жінкам, що народили дітей, потрібно пояснити методи підготовки й підтримки лактації, наголошуючи на необхідності збалансованого харчування самої жінки як під час вагітності, так і після пологів. Варто переконати жінку в неприпустимості необґрунтованого введення часткового харчування дитячими сумішами з пляшечки або іншої їжі й питва, тому що це може негативно позначитися на грудному вигодовуванні. Крім того, жінки повинні знати про те, що повернення до грудного вигодовування дуже складне. Даючи пораду молодій матері про використання дитячої суміші, необхідно звернути її увагу на соціальні й фінансові наслідки цього рішення. Так, якщо дитина перебуває винятково на штучному вигодовуванні, то на тиждень потрібно більше 1 упаковки (400 г) суміші. Тому при ухваленні рішення про штучне вигодовування жінка повинна враховувати витрати й фінансові обставини родини. Жінкам необхідно нагадати, що грудне молоко є не тільки найкраще, але й найбільш економне харчування для грудних дітей. Якщо приймається рішення про штучне вигодовування, дуже важливо навчити жінку методам правильного готування суміші. При цьому особливу увагу варто звернути на те, що використання некип'яченої води, не стерилізованих пляшечок, а також неправильне розведення суміші можуть стати причиною захворювання дитини.

\* Л.ройтері

<sup>1</sup>Romano C., Ferrau V. Case-control study on the efficacy of L. reuteri supplementation in the treatment of functional abdominal pain in childhood. Congresso Nazionale FIMP, 2007.

<sup>2</sup>Szajewska H., Gyrzduk E., Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr. 2013 Feb; 162 (2): 257–62. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.004. Epub 2012 Sep 14.

<sup>3</sup>Savino F., Cresi F., Paulasso S., Palumeri E., Tullio V., Roana J., Silvestro L., Oggero R. Intestinal microflora in breastfed colicky and non colicky infants. Acta Paediatr 2004, 93: 825–9.

<sup>4</sup>Coccorullo P., Strisciuglio C., Martinelli M., Miele E., Greco L., Staiano A. Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. J. Pediatrics 2010, 157 (4): 598–602.

Ідеальним харчуванням для грудної дитини є молоко матері. Продовжуйте грудне вигодовування якомога довше після введення прикорму. Суха молочна суміш з пребіотиками та пробіотиками Nestogen® 1 для дітей з народження, Nestogen® 2 для дітей з 6 місяців, Nestogen® 3 для дітей з 12 місяців та Nestogen® 4 для дітей з 18 місяців не є замінником грудного молока. Проконсультуйтеся з лікарем перед введенням цього продукту в раціон дитини.

Питання і побажання направляти за адресою: ТОВ «Нестле Україна» а/с 125, Київ, 04070. Телефон гарячої лінії: 0-800-500-604 (дзвінки зі стаціонарних телефонів України безкоштовні).

© Власник торговельних марок: Сосьєте де Продюї Нестле С.А., Веве, Швейцарія.

Інформація тільки для медичних працівників.

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

*Крамарев С.А., Гриневич А.И., Тонковид О.Б., Выговская О.В.*

**Мета-анализ результатов клинических исследований эффективности флавоноидов при вирусных и вирусно-бактериальных заболеваниях у детей**

*Марушко Ю.В., Полковниченко Л.Н., Таринская О.Л.*  
**Кальций и его значение для детского организма (обзор литературы)**

*Бессонова И.Н.*

**Эндотелиальная функция и вазоактивные факторы у подростков с артериальной гипертензией и гиперурикемией**

*Жданович О.И., Знаменська Т.К., Жданович Р.И.*  
**Особливості фармакотерапії у новонароджених та недоношених дітей**

*Токарчук Н.И., Пугач М.М.*

**Забезпеченість вітаміном D при рахіті у дітей першого року життя, які мають фізичний розвиток, що перевищує вікову норму**

*Буднік Т.В.*

**Остеопороз — педіатрична проблема з геріатричними наслідками**

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

*Няньковський С.Л., Бабік І.В.*

**Ефективність ноотропних препаратів при лікуванні вегетативних порушень у дітей шкільного віку після перенесеної позалікарняної пневмонії**

*Леженко Г.О., Пашкова О.Є., Пантюшенко Л.І.*  
**Вибір раціональної антибактеріальної терапії у дітей з бактеріальними захворюваннями органів дихання в умовах зростання рівня антибіотикорезистентності**

*Крючко Т.А., Ткаченко О.Я., Вовк Ю.А., Луканин А.В.*  
**Лечение аллергического ринита: путь от доказательной к практической медицине**

*Косаковский А.Л., Шатец В.А., Биц В.П.*

**О применении препарата септолете плюс В форме спрея у детей при остром фарингите на фоне простуды и орви и с острым фарингитом на фоне обострения хронического аденоидита**

*Попович В.І., Кошель І.В.*

**Гострий вірусний назофарингіт: особливості етіопатогенезу, клінічного перебігу та лікування в сучасних умовах**

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

*Турчина С.И.*

**Комплексный подход к коррекции нарушений соматополового развития детей и подростков с диффузным нетоксическим зобом**

## TOPICAL QUESTIONS OF PEDIATRICS

39 *Kramarev S.A., Grynevych O.I., Tonkovid O.B., Vygovskaya O.V.*  
**Meta-analysis of clinical studies on the efficacy of flavonoids in viral and viral-bacterial diseases in children**

46 *Marushko Y.V., Polkovnichenko L.N., Tarinskaya O.L.*  
**Calcium and its role of the child's body (literature review)**

53 *Bessonova I.N.*  
**Endothelial function and vasoactive factors in adolescents with arterial hypertension and hyperuricemia**

59 *Ghdanovich O.I., Znamenskaya T.K., Ghdanovich R.I.*  
**Features pharmacotherapy for newborn and premature babies**

63 *Tokarchuk N.I., Pugach M.N.*  
**The vitamin D provision of the first year infants with a rickets and who are having an obesity**

67 *Budnik T.V.*  
**Osteoporosis — pediatric problem with geriatric consequences**

## THE UPPER AND LOWER RESPIRATORY TRACT DISEASES

71 *Nyankovskiy S.L., Babyk I.V.*  
**The effectiveness of neuroprotective drugs in the treatment of autonomic disorders among school age children after an undergoing out of hospital pneumonia**

77 *Lezhenko G., Pashkova O., Pantyushenko L.*  
**The rational antibacterial therapy in children with bacterial diseases of respiratory organs in the conditions of antibiotic resistance growing rate**

83 *Kryuchko T.A., Tkachenko O.Y., Vovk Y.A., Lukanin A.V.*  
**An allergic rhinitis treatment: the way from an evidence to practical medicine**

88 *Kosakovskiy A.L., Shatets V.A., Bits V.P.*  
**About application of septolete plus spray in children during the acute pharyngitis associated with the cold and arvi and with acute pharyngitis associated with exacerbation of chronic adenoiditis**

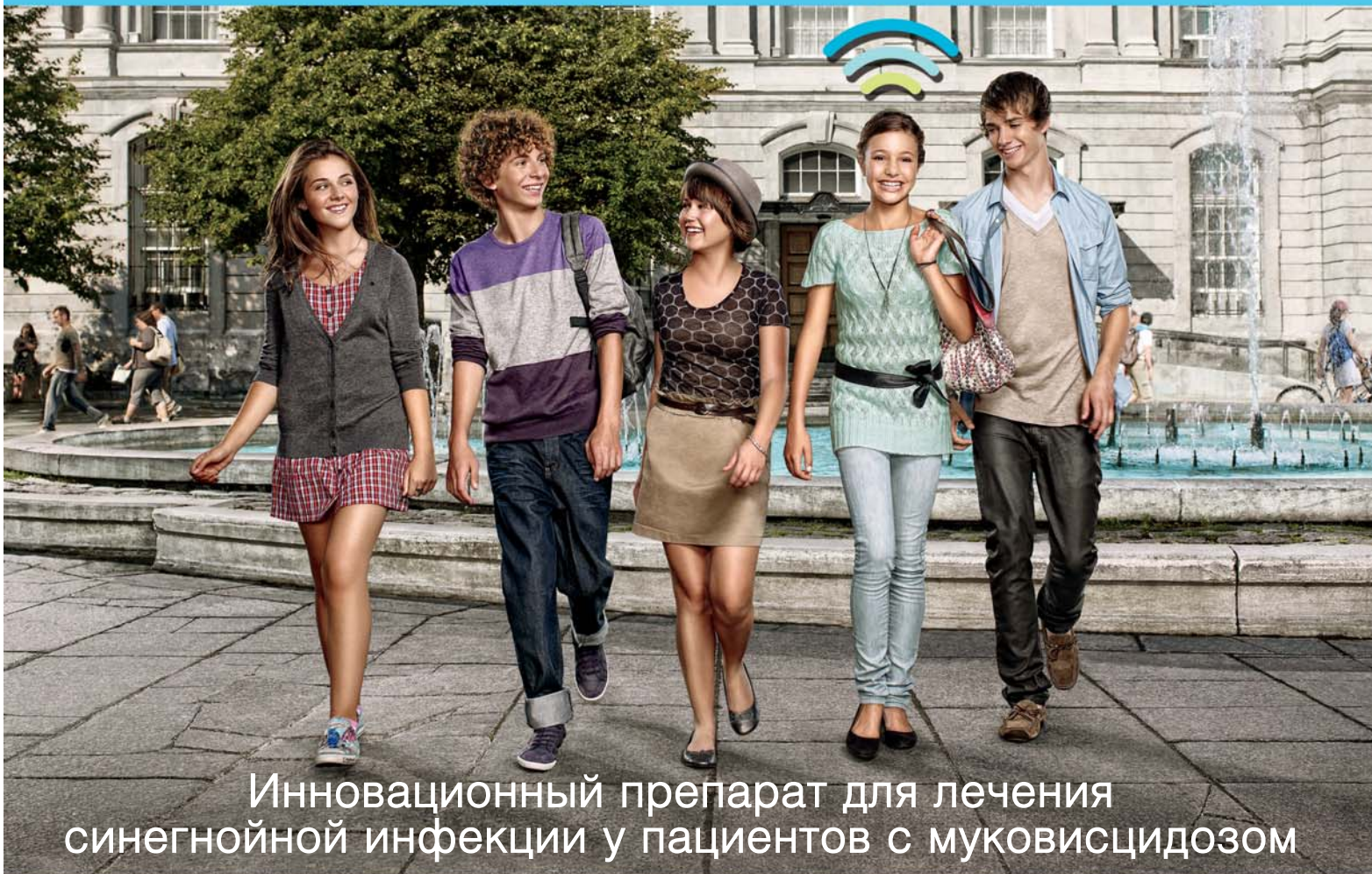
92 *Popovich V.I., Koshel I.V.*  
**Acute viral nasopharyngitis: features of the pathogenesis, clinical course and treatment in modern conditions**

## ENDOCRINOLOGY

97 *Turchina S.I.*  
**The complex approach to the violations correcting of the somatic sexual development among children and adolescents with diffuse nontoxic goiter**



# МЕНЬШЕ ВРЕМЕНИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬШЕ ВРЕМЕНИ ДЛЯ ЖИЗНИ!<sup>1,2</sup>



## Инновационный препарат для лечения синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом

1. Lester MK, et al. Resp Care. 2004;49:1504-1508. Blau H et al. Child Care Health Dev. 2007;33:491-495;  
2. Konstan et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial J Cystic Fibrosis 10 (2011) 54-61.

### **ЗОТЕОН ПОДХАЙЛЕР, Порошок для ингаляций, твердые капсулы.**

**Важно:** перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

**Форма выпуска:** ЗОТЕОН ПОДХАЙЛЕР, порошок для ингаляций, твердые капсулы. 1 капсула содержит 28 мг тобрамицина. Зотеон Подхайлер применяют путем оральной ингаляции с помощью ингалятора Подхайлер.

### **Показания к применению:**

Длительное лечение хронической инфекции легких, вызванной бактерией *Pseudomonas aeruginosa*, у взрослых и детей старше 6 лет с муковисцидозом (кистозным фиброзом).

**Дозы:** Рекомендуемая дозировка составляет четыре капсулы дважды в сутки в течение 28 дней. Зотеон Подхайлер применяется последовательными циклами: по 28 дней лечения с интервалом 28 дней без лечения. Две дозы (по 4 капсулы каждая) необходимо ингалировать с максимально возможным интервалом 12 часов, но не менее 6 часов.

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу (тобрамицину) и к любому аминогликозидному средству или к любому из вспомогательных веществ.

**Особенности применения:** Необходимо с осторожностью назначать препарат пациентам с известной или подозреваемой дисфункцией слухового или вестибулярного аппарата. Вестибулярная токсичность может проявляться в виде вертиго, атаксии или головокружения. Шум в ушах может быть сигнальным симптомом ототоксичности, таким образом, появление этого симптома служит предостережением при применении этого препарата. Для пациентов с признаками дисфункции слухового аппарата или пациентов с факторами риска, до начала лечения препаратом Зотеон Подхайлер, возможно, потребуются проведение аудиологического обследования.

Если пациент сообщает о возникновении шума в ушах или потере слуха во время терапии препаратом Зотеон Подхайлер, врач должен рассмотреть вопрос о целесообразности его направления на аудиологическое обследование.

• Необходимо с осторожностью назначать препарат пациентам с известной или подозреваемой дисфункцией почек. У пациентов с известной или подозреваемой дисфункцией почек или слухового аппарата следует контролировать уровень концентрации тобрамицина в сыворотке крови. • Пациенты, получающие сопутствующую терапию аминогликозидными средствами парентерально (или любым препаратом, который действует на почечную экскрецию, таким как мочегонное средство), при необходимости должны проходить надлежащий клинический мониторинг, учитывая риск кумулятивной токсичности. • Следует осторожно назначать Зотеон Подхайлер пациентам с известными или подозреваемыми нейромышечными заболеваниями, такими как миастения гравис или болезнь Паркинсона.

**Беременность:** Зотеон Подхайлер нельзя применять во время беременности, кроме случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

### **Кормление грудью:**

Количество тобрамицина, выводимого в грудное молоко женщины после ингаляции, неизвестно. Из-за возможного развития ототоксичности и нефротоксичности у ребенка следует принять решение либо о временном прекращении кормления грудью, либо о прекращении лечения препаратом Зотеон Подхайлер, учитывая важность лечения для матери.

**Взаимодействие:** Одновременное применение препарата Зотеон Подхайлер с мочегонными средствами (такими как этакриновая кислота, фуросемид, мочевина или маннитол внутривенно), с другими лекарственными средствами, оказывающими нефротоксическое или ототоксическое действие, не рекомендуется.

### **Побочные реакции:**

**Очень часто (>10%):** головная боль, кровохарканье, легочные расстройства, дисфония, продуктивный кашель, кашель, ротоглоточная боль, лихорадка, диспноэ.

**Часто (1 - 10%):** свистящее дыхание, хрипы, дискомфорт в области грудной клетки, заложенность носа, рвота, диарея, тошнота, дисгевзия, инфекции верхних дыхательных путей, уменьшение объема форсированного выдоха, понижение легочной функциональной пробы, повышение уровня глюкозы в крови, носовое кровотечение, костно-мышечная боль в области грудной клетки, сыпь.

**Информация для специалистов сферы здравоохранения.** Подлежит использованию на специализированных медицинских семинарах, конгрессах и/или симпозиумах.

**Использование любыми способами, представляющими доступ неопределенному кругу лиц - запрещено.**

Номер регистрационного свидетельства: UA/12920/01/01

Срок действия свидетельства: с 18.05.2013 по 18.05.2018

АТС код: J01GB01

Приказ МОЗ: №396 от 18.05.2013

Новартис Фарма Сервисез АГ, Представительство в Украине,  
Украина, 02098, г. Киев, улица Березняковская, 29,  
тел. (044) 389-39-30  
факс. (044) 389-39-33

 **NOVARTIS**  
PHARMACEUTICALS

ID 291347/Zot/A4/10.14/10.000

  
**зотеон**  
подхайлер®

Клименко В.А., Сиренко Т.В., Плахотная О.Н., Перхун М.И., Гребеник И.В., Халтурина Т.А.  
**Клиническое наблюдение новорожденного с врожденным гипотиреозом**

## ИММУНОЛОГИЯ

Химич Т.Ю.

**Применение бета-глюкана в качестве иммуномодулирующей терапии у часто и длительно болеющих пациентов**

## УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ ПО ДЕТСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

**Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із функціональними гастроінтестинальними розладами**

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Шадрин О.Г., Зайцева Н.Е., Гарынычева Т.А.  
**Helicobacter pylori у детей: современные подходы к диагностике и пути оптимизации терапии**

Корнева В.В., Козачук В.Г., Боярская Е.А., Капичина М.А., Тараненко Т.В., Маковская Т.Е.  
**Ведущие проявления хронических запоров у детей и возможные пути их разрешения**

Марушко Ю.В., Тодыка Ю.И.  
**Опыт использования урсодезоксихолевой кислоты у детей с нарушением коллоидного состава желчи**

Абдуллин Р.Ф., Кондратенко Е.Г., Лепихов П.О., Турпакова Г.М.  
**Клініко-морфологічна характеристика гемангіоматозу печінки при синдромі Казабаха—Меррітта у немовляти з природженою вадою серця**

Марушко Ю.В., Шеф Г.Г., Шеф С.О.  
**Можливості терапії функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку**

Виговська О.В., Шадрін В.О., Крамарьов С.О.  
**Клініко-біохімічні особливості ураження печінки у дітей з Епштейна—Барр вірусною інфекцією**

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дудник В.М., Сторожук И.В., Шаламай М.А.  
**Случай врожденной спинальной амиотрофии у ребёнка**

## МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

**Матеріали XIII всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Питання імунології в педіатрії»**

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

**Антибиотики: не детское лекарство?**

103 Klymenko V.A., Sirenko T.V., Plakhotnaya O.N., Perkhun M.I., Grebenik I.V., Khalturina T.A.  
**Clinical observation of the newborn with congenital hypothyroidism**

## IMMUNOLOGY

106 Himich T.Y.

**The use of beta-glucan as an immunomodulatory therapy in frequently and chronically ill patients**

## UNIVERSAL TREATMENT PROTOCOLS FROM PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY

111 **The unified clinical protocol of the medical care for children with functional gastrointestinal disorders**

## GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

119 Shadrin O.G., Zaytceva N.E., Garicheva T.A.  
**Helicobacter pylori among children: modern approaches to the diagnosis and ways to optimize the therapy**

128 Korneva V.V., Kozachuk V.G., Boyarskaya E.A., Kapychyna M.A., Taranenko T.V., Makovskaya T.E.  
**The top features of chronic constipation among children and possible ways to resolve them**

135 Marushko Yu.V., Todyka Yu.I.  
**Experience using ursodeoxycholic acid in children with disorders of the colloidal composition of bile**

140 Abdullin R.F., Kondratenko E.G., Lepihov P.A., Turpakova G.N.  
**The clinical and morphological characteristics of hepatic haemangiomas at the Kasabach—Merritt's syndrome at the newborn with congenital heart defect**

145 Marushko Y.V., Shef G.G., Shef S.O.  
**The therapy possibilities of the functional gastrointestinal disorders among infants**

149 Vygovskaya O.V., Shadrin V.O., Kramarev S.A.  
**Clinical and biochemical features of the liver disease among children with Epstein-Barr virus infection**

## CLINICAL CASE

153 Dudnyk V.M., Storozhuk I.V., Shalamay M.A.  
**A congenital spinal amyotrophy in the case with a child**

## CONFERENCE MATERIALS

155 **Materials scientific and practical conference with international participation «Immunology questions in pediatrics»**

## HISTORY OF MEDICINE

175 **Antibiotics: no child remedy**



# Лагідний як мама



## ПАНТЕКРЕМ

Dexpanthenol

- Швидко заспокоює роздратовану шкіру
- Сприяє відновленню та загоєнню
- Звичний та зручний у використанні



№ UA/10978/01/01 від 01.09.2010

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.  
Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

**ПАНТЕКРЕМ (PANTHESCREAM), DEXPANTHENOLUM, DOZA X03, Реєстраційне посвідчення № UA/10978/01/01 від 01.09.2010 до 01.09.2015. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ:** діючою речовиною препарату є декспантенол – провітамін B5. У клітках шкіри декспантенол швидко перетворюється в пантотенову кислоту і діє як вітамін. Декспантенол швидше, ніж пантотенова кислота, абсорбується після зовнішнього застосування. Пантотенова кислота є компонентом коензиму А (CoA). У цій формі Ацетилкоензим А (CoA) відіграє центральну роль у метаболізмі кожної клітини. Пантотенова кислота, таким чином, необхідна для формування і загоєння пошкоджених шкіри з слизових оболонок. Препарат має гідрофільну кремову основу, внаслідок чого швидко всмоктується шкірою, тому придатний для обробки мокнучих ран, незащезнених ділянок шкіри (наприклад, шквар обличчя) і ділянок шкіри, вкритих волоссям. Декспантенол при зовнішньому застосуванні швидко абсорбується. У клітках шкіри декспантенол відразу перетворюється на пантотенову кислоту і попадає до ендосомного фону цього вітаміну. У крові пантотенова кислота зв'язується з B-глобуліном і альбуміном плазми. У здорових дорослих концентрація становить приблизно 500-1000 і 100 мг / л у крові і сироватці відповідно. Пантотенова кислота не піддається біотрансформації. Вона виводиться в незміненому вигляді. 60-70% виводиться із сечею, решта – з калом. **ПОКАЗАННЯ:** Пантекрем застосовують для профілактичної обробки сухої, почервоноїлої шкіри або шкіри з тріщинами; для прискорення загоєння та епітелізації шкіри при мікропошкодженнях (незначні опіки та подряпини); при подразненні шкіри (іне с наступом радіотерапії, фототерапії або опромінювання ультрафіолетовим випромінюванням); при еритемі від пелюшок; хронічних виразках шкіри; пролежнях; запаленнях; тріщинах; для медикаментозної обробки шкіри пацієнтів після застосування кортикостероїдів; для профілактичного догляду за молочними залозами у жінок, які годують груддю, і для лікування подразнення і тріщин сосків. **ЗАСТОСУВАННЯ:** прискорення загоєння та епітелізації; регулярне профілактичне оброблення шкіри. Пантекрем застосовують один або кілька разів на добу, залежно від потреби; дитячі молочні залози у жінок, які годують груддю, наносять крем на соски після кожного годування груддю; лікування дефектів слизової оболонки шийки матки. Пантекрем застосовують один або кілька разів на добу, залежно від потреби; профілактичний догляд за немовлятами; Пантекрем застосовують при кожній зміні пелюшок (підгузка). Тривалість лікування визначається індивідуально, залежно від наявності клінічних ознак пошкодження шкіри. **ПРТИПОКАЗАННЯ:** Пантекрем протипоказаний при встановленій підвищеній чутливості до будь-якого компонента препарату. **ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ:** у поодиноких випадках можуть виникнути місцеві алергічні реакції (краснуха, алергічний дерматит). **ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ:** Застосування в період вагітності та годування груддю. Немає доказів, що застосування препарату в період вагітності та годування груддю може призвести до будь-якого ризику. Прояв фотосенсибілізуючого ефекту малоймовірний. Діти. Можна застосовувати як для немовлят, так і для дітей старшого віку за наявності відповідних показань (профілактика і лікування опіків, розчирів, при садках, подряпинних тощо). Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У довідковій літературі немає даних, що декспантенол або інші компоненти препарату при місцевому застосуванні на шкіру можуть впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. **ВЗАЄМОДІЯ:** випадки взаємодії з іншими препаратами невідомі. **ПЕРЕДОЗУВАННЯ:** повідомлень щодо випадкового передозування немає. **УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ:** зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати.



**Пам'яті видатного академіка  
та просто хорошої людини**

## **ЛУК'ЯНОВОЇ ОЛЕНИ МИХАЙЛІВНИ**



Наукова і медична спільнота України зазнала тяжкої втрати. 15 серпня 2014 р. на 92-му році пішла з життя **Олена Михайлівна Лук'янова**, академік НАН та НАМН України та РАМН, видатний педіатр, всесвітньовідомий учений та організатор охорони здоров'я і громадський діяч, директор Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України (1979–2005 рр.), Почесний президент Асоціації педіатрів України, лауреат численних Державних премій та нагород України, Почесний громадянин міста Києва.

Олена Михайлівна народилась на Чернігівщині в сім'ї інтелігентів-просвітників і на відчула всі негаразди того складного історичного періоду — голодомор, війна, тяжка праця післявоєнної відбудови.

Після закінчення середньої школи, за прикладом старшої сестри, Олена Михайлівна вступила до Київського медичного інституту, де навчалася на педіатричному факультеті. Але початок Великої вітчизняної війни кардинально змінив її життя. Студентка О.М. Лук'янова була змушена



повернутися до родини, доглядати за пораненими у шпиталі, рити окопи. Разом із медсанбатом Олена Михайлівна потрапила в оточення, а потім вступила до партизанського загону під командуванням А.Ф. Федорова, де була не лише медсестрою, але й розвідницею.

У повоєнні роки пані Олена отримала медичну освіту і почала працювати молодшим науковим співробітником в Інституті ОХМД, де захистила кандидатську дисертацію за фахом «Педіатрія», присвячену надзвичайно актуальній на той час проблемі рахіту. Відтоді численні наукові розробки під її керівництвом, присвячені цій проблемі, стали ключовими для науковців і лікарів. Розроблені О.М. Лук'яною та її учнями класифікація, схеми профілактики та лікування рахіту вітаміном D актуальні й сьогодні. У 1966 р. новаторські дослідження Олени Михайлівни з патогенезу та лікування рахіту були узагальнені в докторській дисертації, яку науковий світ оцінив як важливий вклад у педіатричну науку і практику. Подальші наукові дослідження О.М. Лук'янової стали вагомим внеском у фундаментальну та прикладну медицину. Основними напрямками її наукової діяльності були: дослідження порушень обміну кальцію, фосфору та вітаміну D у вагітних жінок, новонароджених і дітей раннього віку; розробка ефективних методів їх профілактики та лікування; вивчення актуальних проблем патогенезу, діагностики, лікування та профілактики захворювань органів травлення у дітей; комплексне вивчення впливу несприятливих екологічних факторів на стан біологічної системи «вагітна жінка – плід – дитина» та розробка методів профілактики й реабілітації екозалежної патології в дітей різних вікових груп. Олена Михайлівна Лук'янова вперше в сучасній науці і практиці об'єднала медицину дитинства з медициною материнства, ставши ініціатором впровадження та розвитку в Україні перинатальної медицини. Слід відзначити особливий вклад Олени Михайлівни у справу ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції. Під керівництвом пані Лук'янової створено державну стратегію охорони жінок та дітей, які зазнали опромінення, розроблено науковий напрям щодо вивчення впливу малих доз внутрішнього опромінення на організм матері, плоду

та дитини. У доробку Олени Михайлівни – понад 600 наукових праць, у тому числі 25 монографій, 10 посібників і підручників, енциклопедії, 18 авторських свідоцтв і патентів України.

Олена Михайлівна була талановитим організатором – багато років працювала заступником директора інституту з наукової роботи, а потім очолила його. Саме в цей час розпочалося будівництво нового комплексу інституту за новою адресою, і ті сучасні корпуси, які нині є Інститутом педіатрії, акушерства і гінекології заслуга невтомної цілодобової праці Олени Михайлівни. Пані Лук'янова підготувала цілу плеяду відомих в Україні та за її межами учених, лікарів та організаторів охорони здоров'я. Завдяки її діяльності Інститутом педіатрії, акушерства і гінекології став науково-практичним центром для педіатрів країни. До неї, як до вогника, тягнулись люди, і для кожного вона знаходила потрібні слова, поспішала на допомогу. Великою школою для дитячих лікарів були її клінічні обходи, які дозволяли навчитися клінічному мисленню, правильному діагностичному пошуку та вибору оптимальних шляхів лікування. Визначний організатор науки, О.М. Лук'янова була одним із засновників Національної академії медичних наук України, куратором ряду важливих національних та державних медико-соціальних програм, спрямованих на поліпшення охорони здоров'я дітей та жінок України.

Олена Михайлівна вела велику громадську діяльність, була членом Всесвітньої та Європейської асоціації перинатологів, виконкому Міжнародної асоціації педіатрів, протягом багатьох років була президентом Асоціації педіатрів України; брала активну участь у сесіях ООН та ВООЗ, керівництві української філії всесвітньої організації «Лікарі світу за попередження ядерної війни».

За видатні заслуги перед державою Олена Михайлівна Лук'янова нагороджена багатьма орденами та медалями України та багатьох зарубіжних країн.

Наукова і медична спільнота, колеги й учні глибоко сумують з приводу смерті академіка Олени Михайлівни Лук'янової та щиро сподіваються, що її наукові ідеї будуть втілені в практичну медицину, а життя пані Олени стане яскравим прикладом для наступних поколінь.

## ГРУППА КОМПАНИЙ «МедЭксперт»



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



### ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

**Издательство «ЭКСПЕРТ» Группы компаний МедЭксперт вошло в систему библиографических ссылок CrossRef и стало членом Международной ассоциации издателей научной литературы Publishers International Linking Association (PILA), получив универсальный идентификатор цифрового объекта Digital Object Identifier (DOI)**

CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

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

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

Теперь каждой статье, публикуемой Издательством «ЭКСПЕРТ» Группы компаний МедЭксперт, может быть присвоен уникальный идентификатор DOI.

Также, напоминаем, что все журналы Издательства «ЭКСПЕРТ» Группы компаний «МедЭксперт»:

- «Современная педиатрия»
- «Перинатология и педиатрия»
- «Здоровье женщины»
- «Современная стоматология»
- «Социальная педиатрия и реабилитология»
- «Украина. Здоровье нации»

входят в международные наукометрические базы РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU), Google Scholar и реферативную базу данных «Україніка наукова» (РЖ «Джерело»). В настоящее время Издательство работает над вхождением в наукометрические базы DOJD, Index Copernicus, Scopus, Pub med и др.

По вопросу присвоения вашей статье индекса DOI, обращайтесь в редакцию журнала.

**Адрес для переписки:** ООО «Эксперт ЛТД», а/я 32, г. Киев-210, 04210, Украина;

**контактный телефон редакции** +38 044 230-27-19; +38 044 463-70-19

**сайт** [www.med-expert.com.ua](http://www.med-expert.com.ua)

**e-mail:** [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua)

**контактное лицо:** Шейко Ирина Александровна



## DOI (digital object identifier) — инновационная система индексирования и поиска научной информации

Широкое распространение современных информационных технологий привели к необходимости создания единой международной системы учета информационных ресурсов, связанной не только с издательским процессом, но и методологией поиска научной информации. Первым этапом в этом направлении было создание системы ISBN в конце 1960-х. Однако в конце прошлого века возникла необходимость расширения информационного учета, который бы охватывал и электронные ресурсы, а также внедрения унифицированного инструментария для учета разнородных, с информационной точки зрения, объектов: статей, книг, нормативных документов, статистических отчетов и т.д. С этой целью в конце 1990-х годов была разработана и внедрена для использования система универсального идентификатора цифрового объекта Digital Object Identifier (DOI).

В настоящее время более 90 миллионов цифровых объектов индексируются в системе DOI, из которых значительный процент относится к научным публикациям. Из зарегистрированных участников насчитывается около 9500 организаций (ассоциации, крупные издательства, научные центры и институты). Объекты регистрируются с помощью уникальных идентификаторов и связаны ссылками с адресами интернета, где эти объекты (или информация о них) могут быть найдены. Идентификация может присваиваться книгам или отдельным ее главам, диссертациям, материалам конференций, монографиям, статьям, вплоть до отдельных схем, рисунков, таблиц, любым объектам, с которыми может быть ассоциирован URL адрес.

Функциональность системы DOI довольно глубоко интегрирована в информационные системы, которые являются носителями научно-информационных ресурсов. За последние 10 лет система получила довольно широкое распространение во многих сферах информационной деятельности, но более всего укрепились в практике научно-издательской деятельности США, Европы, Кореи и Китая. Известные издательства по всему миру активно используют в работе своих электронных библиотек систему DOI, которая выполняет важную роль в реализации существующего наукометрического обеспечения. Среди известных медицинских издательств следует назвать такие, как Elsevier, Karger, Blackwell и др.

Структурно, идентификатор DOI представляет собой алфавитно-цифровую строку, присвоенную цифровому объекту (книга, статья), и состоящую из трех компонентов: директория, префикс, суффикс, которые разделяются символом пунктуации «косая черта». DOI директория <http://dx.doi.org> может не указываться в печатной версии статьи. Префикс присваивается регистрационным агентством издателю, является уникальным и соответствует названию издателя. Так, суффикс издательства Elsevier — 10.1016/. При смене владельца издания индекс DOI не меняется. Суффикс присваивается издателем каждой конкретной публикации или ее части. Формат суффикса определяет издатель, при этом можно использовать буквы латинского алфавита, цифры и определенные символы. Полный индекс DOI статьи издательства Elsevier выглядит DOI: 10.1016/j.acap.2009.04.005.

Связь с исходным документом при наличии идентификатора DOI осуществляется через службу распределения (HTTP-прокси-сервер DOI — <http://dx.doi.org/>), которая направляет запросы в зависимости от тех данных, которые содержатся в ее базе данных, т.е. к реальному адресу URL, по которому доступен цитируемый документ. Таким образом, для выполнения запроса оформляются гиперссылки в виде <http://dx.doi.org/10.1016/j.acap.2009.04.005>, где 10.1016/j.acap.2009.04.005 является идентификатором документа или объекта поиска.

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

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

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

**Р.В. Марушко**

Заведующий научным отделением  
медико-информационных технологий  
в педиатрии, акушерстве и гинекологии  
ДУ «ИПАГ АМН Украины

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

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

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

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

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



## Следите за нашими новостями, каждый этап уникальный

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

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

## Значение ценности переживается, СМЫСЛ – ОСОЗНАЕТСЯ.





Рейтинг лучших торговых марок



## «РелуТоМа» — на финишной прямой

Говорят, что за деньги можно купить практически все, однако такие **вечные ценности как здоровье, любовь, искреннее уважение** не покупаются и не продаются. «РелуТоМа: потребительский выбор — 2014» — Проект, который имеет одну основную цель: узнать правду о том, продукты питания каких торговых марок являются наиболее полезными и безопасными, какие из марок лучше всего удовлетворяют реальные и скрытые желания потребителей и донести эту информацию населению и производителям.

Это поможет людям в ориентировании среди большого разнообразия представленных на рынке торговых марок продуктов питания, покупке тех продуктов, которые будут положительно влиять на их здоровье, а, следовательно, завоевывать их любовь и уважение через улучшение качества жизни.

**Организатор Проекта:** Украинское Рейтинговое Агентство.

**Соорганизатор Проекта:** Международная выставка «World Food Ukraine 2014».

Подходит к концу независимая оценка торговых марок продуктов питания в рамках данного Проекта. Главное условие «РелуТоМа» — ни одна марка не должна лоббировать своих интересов. Правда и только, правда — основной девиз данного комплексного независимого исследования.

Украинским Рейтинговым Агентством проведена оценка того, насколько соответствует предложение торговых марок продуктов питания пожеланиям и потребностям потребителей в пределах четырех товарных категорий: подсолнечное масло, сливочное масло, соки и нектары и пельмени. Торговые марки оценивались по критериям:

### 1. Соответствие предложения ТМ пожеланиям и потребностям потребителей:

- *ценовая доступность;*
- *ассортиментная привлекательность (видовое распределение ассортимента с ориентацией на целевую аудиторию, упаковка и фасовка);*
- *удовлетворенность потребителей от представленности продукции торговых марок в торговых сетях;*
- *соответствие вкусовых качеств продукции предпочтениям потребителей;*
- *соответствие состава и срока хранения продуктов пожеланиям потребителей;*
- *соответствие имеющихся специальных предложений от торговых марок желанию потребителей (бонусы, скидки, дополнительный объем продукции и т.д.);*
- *соответствие маркировки этикеток на продукции ТМ ожиданиям населения и понимание смысла информации*

### 2. Статусность марки:

- *награды;*
- *период существования на рынке.*

### 3. Репутация ТМ среди представителей целевой аудитории:

- *уровень известности ТМ среди конечных потребителей;*
- *уровень лояльности потребителей к ТМ;*
- *заинтересованность компании владельца марки в формировании ее репутации.*

Финалом данного Проекта будет торжественная церемония награждения лучших торговых марок продуктов питания по названному товарным категориям, которая состоится 30 октября 2014 г. на XVII Международной выставке «World Food Ukraine 2014».

Результаты данного исследования полезны не только самим потребителям, но и производителям продуктов питания. Во-первых, это продвижение продукции лучших торговых марок на рынок Украины, а во-вторых, данные результаты дают ответы на вопросы, как улучшить свое производство, что еще необходимо сделать производителю, чтобы завоевать любовь, уважение и лояльность потребителя.



Контакты оргкомитета: 02002, г. Киев, ул. Марины Расковой, 17

Телефоны: (044) 501-04-28, (066) 204-33-96

Электронная почта: [ura-office@ukr.net](mailto:ura-office@ukr.net)

Сайт: [www.ratingua.com.ua](http://www.ratingua.com.ua)

Информационные партнеры:



АКАДЕМИЯ  
ПРОДУКТОВ  
И ТЕХНОЛОГИЙ

НЕДЕЛЯ.UA

БРУТТО

FOOD UA

ПРОДУКТЫ УКРАИНЫ

Продукты  
& ингредиенты

ЧТО ЕДИМ



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

e-mail: [ura-office@ukr.net](mailto:ura-office@ukr.net),  
[www.ratingua.com.ua](http://www.ratingua.com.ua)





## Что мне снег, что мне зной, что мне дождик проливной, когда мои друзья со мной!

Без истинной дружбы жизнь — ничто.  
(Цицерон)

Является ли дружба вечной ценностью №1 в современном мире? Существует ли она или, быть может, наше общество в XXI веке, эпохе социальных сетей и модных гаджетов, утратило способность к искренним дружественным отношениям? Давайте окинем взором жизнь и ответим все вместе на вопрос: что такое дружба? Какая она бывает? Эмоциональная и чувственная материя или рациональная и эгоцентричная мануфактура, или тонкая алхимия чувств? Есть ли у каждого из нас верный друг, ради которого человек живет, друг, который сможет выслушать, дать совет и провести с нами время?

Друзья обеспечивают нам некоторую форму, конфигурацию безопасности и социальную поддержку, ведь дружеские отношения с одним или несколькими товарищами могут обеспечить эмоционально безопасную сеть — это некий тип безопасности, не просто помогающий людям конструктивнее и рациональнее справляться с новыми проблемами, но и легче выдерживать разные формы жизненных стрессовых ситуаций.

Зачастую люди ищут себе друзей среди тех людей, с которыми общаются в силу разнообразных обстоятельств. Каким будет круг новых знакомств, определяют жизненные ситуации. Собственно жизненные обстоятельства, окружающая обстановка, в которой мы находимся, во многом определяют алгоритм нашей динамичной жизни, в котором, к сожалению, остается все меньше времени для дружеских отношений. Со временем мы уже больше ни с кем не делимся сокровенным, потому что попросту не с кем или некогда. И в какой-то момент мы понимаем с ужасом, горечью и досадой, что рядом никого нет. Никого — это страшное слово, в существование которого иногда просто не веришь. Оно подступает к твоему горлу ледяной

душу тошнотой, это особая тошнота, которая рождается в моменты горечи и печали, вытягивающая изнутри и разрывающая на части. Ты не забудешь ее никогда, ее привкус еще не раз будет преследовать тебя в жизни.

### Дружба родом из детства

Все мы родом из детства, но только детство было у всех разным. Друзья детства — на то они и детства, чтобы там и оставаться, или нет? Пока ты маленький ищешь их, ты пытаешься найти их везде: в садике, на улице, в книгах, иногда в мечтах. Ты ждешь, что они придут к тебе сами, постучатся в окно или дверь, они тебе улыбнутся так искренне и по-доброму и протянут заветную «руку дружбы». Пока ты маленький, ты их даже не воображаешь, они всегда рядом с тобой, ежесекундно, ежеминутно. Ты нуждаешься в них, а они — в тебе. Вы разговариваете о чем угодно: о солнце, звездах, небе, родителях, обсуждаете странных людей на улице, вам никогда не тоскливо. Когда мы маленькие, мы не умеем скучать, нам никогда не скучно, потому что с нами друзья. Тебе важно их мнение, а им — твое. Вместе вы бесстрашны, вы готовы помочь друг другу, невзирая ни на какие преграды, вы не оцениваете ситуаций и не боитесь, что что-то произойдет, вы просто помогаете, без расчетов и корысти, без фальши и лжи. Когда ты маленький, у тебя еще есть возможность найти друга или хотя бы надежда. Пока мы маленькие, мы еще верим, ведь шансов приобрести новых верных друзей с годами становится все меньше и меньше. Друзья детства — это такая душевная, невербальная эмоционально-флюидная ностальгия по поступкам, воспоминаниям, обещаниям и клятвам, желаниям, мечтам, которые были в детстве и обсуждались с друзьями.

Ее Величество Жизнь расставляет все на свои места. Мы взрослеем, меняются круг общения и жизненные

приоритеты. Друг детства — это ваш друг в вашем детстве, это нечто, соединяющее вас, жизнь может и удалить, ведь дружба не такая устойчивая, она требует проверки временем. Друзья, которых ты считал друзьями, растворяются в неизвестности, лопаются мыльными пузырями и оставляют осадок в душе. К сожалению, «друг детства» — это не гарантийный талон на ваши теперешние отношения, за которые нужно ежедневно бороться. Кто-то выдерживает испытания временем, кто-то уходит, а кто-то остается с нами навсегда. Друзья — это жизненный мост, по которому два взрослых человека могут идти вместе или навстречу друг другу, и даже когда мир перевернется, ваши руки останутся вместе. Друг детства — это, как говорится, нужно заслужить и нести свой титул заботливо и бережно сквозь годы. Друзья детства наиболее ценные, важные люди, неоднократно проверенные жизненными испытаниями и экзаменами, близкие тебе по духу, понимающие тебя, которых понимаешь ты, одним словом, родные.

Больше всего мы чувствуем разницу в значении слова «друг» от остальных: «товарищ», «приятель» или «знакомый». Попробуем описать эти мнения. Многие не разграничивают понятия «товарищ» и «друг», для них они равнозначны, «товарищ» звучит как-то по старине, как в старых советских фильмах. Со знакомыми гораздо проще, знакомые — это люди, с которыми нас на короткое время связывают обстоятельства или люди, с которыми мы мало общаемся, порой и вовсе здороваемся, не зная имени человека. А кого мы называем приятелем? Это всего лишь человек, не дотягивающий до высокого звания «друг», и чем больше мы знаем человека, доверяем и понимаем, тем дальше он от «приятеля» и ближе к «другу». Возможно, стоит утверждать, что дружба — это своего рода пирамида, на вершину которой забираются лишь сильнейшие. Люди сначала «знакомятся». Потом, если не возникает никаких преград, они начинают больше контактировать, у них появляются точки соприкосновения, общие интересы. Это значит, что взаимоотношения переходят на новый уровень общения, и люди становятся «приятелями». После приятели проходят через испытания временем и жизненными ситуациями, и они становятся друг другу ближе, а именно «друзьями», или так и остаются «недодрузьями», может и вовсе «знакомыми». И если мы проходим все ступени этой пирамиды, судьба дарит нам того единственного, родного, близкого и бесценного человека, с которым не страшно идти ни в огонь, ни в воду.

### **Онлайновая дружба — какая она на самом деле?**

Internet — это мир, без которого не смыслит жизни ни один среднестатистический человек. Он давно стал необходимой частью нашей жизни — мы в нем работаем,

отдыхаем, общаемся, находим новых друзей, некоторые из нас встречают любовь. Интересно, возможно ли привыкнуть к человеку через Internet?

С легкой руки Фейсбука, Майспейса и подобным им клонам и социальным сетям слово «друг» стало означать нечто другое. Теперь «добавить в друзья» ты можешь любого, с кем знаком буквально несколько минут и партнерство с кем тебе будет выгодно и особенно ценно. Или кого ты знаешь опосредованно, через пару общих знакомых, зато видел несколько раз «лицом к лицу». Разве так должно быть на самом деле? Под влиянием различных стартапов и социальных сетей, которые выросли один за другим, словно грибы после дождя, понятие «друг» стало слишком гипертрофированным. Границы размылись, и, зайдя однажды в Internet, вы уже не понимаете, где ваши настоящие друзья, а где — просто хорошие знакомые. Виртуальная дружба. Существует ли такая дружба на самом деле или это только иллюзия, создаваемая глобальной сетью? Сегодня мы переживаем период некоммуникабельности, замкнутости, одиночества и человеческого безразличия. Вероятно, человек «скрывается» от своих реальных проблем в Internet, ищет там то, чего ему не хватает в настоящей жизни. Он может прятаться от печали и непонимания. В Internet он находит единомышленников, которым не нужно смотреть в глаза. В Internet человек придумывает себя сам, строит свой мир, живет в нем, который, к сожалению, часто бывает далеким от реального. Общась в Internet, мы так увлекаемся, что забываем о реальной жизни и о реальных людях. Internet заменяет нам дом и друзей, иногда и вторых половинок. Когда у тебя есть рядом любимые люди, хочется ощущать их присутствие, чувствовать их тепло и поддержку, видеть улыбку, слышать голоса и рассматривать лица, просто чувствовать духовную связь. В трудные моменты хочется, чтобы тебя просто прижимали к груди и говорили слова поддержки. Internet, к сожалению, не заменит нам таких чувств. Все-таки достаточно ли общаться исключительно в сети Internet? Кому-то этого достаточно, а кому-то — нет.

### **Служба и дружба**

Суворов говорил: «Служба и дружба — две параллельные линии: не сходятся». Боюсь, ошибался великий Александр Васильевич. На работе мы проводим чуть ли не половину всего нашего времени, поэтому мало кто способен все время в офисе держать себя исключительно в рамках делового общения. Стремление и страсть любой ценой взойти наверх по карьерной лестнице типичны сегодня для части нашего общества, которая настолько инфицирована корпоративной и клубной культурой, что для нее мнения о «службе» и «дружбе» начинают объединяться в единое целое. С кем-то из кол-



лег складываются приятельские отношения, а кому-то повезло, и он нашел настоящего друга, зачастую это скорее исключение, нежели правило. Работа — это соревнование, где роли друга и конкурента плохо сочетаются, а значит есть определенная угроза дружеским отношениям. Когда на одной чаше весов дружба, а на другой — карьера, деньги или прочие выгоды, многие, не колеблясь, предпочтут второе. Но сохранить в таких условиях дружбу необходимо и возможно, просто стоит разделить две ипостаси: есть друг и есть сотрудник, выполняющий свои служебные обязанности. Всегда нужно помнить, что конкуренция происходит не с самим человеком, а с результатами его работы. И если оба человека исповедуют идентичные ценности и чистосердечно симпатизируют друг другу вне контекста ситуаций, их дружба выживет в любых обстоятельствах.

### **Дружба между мужчиной и женщиной, или дружба «с первого взгляда».**

#### **Где грань между любовью и дружбой?**

Всю жизнь будем задаваться этим вопросом и так и не сможем прийти к однозначному выводу. Каждый человек может ответить, исходя из своего личного жизненного опыта. Дружба мужчины и женщины — абсолютно энергетическая, эмоциональная форма отношений. Дружба между мужчиной и женщиной — понятие относительное, так как они разнополюсные создания. И тяга друг к другу может происходить лишь только на фоне симпатии. Женщина — существо хрупкое и слабое, как она может быть другом мужчине? Ведь основным элементом дружбы считается поддержка в трудную минуту. А как может женщина протянуть руку помощи тому, в ком подсознательно, потенциально видит защитника и отца семейства? А как мужчина может в женщине видеть друга? Он, в первую очередь, ощущает ее запах, оценивает внешность, на подсознательном уровне она для него — сексуальный объект. Где-же грань между дружбой и любовью? Может, дружба между мужчиной и женщиной существует в чистой форме только до тех пор, пока не возникает физиологическое притяжение

полов, или тогда, когда такое притяжение уже невозможно? Психологи утверждают, что дружба между мужчиной и женщиной либо начинается, либо заканчивается сексом. Вспомнилось четверостишие Миши Скульды, прочитанное когда-то в Интернете. Оно очень хорошо описывает специфику дружбы между мужчиной и женщиной:

*Когда мужчина с женщиной друзья,  
Все очень просто, но безумно сложно.  
Ведь многое практически нельзя,  
Хотя теоретически возможно...*

Лучше всего дружить всерьез, ведь нигде не говорится, что надежным, верным друзьям запрещено жениться.

#### **И напоследок...**

Мы приходим в этот мир беспомощными, маленькими существами с широко раскрытыми глазами. Приходим для того, чтобы стать частью этого мира, где каждый день становится для нас открытием. И вот однажды судьба дарит нам безмерный мир «дружбы». И совершенно неважно, какими достоинствами будет обладать тот, кто сможет принять нас такими, какими мы есть, — отныне он друг. И через десять, и через тридцать лет мы так же будем делиться этим миром друг с другом, стирая расстояния и время...

Помните и не забывайте, что друг — это величайшая ценность, редкость, находка, подарок судьбы. Верный друг — это такая редкость в наше время! Это не врожденное чувство: быть верным — это решение двоих. Для того, чтобы иметь друга, мы сами должны стать добрыми и надежными друзьями, которые ценят и берегут дружбу. И если судьба дарит нам подарок — дружбу, а именно верного и надежного друга, — это нужно ценить и беречь, ибо ДРУЖБА — это величайшая ценность.

*Мария Стадник,  
Украинское Рейтинговое Агентство*

УДК: 616.24-002.5-053.2-036.22-084(477)

О.І. Білогорцева

## Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей в Україні та шляхи удосконалення надання протитуберкульозної допомоги дітям

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

**Резюме.** За оцінками ВООЗ Україна належить до 18 країн Європейського регіону з високою поширеністю туберкульозу (високопріоритетних щодо туберкульозу). Проаналізовано основні епідеміологічні показники щодо туберкульозу у дітей в Україні. Встановлено збільшення захворюваності на туберкульоз у дітей у 2013 р. на 7% порівняно з попереднім роком та погіршення структури клінічних форм туберкульозу у дітей. Визначено основні причини негативної динаміки показників, необхідні заходи щодо стабілізації епідеміологічної ситуації та удосконалення діагностики туберкульозу у дітей.

**Ключові слова:** туберкульоз, діти, епідеміологічна ситуація, удосконалення діагностики.

Вісімдесят п'ять відсотків вперше діагностованих випадків туберкульозу у Європейському регіоні припадає на 18 країн з високою поширеністю туберкульозу (країни високого пріоритету щодо туберкульозу — a high-priority countries (HPC)). Україна віднесена до цієї групи країн (WHO, 2014). Успіхи на шляху елімінації туберкульозу оцінюються за низкою епідеміологічних показників. Серед них важливим є показник співвідношення вперше виявлених випадків туберкульозу у дітей та дорослих (WHO, 2014). Метою протитуберкульозних заходів є поступове зниження цього показника та збереження його на низькому рівні [4,6]. Цей показник в Україні довгий час залишався одним з кращих у світі [1]. Останніми роками в результаті, насамперед, значних порушень щодо профобстеження дітей, гальмування впровадження сучасних методів діагностики, недосконалої нормативно-правової бази спостерігається збільшення даного коефіцієнта.

Діти є найбільш чутливими до туберкульозної інфекції верствами населення (WHO, 2006, 2010; IUATLD, 2010), тому система надання їм протитуберкульозної допомоги (і педіатричної в цілому) суттєво відрізняється від такої у дорослих.

Незважаючи на численні звернення фахівців Інституту фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, медичних вузів та закладів післядипломної освіти, дитячих фізичних до Держслужби України соціально захищувати та надання відповідних проектів нормативних документів, питання щодо дотримання основних принципів раннього виявлення туберкульозу у дітей (переважно на етапі латентної туберкульозної інфекції та обмежених локальних форм, без деструкції та бактеріовиділення), удосконалення діагностики, проведення диференційованої хіміопрофілактики тощо, не розглядалися та не удосконалювалися.

### Робота виконана за кошти держбюджету.

У 2013 р. в Україні загальна захворюваність на туберкульоз склала 67,9 на 100 тис. населення (у 2012 р. — 68,1), тобто без суттєвої динаміки порівняно з 2012 р.

**Загальна кількість вперше виявлених хворих у 2013 р.** становила 30819 (у 2012 р. — 30958), що на 139 осіб менше, ніж у попередньому році. Захворюваність дорослого населення віком 18 років і старше становила 79,9 на 100 тис. населення відповідного віку, тобто практично на рівні попереднього року (у 2012 р. — 80,0).

Кількість померлих від туберкульозу була 6432, показник смертності — 14,2 на 100 тис. населення (у 2012 р. — 6862 та 15,1, відповідно). Кількість померлих зменшилась загалом на 430 осіб.

Захворюваність на найбільш епідеміологічно-небезпечні форми туберкульозу — бактеріальні та деструктивні — склала у 2013 р.: для вперше виявлених хворих з МБТ+ — 33,8 на 100 тис., із деструкцією — 25,4 на 100 тис. (у 2012 р. — 30,8 та 25,2 на 100 тис. відповідно). Таким чином, спостерігалось збільшення вперше виявлених хворих із бактеріовиділенням майже на 10% та деструкцією — на 0,8% на 100 тис. Загальний контингент хворих на активний туберкульоз на кінець 2013 р. зберігався на рівні 47594 (104,9 на 100 тис.), у 2012 р. — 61749 осіб (135,9 на 100 тис. відповідно), а кількість пацієнтів з активними та неактивними формами захворювання в Україні, які перебувають на спостереженні у протитуберкульозних диспансерах, склала 354147 (780,5 на 100 тис.), у 2012 р. — 420844 та 925,9 на 100 тис., відповідно. У дорослих це значною мірою було пов'язано зі змінами термінів перебування хворих на диспансерному спостереженні відповідно до змін у системі диспансерного нагляду.

Наведені дані свідчать про те, що епідеміологічна ситуація в країні залишається складною, зі збереженням великої кількості хворих, які є джерелом інфікування мікобактеріями туберкульозу, особливо небезпечним для найбільш уразливих контингентів населення — дітей та підлітків.

**Загальна кількість вперше виявлених дітей (0–17 р.)** з різними проявами туберкульозної інфекції (1, 2, 3, 4, 5 категорій, крім групи 5,3), які перебували на диспансерному обліку у дитячого фізичного в 2013 р., склала 132807, контингенти на кінець року — 161717 дітей (в 2012 р. — 137130, контингенти — 192728 дітей відповідно). Таке зменшення насамперед пов'язане з низьким рівнем охоплення профобстеженням дітей та, відповідно, недовиявленням контингентів.

**Захворюваність дітей (0–14 років).** Абсолютна кількість дітей віком 0–14 років, хворих на вперше виявлений органний туберкульоз, склала 599 дітей (у 2012 р. — 547), з урахуванням рецидивів — 603 (у 2012 р. з урахуванням рецидивів — 556). Таким чином, серед дітей до 14 років відмічалось збільшення абсолютної кількості хворих (на 52 дитини (9,5%) порівняно з попереднім роком).

За даними офіційної статистики, у 2013 р. захворюваність дітей цього віку (на 100 тис.) збільшилась порівняно з 2012 р. на 7,1% і становила 9,0 на 100 тис. дітей відповідного віку (у 2012 р. цей показник становив 8,4 на 100 тис.). Найвищим цей показник виявився у Херсонській (22,1 на 100 тис.), Дніпропетровській (15,4), Київській (15,2) областях, АР Крим (12,3), м. Києві (10,6). Загалом у 2013 р. показник захворюваності на туберкульоз серед дітей перевищував середній по Україні в 11 областях. Підвищення рівня захворюваності туберкульозом серед

дітей у 2013 р. порівняно з попереднім роком відмічалось у 16 областях (у 2012 р. — у 13). Підвищення захворюваності на 10% і вище мало місце в 12 областях (у 2012 р. — в 10 областях). Тобто дещо збільшилась кількість областей із негативною динамікою щодо захворювання на туберкульоз дітей до 14 років. Такі цифри мають зрозуміле підґрунтя, оскільки захворюваність дітей прямо залежить від захворюваності дорослих та ефективності функціонування системи раннього виявлення туберкульозної інфекції.

Аналіз динаміки абсолютної кількості випадків дітей, які захворіли на туберкульоз, за статтю виявив збільшення абсолютної кількості захворілих хлопчиків на 7,7% (з 284 у 2012 р. до 306 у 2013 р.). Серед дівчаток — на 10,1% (з 266 у 2012 р. до 293 у 2013 р.).

Серед вперше виявлених хворих на туберкульоз дітей у 6,7% був туберкульоз, поєднаний із ВІЛ-інфекцією (40 дітей). У дорослих цей показник становив 14,8% (у 2012 р. — у дітей 10,2% (56 осіб) і 15,7% у дорослих). Спостерігалось зменшення абсолютної кількості хворих дітей з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ на 28% та частки дітей, хворих на туберкульоз, поєднаний з ВІЛ-інфекцією, відносно загальної кількості вперше виявлених хворих (на 4,2%).

*Особливості структури захворюваності на туберкульоз серед дітей (0–14 років) за локалізацією процесу.* Співвідношення туберкульозу легенів та позалегенового туберкульозу (ПЗ ТБ) серед вперше виявлених хворих залишалось характерним для дітей: ПЗ ТБ — 61,3% (367 дітей), туберкульоз легень — 38,7% (232 пацієнта); у 2012 р. 59,2% (324 особи) мали ПЗ ТБ та 40,8% (233 дитини) — туберкульоз легень. У структурі захворюваності дітей на ПЗ ТБ туберкульоз органів дихання склав 75,7% (278 пацієнтів), ПЗ ТБ іншої локалізації — 24,3% (89 дітей); у 2012 р. — 71,3% (231 дитина) та 28,7% (93 дитини) відповідно. Серед ПЗ ТБ іншої (позагрудної) локалізації найбільш поширеним у 2013 р. виявився туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів — 29,2% (у 2012 р. — 31,2%) та ТБ кістково-суглобової системи — 29,2% (у 2012 р. — 28,0%). Інші форми склали: міліарний туберкульоз — 15,7% (у 2012 р. — 11,8%), ТБ ока — 10,1% (у 2012 р. — 5,4%), нервової системи — 7,9% (у 2012 р. — 10,8%).

*Особливості структури захворюваності за категоріями диспансерного спостереження:* до першої категорії (тяжкі та розповсюджені форми; наявність бактеріовиділення, деструкції) було віднесено 49,4% (313 хворих), у 2012 р. — 43,3% (267 осіб); до третьої (обмежені форми без бактеріовиділення) — 43,7% (277 пацієнтів), у 2012 р. — 45,5% (280 хворих); до другої категорії (з рецидивами, невдачею лікування тощо) — 2,5% (16 осіб), у 2012 р. — 4,1% (25 пацієнтів); до четвертої категорії (з хронічними та мультирезистентними формами захворювання — 4,4% (28 осіб), у 2012 р. — 7,1% (44 хворих).

Уперше у 2013 р. кількість хворих першої категорії стала більшою, ніж третьої категорії. Це свідчить про недоліки системи профілактичного обстеження дітей протягом кількох останніх років та, відповідно, виявлення хворих за зверненням, а це вже розповсюджені та ускладнені форми, у т.ч. з бактеріовиділенням та деструкцією.

Частка випадків ТБ із деструкцією у дітей (0–14 р.) становила у 2013 р. 9,9% (у 2012 р. — 17,0%), із МБТ+ — 21,1% (у 2012 р. — 14,3%), що свідчить про зменшення на 7,1% серед вперше виявлених хворих дітей частки осіб із деструкцією в легенях та збільшення на 6,8% пацієнтів із бактеріовиділенням.

Контингент дітей (поширеність) хворих на активний туберкульоз (0–14 р.) на кінець 2013 р. зменшився порівняно з 2012 р. з 632 до 604 дітей, відносний показник також мав тенденцію до зменшення з 9,7 до 9,1 на 100 тис. (на 4,0%).

Загалом у 2013 р. цей показник перевищував середній по Україні в 13 областях (у 2012 р. — у 9 областях). Високим він залишався у Київській (19,1 на 100 тис.), Дніпропетровській (17,1), Кіровоградській (14,1), Черкаській (12,4), Херсонській (12,4 на 100 тис.) областях, але такий підхід до термінів диспансерного спостереження цілком виправданий в умовах збільшення кількості хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Збільшення відносного рівня контингентів порівняно з попереднім роком спостерігалось на 7 адміністративних територіях (в 2012 р. — у 8 областях).

Структура хворобливості (поширеність) за локалізацією процесу у дітей (0–14 років) у 2013 р. мала такий вигляд: туберкульоз легенів — 42,1% (254 особи), ПЗ ТБ — 57,9% (350), у 2012 р. — 41,6% (263) і 58,4% (369) відповідно.

Структура хворобливості на ПЗ ТБ (поширеність), крім ТБ органів дихання, була подібною до структури захворюваності.

Структура хворобливості (поширеність) за категоріями (діти 0–14 років) у 2013 р.: хворих першої категорії було 41,4% (250 осіб), третьої — 40,1% (242), другої — 5,0% (30), четвертої — 13,6% (82). У 2012 р. до першої категорії було віднесено 42,4% (268 осіб) пацієнтів; до третьої — 41,1% (260), другої — 4,1% (26) та четвертої — 12,3% (78).

**Захворюваність дітей підліткового віку (15–17 років).** Абсолютна кількість підлітків із вперше виявленим активним туберкульозом у 2013 р. склала 339, або 24,7 на 100 тис. населення підліткового віку (у 2012 р. — 397, або 28,1 відповідно), тобто відносний показник зменшився на 12,0%. Абсолютна кількість випадків захворювання зменшилась на 14,8%; серед хлопчиків — на 20,7% (з 193 у 2012 р. до 153 осіб у 2013 р.); серед дівчаток — на 11,8% (з 211 до 186 осіб відповідно).

Найвищі показники захворюваності були у Херсонській (46,4 на 100 тис.), Дніпропетровській (38,7), Кіровоградській (35,9) областях, м. Севастополі (34,3), Одеській (34,3) області, що цілком законно мірно в умовах високої захворюваності дорослого населення цих областей України. Загалом на 11 адміністративних територіях захворюваність підлітків перевищила середній показник по Україні (у 2012 р. — на 13-ти). На 10-ти мало місце зростання захворюваності на туберкульоз серед підлітків порівняно з попереднім роком (у 2012 р. — на 15-ти). Слід зазначити, що зменшення показника захворюваності серед підлітків певною мірою могло бути пов'язане зі зменшенням охоплення профоглядами.

Серед 339 підлітків із туберкульозом у трьох осіб був виявлений туберкульоз, поєднаний з ВІЛ-інфекцією (0,9%).

Структура захворюваності туберкульозом підлітків (15–17 р.) суттєво не змінилась: туберкульоз легенів склав 87,6% (297 хворих), ПЗ ТБ — 12,4% (42). У 2012 р. туберкульоз легенів становив 84,1% (334 особи), ПЗ ТБ — 15,9% (63).

У структурі захворюваності на ПЗ ТБ 27 (64,3%) випадків припадали на ПЗ ТБ органів дихання та 35,7% (22 пацієнти) — на ПЗ ТБ інших органів (у 2012 р. — 65,1% (41) та 34,9% (22), відповідно).

Серед ПЗ ТБ (крім ПЗ ТБ органів дихання) 13,3% (2 особи) склав ТБ кісток та суглобів, (у 2012 р. — 28,6% (6 випадків)), периферичних лімфатичних вузлів — 40,0% (6 хворих (у 2012 р. — 19,0% (4 випадки))); туберкульоз



ока — 6,7% (1), нервової системи — 20,0% (3); інші форми зустрічалися у 20,0% (3); туберкульозу сечостатевої системи не було. У 2012 р. випадки туберкульозу нервової системи склали 4,8% (1 випадок), ока — 9,5% (у 2-х осіб), сечостатевої системи — 9,5% (2 випадки), інших органів — 28,6%. У 2013 р. випадків міліарного туберкульозу не спостерігалося (у 2012 р. спостерігався 1 випадок міліарного туберкульозу).

Слід наголосити, що діагностика ПЗ ТБ вкрай утруднена через відсутність відповідних фахівців в областях (насамперед ортопедів, окулістів, урологів), тому значна кількість хворих взагалі не виявляється.

Структура захворюваності підлітків за категоріями у 2013 р., як і в попередні роки, суттєво відрізнялась від такої у дітей до 14 років: до першої категорії було віднесено 60,2% (225) хворих, у 2012 р. — 63,4% (277 пацієнтів); до третьої — 29,4% (110 осіб), у 2012 р. — 27,5% (120 хворих); другої — 2,1% (8 підлітків), у 2012 р. — 2,7% (12 осіб) та четвертої — 8,3% (31 хворий), у 2012 р. — 6,4% (28 пацієнтів).

Отже, серед негативних тенденцій слід констатувати деяке зменшення кількості вперше виявлених хворих третьої категорії і збільшення чисельності осіб четвертої категорії.

Частка випадків ТБ легенів із деструкцією становила 31,3% (у попередньому році — 33,5%), із бактеріовиділенням — 38,7% (у 2012 р. — 33,5%). Таким чином, серед хворих на туберкульоз дітей підліткового віку мало місце незначне зменшення кількості хворих на туберкульоз легень із деструкцією (на 2,2%) та збільшення — з бактеріовиділенням (на 5,2%).

У цілому кожна третя дитина підліткового віку, у якій діагностовано туберкульоз легенів, має деструктивний процес та бактеріовиділення.

Контингент (поширеність) хворих підлітків на кінець 2013 р. дещо збільшився порівняно з попереднім роком — з 22,9 до 23,4 на 100 тис. відповідного населення. Структура контингенту за локалізацією процесу була наступною: 86,6% (277 підлітків) мали ТБ легенів, 13,4% (43 особи) — ПЗ ТБ (у 2012 р. 83,1% (330 підлітків) мали ТБ легенів та 16,9% (67 пацієнтів) — ПЗ ТБ). Протягом 2013 р. випадків міліарного туберкульозу не зареєстровано проти одного випадку у 2012 році.

Серед усіх випадків ПЗ ТБ на ПЗ ТБ органів дихання припадало 51,2% (22 хворих), на ПЗ ТБ інших органів — 48,8% (21 пацієнт), тоді як у 2012 р. 56,7% (38 осіб) та 43,3% (29 хворих) відповідно.

У структурі хворобливості на ПЗ ТБ інших органів (поширеність) ТБ кісток та суглобів становив 23,8% (5 підлітків), периферичних лімфовузлів — 23,8% (5), сечостатевої системи — 4,8% (1), ТБ ока — 14,3% (3), нервової системи — 19,0% (4), інших органів — 14,3%. У 2012 р. ситуація була такою: ТБ кісток та суглобів — 37,9% (11 підлітків), периферичних лімфовузлів — 17,2% (5), сечостатевої системи — 10,3% (3), ТБ ока — 6,8% (2), нервової системи — 3,4% (1), інших органів — 20,6%.

Структура контингентів підлітків за категоріями (поширеність) у 2012 р. була такою: перша категорія — 44,7% (143 хворих), друга — 24,4% (78), друга — 6,6% (21, з них 3 рецидиви), четверта — 24,4% (78). У 2012 р. хворих першої категорії було 58,9% (234 хворих), третьої — 22,7% (90), другої — 4,0% (16), четвертої — 14,4% (57). Тобто, як і у дітей, спостерігалося певне погіршення структури хворобливості за категоріями порівняно із захворюваністю.

Вперше виявлені діти груп ризику захворювання на туберкульоз (насамперед із латентною туберкульозною

інфекцією (група 5.4) у 2013 р. склали 106617 осіб до 14 років та 4772 віком 15–17 років (всього 0–17 р. — 111389 дітей), що на 0,5% більше, ніж у попередньому році (у 2012 р. загальна кількість вперше виявлених дітей групи 5.4 була 110899).

Контингенти на кінець року: 0–14 р. — 132999 дітей, 15–17 р. — 8296 осіб (загалом дітей 0–17 р. — 141295); у 2012 р. віком 0–14 р. — 138147 дітей, віком 15–17 р. — 14600 пацієнтів, 0–17 р. — 152747 дітей.

Така динаміка показників щодо виявлення дітей з латентною туберкульозною інфекцією на тлі високої захворюваності дорослих (контакти) є негативною та пов'язана, насамперед, із недовиявленням випадків латентної туберкульозної інфекції у зв'язку з вкрай низьким охопленням дітей профобстеженням в областях України.

Дітей 0–14 років із вогнищ туберкульозу в 2013 р. зареєстровано 8750 осіб, 15–17 р. — 2126, загалом — 10876 дітей (у 2012 р. — 8054 (0–14 р.), 1950 (15–17 р.), загалом — 10004 дітей). Контингенти дітей із вогнищ туберкульозу на кінець року склали 13906 та 2887 відповідно, усього 16793 дитини (у 2012 р. — 13362 та 2759, загальна кількість — 16121 дитина).

*Показники профілактичних оглядів дитячого населення (у відсотках від загальної кількості дитячого населення 0–14 років).* Охоплення профоглядом дітей в Україні у 2013 р. було вкрай низьким і складало 43,4%, (порівняно з 64,6% у 2012 р.) у зв'язку із низькою активністю областей та недостатньою увагою Держслужби України соцзахворювань до питань дитячого туберкульозу. Найнижчим (до 30%) цей показник був у Львівській (13,1%), Волинській (17,8%), Тернопільській (25,8%), Рівненській (26,7%), Вінницькій (28,3%), Київській (29,3%) областях та у м. Києві (15,2%).

Це, безперечно, призвело до збільшення виявлення хворих за зверненням, а враховуючи прихований перебіг туберкульозу, — до збільшення кількості виразних та занедбаних форм захворювання з деструкцією та бактеріовиділенням (див. вище) та недовиявлення дітей із латентною туберкульозною інфекцією. Навіть при такому низькому охопленні профоглядом частка вперше виявлених хворих на туберкульоз дітей у 2013 р. за результатами туберкулінодіагностики становила 52,3% (у 2012 р. — 50,8%). Тобто профілактичне обстеження залишається основним методом виявлення туберкульозу у дітей.

Охоплення щепленням БЦЖ новонароджених у 2013 р. становило 87,1%. Ревакцинацією у 7 років було охоплено 49,4% від кількості дітей відповідного віку, що підлягали щепленню, — туберкулінонегативних (у 2012 р. 95,06% і 63,62% відповідно). Таке зниження охоплення щепленням було пов'язане, насамперед, із проблемами забезпечення вакциною областей України.

Туберкульозні ліжка (стаціонарні) для дітей у 2013 р. склали 1182 ліжка (у 2012 р. — 1265). Кількість дитячих туберкульозних лікарень (самостійних) у 2013 р. становила три лікарні: у Луганській області на 50 ліжок, у Херсонській — на 60 ліжок, у м. Києві — на 140 ліжок. В усіх інших областях дитячі туберкульозні відділення підпорядковані обласним протитуберкульозним диспансерам або знаходяться на базі крупних дитячих лікувальних закладів (міських або обласних). У 2012 р. також було три лікарні — в Луганській області на 50 ліжок, у Херсонській — на 100 та у м. Києві на 140 ліжок. Найбільш повноцінно використовувались ліжка в м. Севастополь (середнє число днів зайнятості ліжка 447), Сумській (372), Донецькій (370), Херсонській (359),

Полтавській (350) областях. Із хворих, яким вперше в житті встановлено діагноз активного туберкульозу, не було госпіталізовано 12 дітей віком 0–14 років та 7 віком 15–17 років (у 2012 р. — 9 дітей та 6 підлітків відповідно).

Мережа санаторних закладів для дітей та підлітків у 2013 р., як і в 2012 р., включала загалом 53 санаторії, з яких 12 підпорядковані МОЗ України та 41 — УОЗ. Ліжковий фонд дитячих туберкульозних санаторіїв склав у минулому році 2870 ліжок у санаторіях МОЗ України та 4530 ліжок у місцевих санаторіях, разом — 7400.

Показники первинної інвалідності внаслідок туберкульозу у дітей до 18 років у 2013 р. були такими: первинна інвалідність встановлена у 85 хворих (0,11 на 10 тис.), на кінець року кількість таких дітей склала 566 (0,70 на 10 тис.). У 2012 р. вперше стала інвалідом 81 дитина (0,10 на 10 тис.); всього на кінець року серед дітей було 589 (0,74 на 10 тис.) інвалідів.

За офіційно наданими з областей даними про смертність дітей, у 2013 р. від туберкульозу померли 12 дітей віком до 14 років. Випадків смерті дітей підліткового віку не зафіксовано. Померли від інших захворювань 6 дітей та 1 підліток, хворі на туберкульоз, з них від СНІДу, — 2 дітей (у 2012 р. померли 8 дітей до 14 років та 1 підліток, з них від СНІДу — 6 дітей).

У 2013 р. в Україні працювало 415 дитячих фтизіатрів (у т.ч. і за сумісництвом), у 2012 р. — 433. Кількість фахівців зменшилась на 8 осіб. Дефіцит складає 10 осіб. У цілому по Україні забезпеченість спеціалістами — дитячими фтизіатрами можна вважати задовільною, але в окремих областях слід готувати профільних фахівців. З числа атестованих лікарів 50 відсотків (49,7%) мають вищу, 34,6% — першу, 15,7% — другу кваліфікаційні категорії.

В Україні триває успішне застосування нового внутрішньошкірного тесту для діагностики туберкульозу — тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним, який містить лише два білки метаболічно активних МБТ (ESAT6, CFP10) і є більш специфічним та чутливим, ніж проба Манту (звичайний туберкулін містить понад 200 антигенів, притаманних не тільки МБТ, але й більшості нетуберкульозних мікобактерій, вакцинному штаму БЦЖ тощо) [5,7]. Застосування тесту дає можливість підвищити ефективність діагностики та має суттєві фармако-економічні переваги щодо виявлення та ведення випадку туберкульозної інфекції [2,3] (вартість дози рекомбінантного та звичайного туберкуліну однакова). Матеріали щодо використання тесту вже включені в учбові програми медичних вузів.

### Висновки

Україна за міжнародними стандартами залишається країною з високою поширеністю туберкульозу — країною високого пріоритету щодо туберкульозу. Відсутність чіткої нормативної бази, вкрай низький рівень охоплення профобстеженням на туберкульоз в Україні вже призвели до погіршення як епідемічної ситуації, так і структури клінічних форм туберкульозу у дітей останніми роками.

Захворюваність дорослого населення віком 18 років і старше зберігається на рівні 80 на 100 тис. населення відповідного віку. Прогностичні показники значно вищі.

Спостерігається збільшення загальної захворюваності вперше виявлених хворих із бактеріовидленням майже на 10% порівняно з 2012 р.: серед дітей до 14 років — на 6,8%, серед підлітків — на 5,2%. У цілому епідеміологічна ситуація в країні залишається складною, зі збереженням великої кількості хворих, які є джерелом інфікування мікобактеріями туберкульозу, особливо небезпечним для

найбільш уразливих контингентів населення — дітей та підлітків.

Захворюваність дітей до 14 років (на 100 тис.) у 2013 р. збільшилась порівняно з 2012 р. на 7,1% і становила 9,0 на 100 тис. дітей відповідного віку. У цілому спостерігалось певне збільшення кількості областей з негативною динамікою щодо захворювання на туберкульоз дітей до 14 років порівняно з 2012 р.

Охоплення профоглядом дітей в Україні у 2013 р. було вкрай низьким і склало 43,4%, що пов'язано з низькою активністю областей та недостатньою увагою відповідних служб до питань дитячого туберкульозу.

Уперше в 2013 р. кількість хворих першої категорії (розповсюджені та тяжкі форми з деструкцією, бактеріовидленням) у дітей до 14 років стала більшою, ніж у третій категорії (обмежені своєчасно виявлені форми без бактеріовидлення та деструкції). Це свідчить, насамперед, про недоліки профобстеження дітей останніми роками і, відповідно, виявлення хворих за зверненням, а це вже несвоєчасно виявлені та занедбані форми — розповсюджені та ускладнені, у т.ч. з бактеріовидленням та деструкцією. Серед хворих підлітків також спостерігалось зменшення вперше виявлених хворих третьої категорії і збільшення осіб четвертої категорії (мультирезистентний туберкульоз). Кожна третя дитина підліткового віку з вперше діагностованим туберкульозом легень мала процес із деструкцією та бактеріовидленням.

Навіть при низькому охопленні профобстеженням дітей контингенти груп ризику (переважно з латентною туберкульозною інфекцією) на кінець року склали: 0–14 р. — 132999 осіб, 15–17 р. — 8296 (всього 0–17 р. — 141295 дітей), що становить майже 2000,0 на 100 тис. Велика кількість дітей з латентною туберкульозною інфекцією, навіть при зменшенні охоплення профобстеженням дітей в країні, свідчить про наявність великої кількості дорослих хворих — бактеріовидлювачів (у т.ч. невиявлених).

Мало місце несвоєчасне забезпечення пологових будинків та імунологічних кабінетів педіатричних лікувальних закладів вакциною БЦЖ, недостатня забезпеченість лікувальних закладів туберкуліном та алергеном туберкульозним рекомбінантним.

У ряді областей повільно здійснювалась робота щодо організації консультативної допомоги дитячими фтизіатрами в Центрах СНІДу. З цієї причини не проводилось диспансерне спостереження у фтизіатра всіх дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями.

Особливості патогенезу, клінічного перебігу туберкульозу у дітей та впливу соціальних факторів передбачають певні особливості системи надання протитуберкульозної допомоги дітям порівняно з дорослими, у зв'язку з чим було прийняте рішення про необхідність створення профільної робочої групи. Склад робочої групи був затверджений наказом МОЗ України від 10.04.2014 № 259 «Про створення робочої групи з розробки нормативно-правових актів зі спеціальності «Дитяча фтизіатрія» для організації медичної допомоги дітям».

Необхідні заходи. З метою підвищення якості надання протитуберкульозної допомоги дітям, усунення невідповідності нормативно-правових актів з питань діагностики та профілактики туберкульозу у дітей, слід затвердити опрацьовані нормативні документи на заміну наказу МОЗ України від 29.07.96 № 233 «Про затвердження інструкцій щодо надання медико-санітарної допомоги хворим на туберкульоз» у розділі 1.3. «Інструкція про застосування туберкулінових проб»; наказу МОЗ Украї-

ни від 14.02.96 № 26 «Про удосконалення протитуберкульозної служби» у розділі 1.3. «Інструкція про проведення хіміопротифілактики туберкульозу у дітей та підлітків». Остаточо опрацювати та затвердити наказ щодо особливостей розрахунку потреби в дитячих туберкульозних ліжках. З метою підвищення ефективності діагностики туберкульозу у дітей сприяти широкому впровадженню в роботу протитуберкульозної служби інноваційних діагностичних методів: молекулярно-генетичних досліджень та тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним, який доцільно застосовувати і для скринінгового обстеження дітей, як більш специфічний і чутливий, ніж проба Манту.

В умовах високої поширеності туберкульозу, враховуючи високий ризик інфікування дітей МБТ, слід налагодити щорічне профобстеження дітей з метою раннього виявлення туберкульозу.

Запровадити проведення профобстеження дітей із застосуванням внутрішньошкірного тесту з алергеном

туберкульозним рекомбінантним, що дасть можливість удосконалити ранню діагностику захворювання та значно зменшити витрати держави на виявлення випадку туберкульозу та ведення випадку латентної туберкульозної інфекції. Забезпечити навчання медичного персоналу (лікарів, медичних сестер) проведенню внутрішньошкірного тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним, оцінці результатів, показанням щодо обстеження дітей за результатами тесту (два рази на рік).

Продовжити роботу в таких напрямках: забезпечення диспансерного нагляду у дитячого фтизіатра ВІЛ-інфікованих дітей та всіх дітей із перинатальним контактом по ВІЛ-інфекції у Центрах профілактики та боротьби зі СНІДом (за місцем спостереження дитини з приводу ВІЛ/СНІДу); активізувати роботу щодо направлення дітей показаних контингентів у протитуберкульозні санаторії; здійснювати своєчасне забезпечення лікувальних закладів алергенами туберкульозними та вакциною БЦЖ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей та показники протитуберкульозної роботи серед дитячого населення в Україні у 2012 році / О. І. Білогорцева [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. — 2013. — № 3. — С. 66—70.
2. Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей : метод. посібн. / Ю. І. Фещенко [та ін.]. — К., 2013. — 36 с.
3. Моисеева Н. Н. Эффективность кожного теста «Диаскинтест» у детей при массовых осмотрах на туберкулез. Фармакоэкономический анализ / Н. Н. Моисеева, В. А. Аксенова, В. С. Одинок // Туберкулёз и болезни лёгких. — 2014. — № 2. — С. 45—52.
4. A new roadmap for childhood tuberculosis [Electronic resource] / C. D. Acosta [et al.]. — Assess mode : <http://www.thelancet.com/lancetgh> Vol 2 January 2014.
5. Randomised Clinical Trial Investigating the Specificity of a Novel Skin Test (C-Tb) for Diagnosis of M. tuberculosis Infection / H. Aggerbeck [et al.] // PLoS One. — 2013. — Vol. 8, № 5. — P. 64215.
6. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014 // European Centre for Disease Prevention and Control, 2014. — P. 208.
7. Winner Bergstedt. First-in-Man Open Clinical Trial of a Combined rdE-SAT-6 and rCFP-10 Tuberculosis Specific Skin Test Reagent / Winner Bergstedt [et al.] // PloS one. — 2010. — Vol. 5, № 6. — P. 1277.

### Епидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей в Украине и пути совершенствования оказания противотуберкулезной помощи детям.

*О.И. Белогорцева*

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

**Резюме.** Согласно оценкам ВОЗ, Украина относится к 18 странам Европейского региона с высокой распространенностью туберкулеза (высокоприоритетной по туберкулезу). Проанализированы основные эпидемиологические показатели по туберкулезу у детей в Украине. Отмечено увеличение заболеваемости детей в 2013 г. на 7% по сравнению с предыдущим годом и ухудшение структуры клинических форм туберкулеза у детей. Определены основные причины отрицательной динамики показателей, необходимые меры для стабилизации эпидситуации и совершенствования диагностики туберкулеза у детей.

**Ключевые слова:** туберкулез, дети, эпидемиологическая ситуация, совершенствование диагностики.

### The epidemiological situation of tuberculosis in children in Ukraine and ways to improve TB care to children

*O.I. Belogortseva*

State organization »National institute of phthisiology and pulmonology named by F.G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine», Kiev

**Summary.** Ukraine, according to WHO estimates, refers to the 18 countries of the European region with a high prevalence of tuberculosis (a high—priority countries — HPC). The article presents the analysis of the main epidemiologic indicators of tuberculosis in children in Ukraine. Marked increase in the incidence of children in 2013 to 7% in comparison with the previous year and the deterioration of the structure of the clinical forms of tuberculosis in children. Identifies the main reasons for the negative dynamics of indicators, the necessary measures to stabilize the epidemic situation and improve the diagnosis of tuberculosis in children.

**Key words:** tuberculosis, children, the epidemiological situation, improvement of diagnosis .

### Сведения об авторах:

**Белогорцева Ольга Ивановна** — д.мед.н., проф., зав. отделения детской фтизиатрии ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины». Адрес: 03680, г. Киев, ул. Амосова, 10. Child10@itp.kiev.ua, (044) 275-54-77. Статья поступила в редакцию 22.08.2014



УДК 616.24-008.41-053.2-08:615.233

**Н.А. Соловьева, Г.А. Кулакова, Е.А. Курмаева**

## Мукоактивная терапия при лечении острых респираторных инфекций у детей\*

Казанский государственный медицинский университет,  
кафедра госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и ПДО

*Важным защитным механизмом верхних и нижних дыхательных путей от агрессивного влияния окружающей среды является мукоцилиарный клиренс. Реснички и слизь на поверхности эпителия образуют единый функциональный комплекс, который при нормальной реологии секрета выполняет защитную функцию. Воспаление дыхательных путей, приводящее к повреждению мерцательного эпителия и изменениям реологических свойств мокроты, сопровождается снижением мукоцилиарного клиренса. При значительном повышении вязкости мокроты выключаются и клиренс, и кашель, т.е. механизмы собственной защиты. Поэтому важно выбрать оптимальный вариант проведения муколитической терапии. Мукорегуляторы нормализуют слизи железистыми клетками, вязкость и реологические свойства слизи, улучшают мукоцилиарный клиренс (карбоцистеин — Флюдитек). Препарат «Флюдитек» обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и антиоксидантным свойствами, потенцирует действие антибиотиков и других противомикробных препаратов в терапии заболеваний дыхательных путей. Включение препарата «Флюдитек» в лечение острого бронхита является патогенетически обоснованным, позволяет сократить сроки лечения и повысить качество жизни пациента.*

**Ключевые слова:** мукоцилиарный клиренс, кашель, дети, мукоактивная терапия, карбоцистеин (Флюдитек).

В физиологических условиях слизистая оболочка верхних дыхательных путей благодаря существующим факторам защиты успешно справляется с агрессивным влиянием окружающей среды, вторжением инородных частиц. Важным защитным механизмом является образование трахео-бронхиального секрета, который представляет собой совокупный продукт секреторной деятельности бокаловидных клеток эпителия, желез трахеи и бронхов. Один из основных защитных механизмов слизистой оболочки — мукоцилиарный клиренс. Реснички мерцательного эпителия дыхательных путей обеспечивают постоянное движение секрета в направлении полости рта и удаление избытка слизи, инородных частиц, микроорганизмов [1]. Оптимальная работа ресничек мерцательного эпителия возможна лишь при нормальной реологии слизистого секрета (вязкости, эластичности, адгезивности). В состав слизи, вырабатываемой клетками слизистой оболочки дыхательных путей, входят иммуноглобулины (А, М, G, E), ферменты (лизоцим, лактоферрин), что обеспечивает бактерицидный эффект. Слизистый секрет состоит из двух фаз: более поверхностного и густого геля и золя, в котором осуществляется движение ресничек [2]. Реснички совершают двухфазное движение: эффективный удар, во время которого они достигают слоя геля и перемещают его, затем распрямление. Таким образом, реснички и слизь на поверхности эпителия образуют единый функциональный комплекс [3–6].

На функцию мерцательного эпителия оказывают отрицательное влияние многие факторы. Парализует движение ресничек табачный дым. Неблагоприятно сказывается вдыхание чистого кислорода, аммиака, формальдегида, горячего воздуха. Повреждающим является действие токсинов вирусов и бактерий. В этих случаях нарушается координация движения, пространственная ориентация, активность ресничек. Кроме того, происходит и нарушение ультраструктуры клеток мерцательного эпителия, уменьшение количества ресничек и их потеря. Нарушается функция ресничек и в сенсibilизированном организме [7]. Причем затруднено удаление как слишком вязкого,

так и слишком жидкого секрета. Вязкость и эластичность секрета зависят от количества воды и входящих в его состав муцинов [8].

При воспалении значительно увеличивается секреция бронхиальных желез и бокаловидных клеток, содержание в бронхиальном секрете продуктов распада клеток, метаболитов жизнедеятельности и распада микроорганизмов, экссудата. Установлено, что одновременно с гиперпродукцией слизи изменяется и состав секрета — уменьшается удельный вес воды и повышается концентрация муцинов. Густой и вязкий секрет застаивается в дыхательных путях, что приводит к вентиляционным нарушениям и способствует размножению бактерий. Кроме того, изменение состава слизи сопровождается снижением бактерицидных свойств бронхиального секрета за счет уменьшения в нем концентрации секреторного иммуноглобулина А (s-IgA). Это способствует повышенной адгезии патогенных микроорганизмов на слизистой оболочке респираторного тракта и создает благоприятные условия для их размножения.

Увеличение продукции слизи является защитной реакцией слизистой оболочки на вторжение патогенных агентов. Однако гиперпродукция слизи из защитного процесса превращается в патологический. Возникает так называемый порочный круг — адгезия триггеров приводит к развитию воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки, увеличивается продукция и изменяется реология слизи, нарушается мукоцилиарный клиренс, что способствует контаминации микроорганизмов и персистенцию патологического процесса [9,10]. Таким образом, воспаление дыхательных путей, приводящее к повреждению мерцательного эпителия и изменениям реологических свойств мокроты, сопровождается снижением мукоцилиарного клиренса. Недостаточный уровень мукоцилиарного клиренса не позволяет адекватно освободить дыхательные пути от мокроты. При этом основным механизмом очищения дыхательных путей компенсаторно становится кашель. При гиперсекреции кашель может давать очищение более чем на 50%, компенсируя этим возможные

\*Опубликовано: ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА. — 2013, ноябрь. — №6 (75). — С. 191-198. <http://www.medi.ru/doc/a241024.htm>

**Классификация мукоактивных препаратов по механизму действия**

Прямое действие		
Препараты, разрывающие полимеры секрета	Тиолитики — производные цистеина	Ацетилцистеин, цистеин, месна, метилцистеин, этилцистеин, L-цистеин, гуайфенезин, имозимаза, террилитин
	Производные алколоида визина (бензиламины)	Бромгексин, амброксол, лазолван
	Протеолитические ферменты	Трипсин, химотрипсин, химопсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза
Препараты, способствующие регидратации секрета		Неорганический йод, соли натрия и калия, гипертонические солевые растворы
Непрямое действие		
Препараты, стимулирующие гастропульмональный рефлекс	Фитопрепараты	Препараты термопсиса, алтея, солодки, истода, эфирные масла
	Синтетические соединения	терпингидрат, ликорин
Препараты, регулирующие выработку секрета	Производные карбоцистеина	Карбоцистеин и его лизиновая соль

нарушения мукоцилиарного транспорта. Но при значительном повышении вязкости выключаются и клиренс, и кашель, т.е. механизмы собственной защиты [11–13].

Кашель способствует удалению чужеродных веществ из дыхательных путей, и в нормальных условиях имеет второстепенное значение. В основе кашля лежит сложный защитный рефлекс, направленный на выведение из респираторного тракта инородных веществ, поступающих с вдыхаемым воздухом, и слизи скапливающейся в респираторном тракте. Механизм развития кашля связан с раздражением соответствующих рецепторов блуждающего нерва, сконцентрированных в области рефлексогенных зон, к которым относятся слизистая оболочка гортани, бифуркация трахеи, крупные бронхи [14]. Следует отметить, что количество рецепторов в бронхах сокращается по мере уменьшения их диаметра. В терминальных бронхах кашлевых рецепторов нет, что объясняет причину отсутствия кашля при их избирательном поражении при наличии симптомов дыхательной недостаточности [15]. Кашель может быть вызван и раздражением рецепторов, сконцентрированных в области наружного слухового прохода, слизистой оболочки придаточных пазух носа и глотки, а также рефлексогенных зон, расположенных на плевре, париетальной брюшине, диафрагме, перикарде. В то же время кашель может сопровождать и другие заболевания, в частности патологию сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС) и др.

При болезнях органов дыхания характер и интенсивность кашля зависят от преимущественной зоны поражения. Так, для ларингита характерно появление грубого, «лающего» кашля, сопровождающегося осиплостью голоса или афонией. При трахеите типичен сухой кашель с чувством саднения за грудиной. В дебюте острого бронхита чаще отмечается сухой малопродуктивный кашель с последующей его трансформацией в более влажный, глубокий. При аускультации в первые дни заболевания выслушиваются сухие рассеянные хрипы, по мере появления мокроты в бронхах начинают выслушиваться разнокалиберные влажные хрипы, уменьшающиеся или исчезающие при откашливании. При развитии обструктивного компонента за счет сужения просвета бронхов появляются сухие свистящие хрипы. Кашель становится приступообразным, сухим, навязчивым. В первые дни развития пневмонии, когда основной патологический процесс локализуется в альвеолах, кашель обычно не является основным симптомом заболевания и отмечается непродуктивное покашливание. В зависимости от объема поражения

легочной ткани в клинической картине заболевания может доминировать дыхательная недостаточность в сочетании с выраженными симптомами интоксикации и характерными изменениями, выявляемыми при проведении аускультации и перкуссии легких, — локальное ослабление легочного дыхания с наличием крепитирующих хрипов, притупление перкуторного звука над областью воспаления. Сухой непродуктивный кашель, возникающий на глубоком вдохе, сопровождающийся болью в области грудной клетки, типичен для плеврита [16].

Для проведения рациональной терапии кашля необходимо установить его причины и определить способ их устранения.

Терапия кашля включает:

- мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов и восстановлению адекватного мукоцилиарного клиренса;
- применение противокашлевых препаратов по показаниям;
- использование антибактериальной терапии при доказанной бактериальной инфекции [17].

Необходимость в лечении собственно кашля, т.е. в назначении так называемой противокашлевой терапии, возникает главным образом при наличии у ребенка непродуктивного, сухого, навязчивого кашля. Особенность его заключается в том, что он не приводит к эвакуации скопившегося в дыхательных путях секрета и не освобождает рецепторы слизистой оболочки респираторного тракта от раздражающего воздействия. Поэтому важно выбрать оптимальный вариант проведения муколитической терапии. Основными ее задачами являются разжижение секрета, уменьшение его внутриклеточного образования, регидратация и стимуляция выведения. Таким образом, эффективность противокашлевой терапии в подобной клинической ситуации заключается в усилении кашля при условии перевода его из сухого непродуктивного во влажный, продуктивный. Это приводит к выполнению его saniрующего эффекта и выздоровлению [18].

Существует множество препаратов, способных прямо или косвенно влиять на кашель [19]. Противокашлевые препараты могут иметь центральное действие (угнетать кашлевой центр) и периферическое (подавляют чувствительность кашлевых рецепторов). Первые делятся на наркотические (кодеин, дионин, морфин), они не используются в педиатрической практике из-за тяжелых побочных эффектов в виде угнетения дыхания и рефлексов, снотворного действия, привыкания и атонии кишечника; и ненаркотические (синекод, глаувент, глауцин, тусупрекс, седо-

**Сравнительные характеристики действия  
некоторых групп мукоактивных препаратов**

Сравнение основных видов активности	Карбоцистеин	N-ацетилцистеин
Влияние на реологию секрета	+	+
Антиоксидантные свойства	+	+
Влияние на адгезию бактерий	+	+
Стимуляция мукоцилиарного транспорта	+	+ -
Влияние на количество бокаловидных клеток	+	-
Стимуляция местного иммунитета (slgA, лизоцима)	+	-
Противовирусное действие	+	-
Снижение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8)	+	-
Совместимость с антибиотиками, ГКС, бронхолитиками	+	-

туссин и др.), не вызывающие привыкания, угнетения дыхательного центра и атонии кишечника. К противокашлевым препаратам периферического действия относятся лидокаин (местный анестетик), либексин. Противокашлевые средства у детей назначают только при мучительном, навязчивом, болезненном, непродуктивном кашле, нарушающем состояние и сон ребенка, например при коклюше. Наличие обильного количества мокроты является противопоказанием для назначения противокашлевых препаратов, так как кашель является эффективным механизмом ее эвакуации. Противопоказанием является и бронхообструктивный синдром, легочные нагноения и кровотечения, первые сутки после ингаляционного наркоза.

Мукоактивные препараты, влияющие на характеристики секрета слизистой дыхательных путей, включают следующие группы [17, 20]. Общепринятым при выборе муколитической терапии является характер поражения респираторного тракта. Муколитики могут быть широко использованы в педиатрии при лечении заболеваний нижних дыхательных путей — как острых (трахеиты, бронхиты, пневмонии), так и хронических (хронический бронхит, бронхиальная астма, врожденные и наследственные бронхолегочные заболевания, в том числе муковисцидоз). Назначение муколитиков показано и при болезнях ЛОР-органов, сопровождающихся выделением слизистого и слизисто-гнояного секрета (риниты, синуситы). В то же время механизм действия муколитиков отличен, поэтому они обладают разной эффективностью [21].

Ацетилцистеин — один из муколитических препаратов. Механизм его действия основан на эффекте разрыва дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполяризации мукопротеинов, способствует уменьшению вязкости слизи, ее разжижению и облегчению выведения из бронхиальных путей, существенно не увеличивая объема мокроты. Кроме того, отличительной чертой ацетилцистеина является его способность разжижать гнойную мокроту с последующей ее эвакуацией [22–24].

Эффективность ацетилцистеина обусловлена его муколитической, антиоксидантной и антиоксидантной активностью. Антиоксидантное действие связано с нейтрализацией окислительных радикалов и синтезом глутатиона, что повышает защиту клеток от повреждающего воздействия свободнорадикального окисления, эндо- и экзотоксинов, образующихся при воспалительных заболеваниях респираторного тракта [25,26]. Ацетилцистеин обладает выраженной неспецифической антиоксидантной активностью — препарат эффективен при отравлении раз-

ными органическими и неорганическими соединениями. Так, ацетилцистеин является основным антидотом при передозировке парацетамола [27–30].

В большом количестве исследований изучалась безопасность лечения ацетилцистеином больных с заболеваниями бронхолегочной системы. Тошнота и стоматиты отмечены у 2% больных. У некоторых восприимчивых больных, особенно у пациентов с гиперреактивностью бронхов, ацетилцистеин может вызвать бронхоспазм различной степени выраженности [32]. Побочные эффекты обычно проявляются в виде дисфункции желудочно-кишечного тракта — изжоги, тошноты, диспепсии, диареи и редко рвоте. В редких случаях наблюдаются головная боль и шум в ушах, снижение АД, увеличение ЧСС (тахикардия), кровотечения [33].

Фармацевтически несовместим с антибиотиками (пенициллины, цефалоспорины, эритромицин, тетрациклин и амфотерицин В) и протеолитическими ферментами.

Бромгексин — муколитическое (секретолитическое) средство, оказывает отхаркивающее и слабое противокашлевое действие. Снижает вязкость мокроты (деполимеризует мукопротеиновые и мукополисахаридные волокна, увеличивает серозный компонент бронхиального секрета); активирует мерцательный эпителий, увеличивает объем и улучшает отхождение мокроты. Стимулирует выработку эндогенного сурфактанта, обеспечивающего стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания. Эффект проявляется лишь через 2–5 дней от начала лечения. Бромгексин способствует проникновению антибиотиков (амоксциллин, эритромицин, цефалексин, окситетрациклин), сульфаниламидных лекарственных средств в бронхиальный секрет в первые 4–5 дней противомикробной терапии. Побочные действия: головокружение, головная боль; тошнота, рвота, диспептические расстройства, боль в животе, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, повышение активности печеночных трансаминаз; кожные высыпания, зуд, крапивница, ринит, ангионевротический отек; одышка, повышение температуры тела и озноб. С осторожностью при заболеваниях бронхов, сопровождающихся чрезмерным скоплением секрета [34].

Амброксол — муколитическое средство, стимулирует пренатальное развитие легких (повышает синтез, секрецию сурфактанта и блокирует его распад). Обладает секретомоторным, секретолитическим и отхаркивающим действием; стимулирует серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов, увеличивает содержание слизистого секрета и выделение поверхностно-активного вещества (сурфактанта) в альвеолах и бронхах; нормализует нарушенное соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты. Активируя гидролизующие ферменты и усиливая высвобождение лизосом из клеток Кларка, снижает вязкость мокроты. Повышает двигательную активность мерцательного эпителия, увеличивает мукоцилиарный транспорт. Побочные действия: аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, в отдельных случаях — аллергический контактный дерматит, анафилактический шок. Редко — слабость, головная боль, диарея, сухость во рту и дыхательных путях, экзантемы, ринорея, запоры, дизурия. При длительном применении в высоких дозах — гастралгия, тошнота, рвота. Не следует комбинировать с противокашлевыми лекарственными средствами, затрудняющими выведение мокроты. Пациентам, страдающим бронхиальной астмой, во избежание неспецифического раздражения дыхательных путей и их спазма, перед ингаляцией амброксола необхо-



димо применять бронхолитики [35]. Ферментные препараты — разжижают слизь путем ферментации составляющих элементов (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза), в детской практике не применяются.

Отхаркивающие — как правило, растительные препараты, стимулирующие гастропульмональный рефлекс (корень алтея, трава термопсиса, корень солодки, хлорид аммиака, натрия цитрат, терпингидрат и др.). Данная группа увеличивает количество продуцируемого секрета и не рекомендуется при обильном его количестве. У детей их следует применять с осторожностью, так как избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров может привести к рвоте и аспирации. Поэтому препараты этой группы имеют ограниченное применение [36].

Мукогидратанты — препараты, способствующие регидратации секрета, внедрению воды в структуру слоя «золь» секрета. Это гипертонические солевые и содовые растворы, йодсодержащие препараты (натрия и калия йодид). Препараты стимулируют бронхиальную секрецию, разжижают мокроту, усиливают перистальтику мерцательного эпителия.

Мукорегуляторы — группа препаратов, регулирующие выработку слизи железистыми клетками, нормализующих вязкость и реологические свойства слизи, улучшающих мукоцилиарный клиренс (карбоцистеин, степронин, летостеин). Последняя группа привлекает особое внимание, так как для улучшения выведения мокроты следует не просто разжижить слизь, но и нормализовать ее вязкость. Так, если секрет слишком вязкий, ресничкам сложнее его продвигать. В избыточно жидкой среде мукоцилиарный транспорт неэффективен [8,37,38].

Представителем мукорегуляторов является препарат «Флюдитек», который выпускается в виде сиропа, содержащего 50 мг/мл карбоцистеина (взрослая форма) и 20 мг/мл (детская форма), по 125 мл во флаконе. Флюдитек применяется у детей старше 2 лет при респираторных заболеваниях, сопровождающихся нарушением выведения мокроты из дыхательных путей (бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, острый и хронический бронхит, трахеобронхит, фарингит, ринит, синусит, средний отит), а также для подготовки пациента к бронхоскопии и бронхографии [34].

При приеме внутрь препарат «Флюдитек» быстро и практически полностью всасывается, пиковой концентрации в крови достигает в течение 2–3 ч., терапевтическая концентрация в плазме крови сохраняется в течение 8 часов после приема. Метаболизируется в желудочно-кишечном тракте, выводится преимущественно с мочой, в неизменном виде и частично в виде метаболитов [34]. При одновременном приеме карбоцистеина и глюкокортикостероидов наблюдается взаимное усиление фармакологических действий этих препаратов. Препарат «Флюдитек» потенцирует действие антибиотиков и других противомикробных препаратов в терапии заболеваний дыхательных путей. Усиливает бронхолитическое действие теофиллина. Одновременный прием с противокашлевыми и атропиноподобными средствами снижает эффективность приема карбоцистеина [35].

Флюдитек — муколитический и мукорегулирующий препарат, обладающий помимо этого иммуномодулирующими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Действующее вещество препарата карбоцистеин способен регулировать секреторную функцию бокаловидных клеток, которые находятся в слизистой оболочке бронхов.

Карбоцистеин снижает количество и активность бокаловидных клеток, уменьшая, таким образом, секрецию слизи, облегчая ее эвакуацию из просвета дыхательных

путей, нормализуя дренажную функцию бронхов. Регулируя действие фермента сиалитрансферазы, карбоцистеин приводит к нормализации количественного соотношения кислых (сиаломуцины) и нейтральных (фукомуцины) муцинов. Это приводит к разжижению мокроты, так как препарат увеличивает количество гидрофильных муцинов, способных удерживать воду, таким образом, снижая вязкость и густоту секрета [39,40].

Препарат улучшает мукоцилиарный транспорт, способствует восстановлению структуры эпителиальной ткани, выстилающей дыхательные пути. Прием препарата «Флюдитек» стимулирует двигательную активность ворсинок реснитчатого эпителия, увеличивает эффективность мерцательного толчка, стимулирует очистительную активность бронхов [41]. Кроме того, препарат обладает противовоспалительным действием за счет повышения ингибирующей активности сиаломуцинов относительно кининов и улучшения микроциркуляции [42]. Такой механизм действия способствует скорейшему купированию воспалительного процесса и, соответственно, восстановлению нормальной функции дыхательных путей.

А. Macci et al. (2009) показали противовоспалительное действие карбоцистеина путем уменьшения продукции провоспалительных цитокинов. Кроме того, карбоцистеин значительно снижает оксидативный стресс, предотвращая образование свободных радикалов при воспалительном процессе [43].

Прием карбоцистеина также приводит к повышению концентрации секреторного иммуноглобулина А, таким образом повышая местную иммунную защиту [44].

Исследования эксфолиативных цитогрaмм детей с инфекционным ринитом и аденоидитом, проведенные Г.Д. Тарасовой и соавт., свидетельствуют об урегулировании процесса фагоцитоза и уменьшении количества микроорганизмов при включении препарата «Флюдитек» в комплекс лечения [45]. Т. Sumitomo et al. (2012) опубликовали результаты исследования действия карбоцистеина на инфекционный процесс, вызванного *Streptococcus pneumoniae* в культуре альвеолярных эпителиоцитов человека *in vitro*. Показано, что применение карбоцистеина предотвращает адгезию патогена или уменьшает ее прочность [46].

Результаты исследований М. Yamaуа et al. (2010) показали, что карбоцистеин ингибировал проникновение и размножение вируса сезонного гриппа А при заражении культуры клеток трахеального эпителия человека вирусом. Кроме того, карбоцистеин ограничивал воспалительный ответ, что проявлялось снижением концентрации провоспалительных цитокинов и, как следствие, протекцией клеток дыхательного эпителия от разрушения [42].

Исследования М. Asada et al. (2012) выявили, что при заражении респираторно-синцитиальной (РС) вирусной инфекции *in vitro* культуры эпителиальных клеток человеческой трахеи использование карбоцистеина приводило к ингибированию размножения вируса, а при профилактическом использовании — к предотвращению проникновения вирионов в клетки путем снижения мембранной экспрессии рецепторов к РС-вирусу [47].

Х. Ясуда и соавт. (2010) изучили воздействие муколитического препарата карбоцистеина на риновирусную инфекцию. Результаты показали, что карбоцистеин уменьшил выделение вируса, количество РНК вируса в клетках, подверженность клетки инфекции и концентрацию интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-8 после инфицирования риновирусом [48].

Карбоцистеин действует во всех отделах дыхательной системы, в том числе на верхние и нижние дыхательные пути, придаточные пазухи носа. Эффект препарата также

Таблица 1

**Оценка в баллах клинических симптомов ОРЗ на фоне терапии мукоактивными препаратами**

Кашель сухой	Кашель влажный	Ринит	Интоксикация	Одышка	Балл
Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Нет	0
Слабый	Слабый	Затруднение носового дыхания	Слабая	При физической нагрузке	1
Умеренный	Умеренный	Умеренный	Умеренная	В покое	2
Выраженный	Выраженный	Выраженный	Выраженная	“	3
Сильно выраженный	Сильно выраженный	Сильно выраженный	Сильно выраженный	Сильно выраженный	4

Таблица 2

**Клиническая эффективность мукоактивных средств у наблюдавшихся пациентов с ОРЗ (в баллах)**

Клинические симптомы	до лечения	3-й день	5-й день	Средний балл за 7 дней
<b>Основная группа (Флюдитек), n=30</b>				
Кашель сухой	2,52	2,00	1,00	0,31
Кашель влажный	2,55	1,7	1,08	0,5
Ринит	2,26	2,23	1,29	0,26
Интоксикация	2,56	1,69	0,57	0,07
Хрипы сухие	2,57	1,85	0,33	0
Хрипы влажные	2,1	2,0	0,83	0,16
<b>Группа сравнения (ацетилцистеин), n=20</b>				
Кашель сухой	2,56	2,22	1,50	0,50
Кашель влажный	2,5	2,00	1,30	1,00
Ринит	2,2	2,42	1,35	0,37
Интоксикация	2,5	1,8	0,8	0,5
Хрипы сухие	2,55	2,00	0,66	0,5
Хрипы влажные	2,0	2,23	1,12	0,6

наблюдается при наличии патологических процессов в среднем ухе. Главным механизмом эвакуации слизи из околоносовых пазух и полости среднего уха является мукоцилиарный клиренс. Именно за счет его усиления карбоцистеина является эффективным препаратом в лечении как острых, так и хронических риносинуситов и отитов. Г.Л. Балясинская и соавт. (2006) исследовали эффект Флюдитека в комбинации с антибактериальной терапией (антибиотики пенициллинового ряда, цефалоспорины 3-го поколения и макролиды) и деконгестантами у детей с острым риносинуситом, острым экссудативным средним отитом и острым ринофарингитом.

Авторы отметили быстрое наступление положительного эффекта при применении препарата «Флюдитек» и нормализацию реологических свойств слизи при отсутствии увеличения объема секрета, пришли к выводу об эффективности, безопасности и патогенетической оправданности применения препарата для лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей.

Действие препарата «Флюдитек» многогранно, а эффективность и безопасность проверена многими клиническими исследованиями и подтверждена высоким профилем безопасности [37,40,50,51].

Y.C. Duijvestijn et al. (2009) провели систематический обзор 34 исследований, включавших 2064 ребенка старше

2 лет, с целью выявления эффективности и профиля безопасности муколитиков при ОРЗ. Авторы сделали вывод о высоком профиле безопасности карбоцистеина у детей старше 2 лет [52].

Мы сравнили терапевтическую эффективность препаратов Карбоцистеина (Флюдитек) и Ацетилцистеина (АЦЦ) при лечении ОРЗ у детей (см. табл. 1–3).

Флюдитек был использован у 30 больных в возрасте от 2 до 12 лет, среди них 18 пациентов с диагнозом «острый бронхит», 12 – с диагнозом «острый трахеит». Контрольную группу составили 20 детей, аналогичной возрастной группы, получавшие АЦЦ (16 пациентов с диагнозом «острый бронхит», 4 – «острый трахеит»). В основной группе исследования отмечались следующие симптомы: субфебрильная температура у 16 пациентов, выраженная головная боль и слабость – у 16, осиплость голоса – у 15, симптомы затрудненного носового дыхания и слизистое отделяемое – у 19, кашель преимущественно сухой – у 19 наблюдаемых, хрипы сухие – у 10 и влажные крупнопузырчатые выслушивались у 8 пациентов. В контрольной группе отмечались следующие симптомы: субфебрильная температура у 12 пациентов, выраженная головная боль и слабость – у 12, осиплость голоса – у 4, затрудненное носовое дыхание и слизистое отделяемое у 16, кашель преимущественно сухой – у 16 наблюдаемых, а влажный кашель – у 4. Хрипы сухие выслушивались у 9 и влажные крупнопузырчатые – у 7 пациентов контрольной группы. Всем пациентам проводили стандартное лечение ОРЗ, включавшее при необходимости НПВС (при повышении температуры до фебрильных цифр), симптоматические средства.

Пациенты основной группы дополнительно получали Флюдитек (в течение 7 дней в виде сиропа 20 мг/мл в возрастной дозе). Контрольная группа дополнительно получала АЦЦ в возрастной дозе. Уже в первые дни после начала приема препарата «Флюдитек» у больных бронхитом отмечалось более быстрое уменьшение клинических симпто-

Таблица 3

**Средние величины у детей в группах сравнения**

Средние величины	Группа 1 (Ацетилцистеин) n=20	Группа 2 (Флюдитек) n=30
Сухих хрипов	4,22	3,1
Влажных хрипов	3,97	2,95
Сухого кашля	4,2	3,15
Влажного кашля	5,5	3,98
Общая длительность кашля	9,7	7,13

мов, у 19 (63%) пациентов отмечалось изменение кашля с непродуктивного на продуктивный, эффект наблюдался у всех пациентов на 3-й день от начала приема препарата. В контрольной группе улучшение симптомов отмечалось у 7 (35%) пациентов, клинический эффект отмечен на 5-й день приема препарата. В основной группе на 3-й день после начала лечения значительно улучшилось носовое дыхание, изменился характер секрета и облегчилось его отхождение. В группе контроля аналогичные изменения появились на 5-й день лечения. В результате лечения пре-

паратом «Флюдитек» в группе наблюдения не отмечено ни одного осложнения. Препарат хорошо переносился практически всеми больными (аллергическая реакция отмечалась в 2 (6%) случаях), в контрольной группе аллергические реакции отмечены в 4 (20%) случаях.

Таким образом, включение препарата «Флюдитек» в лечение острого бронхита является патогенетически обоснованным, позволяет сократить сроки лечения и повысить качество жизни пациента, кроме этого, следует отметить и безопасность данного препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. — Рязань, 2000.
2. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н. Возможности мукоактивной терапии в лечении больных ОРЗ // Эффективная фармакотерапия, пульмонология и оториноларингология. — Авг. 2010.
3. Полевщиков А.В. Риносинуситы: механизмы развития воспаления слизистых оболочек и пути воздействия на него / Матер. XVI съезда оториноларингологов РФ. — Сочи, 2001.
4. Рязанцев С.В. Роль мукоактивной терапии в ком-плексном лечении острых и хронических синуситов // Рос. оториноларингол. — 2005. — № 5 (18). — С. 123—6.
5. Bals R. Cells types of respiratory epithelium: morphology, molecularbiology and clinical significance // Pneumologie. — 1997. — Vol. 51. — С. 142—9.
6. Toremalm N.G. The mucociliary apparatus // Rhinology. — 1983. — Vol. 21. — P. 197—202.
7. Беркоу Р., Флетчер Э. Руководство по медицине / В 2 т. (пер. с англ.). — М.: Мир, 1997.
8. Мизерницкий Ю.Л., Ермакова И.Н. Современные мукоактивные препараты в терапии острых респираторных заболеваний у детей // Педиатрия. — 2007. — № 1, приложение Consilium-medicum. — С. 53—56.
9. Зайцева О.В. Педиатрия. — 2007. — № 1. — С. 33—37.
10. Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей. В кн.: Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии / под ред. С.Ю. Каганова. — М.: Медпрактика-М, 2002. — С. 123—140.
11. Овчаренко С.И. Муколитические (мукоурегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. — 2002. — № 10(4). — С. 153—7.
12. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания // Рос. мед. вести. — 1997. — № 2(4). — С. 9—18.
13. Bron J. Relative bioavailability of carbocysteine from three dosage forms. Investigated in healthy volunteers // Biopharm Drug Dis-posit. — 1988. — Vol. 9. — P. 97—111.
14. Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей. — М., 2006.
15. Шмелев Е.И. Кашель при воспалительных заболеваниях легких: диагностика и лечение. — М., 2009.
16. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Кашель у детей: дифференциальная диагностика и тактика лечения // Педиатрия. — 2010. — № 1.
17. Ревякина В.А. Кашель у детей: причины и подходы к терапии // Педиатрия. — 2006. — Т. 8, № 2.
18. Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей // РМЖ. — 2009. — № 19. — С. 1217—22.
19. Национальная программа «ОРЗ».
20. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра, рациональный выбор и тактика применения. Пособие для врачей. — М., 2002.
21. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Эффективность и безопасность ацетилцистеина в педиатрической практике. — Педиатрия. — 2012. — № 1.
22. Чучалин А.Г., Соодаева С.К., Авдеев С.Н. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии заболеваний органов дыхания // «Замбон Групп», 20091 Бреcco (Милан), Италия, 2005.
23. De Flora S., Cesarone C.F., Balansy R.M. et al. N-acetylcysteine. The experimental background // J Cell Biochem. — 1995. — Vol. 22. — P. 33—41.
24. Zafarullah M., Li W.Q., Sylvester J. et al. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions // Cell Mol Life Sci. — 2003. — Vol. 60. — P. 6—20.
25. Herwaarden C.L.A., Bast A., Dekhuijzen P.N.R. The role of N-acetylcysteine in the treatment of COPD: experimental studies. In: C.L.A. Herwaarden et al., eds. COPD: diagnosis and treatment // Amsterdam: Excerpta Medica. — 1996. — P. 118—22.
26. Bergstrand H., Bjornson A., Eklund A. et al. Stimuli-induced superoxide radical generation in vitro by human alveolar macrophages from smokers: modulation by N-acetylcysteine treatment in vivo // J Free Radic Biol Med. — 1986. — Vol. 2. — P. 119—27.
27. Alonso E.M., Sokol R.J., Hart J. et al. Fulminant hepatitis associated with centrilobular hepatic necrosis in young children // J Pediatr. — 1995. — Vol. 127. — P. 888—94.
28. Penna A.C., Dawson K.P., Penna C.M. Is prescribing paracetamol «pro re nata» acceptable? // J Paediatr Child Health. — 1993. — Vol. 29. — P. 104—6.
29. Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., Dyher K.S. et al. 1997 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System // Am J Emerg Med. — 1998. — Vol. 16. — P. 443—97.
30. Acetaminophen toxicity in children. American Academy of Pediatrics. Committee on drugs // Pediatrics. — 2001. — Vol. 108, № 4. — P. 1020—4.
31. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Эффективность и безопасность ацетилцистеина в педиатрической практике // Педиатрия. — 2012. — № 1.
32. Chodosh S. Safety of acetylcysteine // Eur J Respir Dis. — 1980. — Vol. 61 (Suppl. 111). — P. 169.
33. Maini V. et al. Controlled endoscopic study on gastroduodenal safety of acetylcysteine after oral administration // Eur J Respir Dis. — 1980. — Vol. 61 (Suppl. 111). — P. 147—50.
34. РЛС. Энциклопедия лекарств. — 2012.
35. Инструкция по препарату «Флюдитек».
36. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. Пособие для врачей. — М., 1999.
37. Марушко Ю.В. Применение карбоцистеина в терапии респираторной патологии у детей // Современная педиатрия. — 2012. — №4 (44). — С. 1—6.
38. Орлова А.В., Гембицкая Т.Е. Бронхиальный секрет: образование, выведение и изменение под влиянием лекарств // Аллергия. — 1999. — № 4.



# Флюдитек®

**улучшает выведение мокроты  
облегчает состояние пациента**



- Облегчает выведение мокроты<sup>1,2,6</sup>
- Снижает частоту и интенсивность кашля<sup>2,3,6,7</sup>
- Сокращает сроки выздоровления<sup>6,7</sup>
- Восстанавливает местный иммунитет (sIg A)<sup>8</sup>
- Препятствует развитию осложнений<sup>7</sup>

Дозировочный стаканчик для удобного приёма



p.c. № UA/8082/01/01, № UA/8082/01/02

1 – Summary of product characteristics (SPC) Fluditec®. 2 – Braga PC, Allegra L, Rampoldi C, et al. Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short term administration of high doses of carbocysteine lysine to patients with chronic bronchitis. Respiration. 1990;57:353-8. 3 – Edwards GF, Steel AE, Scott JK, et al. S-carboxymethyl-cysteine in the humidification of sputum and treatment of chronic airways disease. Chest. 1976;70:505-13. 4 – Brandolini L, Allegretti M, Bertini V, et al. Carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys) is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs) Eur Cytokine Netw. 2003;14:20-6. 5 – Carignano GE, Resta O, Foschino-Barbaro MP, et al. Exhaled Interleukin-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys) Eur J Pharmacol 2004; 505: 169-75. 6 – Марушко Ю.В. «Применение карбоцистеина в терапии респираторной патологии у детей». Современная педиатрия 4(44)/2012. 7 – Свистушкин В.М. д.м.н. Никифорова Г.Н. «Возможности мукоактивной терапии в лечении больных ОРЗ». Эффективная фармакотерапия, Пульмонология и оториноларингология, август, 2010. 8 – Ермакова И.Н., Мизерницкий Ю.Л. «Карбоцистеин (Флюдитек) в комплексной терапии рецидивирующих респираторных инфекций нижних дыхательных путей у детей». Земский Врач, №5(16), 2012.

**Склад лікарського засобу:** діюча речовина: карбоцистеїн (carbocysteine); Флюдитек 2 %: 1 мл сиропу містить 20 мг карбоцистеїну; Флюдитек 5 %: 1 мл сиропу містить 50 мг карбоцистеїну; Фармакологічна група: Засоби, які застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Карбоцистеїн. Код АТС R05C B03. **Показання для застосування.** Лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхолегеневих захворюваннях, наприклад, при гострому бронхіті; при загострених хронічних захворювань дихальної системи. **Протипоказання.** Алергічна реакція до будь-якого з компонентів препарату в анамнезі (особливо до метилпарагідроксибензоату або інших солей парагідроксибензоату); пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у період загострення; перший тримістр вагітності, у зв'язку з недостатньою кількістю даних щодо тератогенної та ембріотоксичної дії. **Побічні ефекти.** Дуже рідко можливі розлади травлення, нудота, блювання, біль у шлунку. Через наявність у складі Флюдитеку парагідроксибензоату в поодиноких випадках можуть виникнути алергічні реакції, в тому числі ангіоневротичний набряк, свербіж та шкірне висипання (можливо, видалені у час). У разі виникнення побічних ефектів рекомендується зменшити дозу або відмінити прийом препарату. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

# ТОТЕМА

Железа глюконат, марганец, медь

**эффективное и удобное лечение  
для пациентов всех возрастов**



p.c. № UA/7854/01/01

- Уникальный состав
- Доказанная клиническая эффективность<sup>3,4,5,6</sup>
- Быстрая абсорбция<sup>6</sup> (Fe<sup>2+</sup> + Cu)
- Хорошая переносимость<sup>3,7</sup>
- Соответствует требованиям ВОЗ<sup>8</sup> к препаратам железа для лечения железодефицитных состояний
- Удобное дозирование
- Приятный вкус тутти фрутти



**Fe<sup>2+</sup> + Cu + Mn**  
50 mg    0.70 mg    1.33 mg

3 - Casparis D et al. Effectiveness and tolerability of oral liquid ferrous gluconate in iron-deficiency anemia in pregnancy and in the immediate post-partum period: comparison with other liquid or solid formulations containing bivalent or trivalent iron. Minerva Ginecol. 1996 Nov;48(11):511-8  
4 - Kovrigna ES, et al. Modern methods of diagnostics of iron deficiency anemia in pregnant women and evaluation criteria of ferrotherapy efficacy. Gynecology - 2005 Vol. 7 / 2  
5 - Mtvarelidze Z, et al. Efficacy of tot'hemna® in the treatment of iron deficiency anemia in early childhood with concomitant copper deficiency. Georgian Med News 2005; (121):68-71.  
6 - Milchev N, et al. Treatment of iron deficiency anaemia with ferrous gluconate. Akush Ginekol (Sofia), 2004;43 Suppl 3:45-8.  
7 - BSG. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. BSG Guidelines in Gastroenterology, May 2005.  
8 - WHO Model Lists of Essential Medicines. 17th list, march 2011.

**Склад лікарського засобу:** 1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг. **Фармакологічна група.** Протіанемічні засоби. Препарати заліза, різні комбінації. Код АТС В03А Е10. Комбінований препарат, який містить основні мікроелементи, необхідні для підтримання процесу кровотворення. **Показання для застосування.** Залізодефіцитна анемія. Профілактичне лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками з дефіцитом заліза. Якщо раціон харчування не містить достатньої кількості заліза. **Спосіб застосування та дози.** Лікування залізодефіцитної анемії: дорослим призначають по 100-200 мг заліза на добу, тобто 2-4 ампули препарату; дітям віком від 1 місяця, препарат призначають із розрахунку 5-10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу. Тривалість курсу лікування повинна бути достатньою для корекції анемії та відновлення депо заліза в організмі. Тривалість лікування залізодефіцитної анемії звичайно становить 3-6 місяців у залежності від вираженості депо заліза і може бути за необхідності подовжена, якщо не було усунуто причинну анемію. Для лікування залізодефіциту застосовують відносно меншу дозу препарату ніж для лікування анемії. **Профілактика анемії та залізодефіциту:** для профілактики анемії в період вагітності препарат призначають вагітним із розрахунку по 50 мг елементарного заліза (1 ампула) на день протягом другого та третього триместрів вагітності, або починаючи з 4-го місяця вагітності. **Побічні ефекти.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, печія, закрп, діарея. Можливе тимчасове забарвлення випорожнення у чорний колір, що не має клінічного значення та ніяких наслідків для здоров'я. Можлива тимчасова зміна кольору зубної емалі, яка не має ніяких наслідків для здоров'я і зникає після закінчення лікування. Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довшо у ротовій порожнині. Можливі алергічні реакції (свербіж, висипання, кровив'янка, анафілактична реакція); біль у животі, блювання. **Категорія відпуску.** Без рецепта.



**Представительство «Лаборатория Иннотек Интернасьональ»  
Киев 01001, ул. М. Житомирская, 6, тел.: (044) 278-06-38**

Материал является специализированным и адресован специалистам здравоохранения. Предназначен для использования в профессиональной деятельности медицинских или фармацевтических работников. Правовой режим информации, изложенной в этом издании или при распространении материала на специализированных мероприятиях, в первую очередь определяется Законом Украины «О научно-технической информации» №3322-XII от 25.06.1993 г.

39. Рязанцев С.В. Роль Флюдитека (карбощистеина) в муколитической терапии верхних дыхательных путей и уха / С.В. Рязанцев // Рос. оториноларингол. — 2005. — № 6.
40. Carbocisteine normalizes the viscous property of mucus through regulation of fucosylated and sialylated sugar chain on airway mucins / Ishibashi Y., Takayama G., Inouye Y., Taniguchi A. // *European Journal of Pharmacology*. — 2010. — Vol. 641, № 2—3. — P. 226—228.
41. Chang A.B. Cough throughout life: children, adults and the senile / A.B. Chang, J.G. Widdicombe // *Pulm Pharmacol Ther.* — 2007. — Vol. 20. — P. 371—382.
42. Yamaya M. Inhibitory effects of carbocisteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells / M. Yamaya, H. Nishimura, K. Shinya // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* — 2010. — Vol. 299, № 2. — P. 160—168.
43. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases / Macci A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. // *Expert Opinion in Pharmacotherapy*. — 2009. — Vol. 10, № 4. — P. 693—703.
44. Мизерницкий Ю.Л. Современные мукоактивные препараты в терапии острых респираторных заболеваний у детей / Ю.Л. Мизерницкий, И.Н. Ермакова // *Consilium Medicum. Педиатрия*. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 67—71.
45. Тарасова Г.Д. Флюдитек в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей / Г.Д. Тарасова, Т.В. Иванова, П.Г. Протасов // Рос. оториноларингол. — 2005. — № 6 (19). — С. 77—81.
46. S-carboxymethylcysteine inhibits adherence of *Streptococcus pneumoniae* to human alveolar epithelial cells / Sumitomo T., Nakata M., Yamaguchi M. [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. — 2012. — Vol. 61. — P. 101—108.
47. Asada M. l-carbocisteine inhibits respiratory syncytial virus infection in human tracheal epithelial cells / M. Asada, M. Yoshida, Y. Hatachi // *Respiratory Physiology and Neurobiology*. — 2012. — Vol. 180, № 1. — P. 112—118.
48. Ясуда Х. Карбощистеин ингибирует развитие риновирусной инфекции в эпителиальных клетках трахеи человека / Х. Ясуда, М. Ямая, Т. Сасаки // *Совр. педиатрия*. — 2010. — № 3 (31). — С. 10—17.
49. Балясинская Г.Л. Значение мукоактивной терапии в лечении острых синуситов у детей / Г.Л. Балясинская, С.Р. Люманова, Р.И. Ланда // Рос. оториноларингол. — 2006. — № 6 (25). — С. 84—86.
50. Causes and clinical features of subacute cough / Kwon N.H., Oh M.J., Min T.H. [et al.] // *Chest*. — 2006. — Vol. 129. — P. 1142—1147.
51. Бойкова Н.Э. Муколитическая терапия при заболеваниях верхних отделов дыхательного тракта у курящих подростков / Н.Э. Бойкова, Г.Д. Тарасова // *Совр. педиатрия*. — 2011. — № 2 (36). — С. 1—4.
52. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease / Duijvestijn Y.C., Mourdi N., Smucny J. [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2009 Jan. — Vol. 21, № 1. — CD003124.

#### Mucoactive therapy in treatment of acute respiratory infection in children

*N.A. Solovyova, G.A. Kulakova, E.A. Kurmaeva*

Kazan State Medical University

Mucociliary clearance is an important defence mechanism of upper and lower respiratory airways from aggressive environmental impact. Cilia and mucus on the surface of the epithelium form a single functional complex that at normal reology of secretion has a protective function. Inflammation of the airways, resulting in damage to the ciliated epithelium and changes in rheological properties of sputum, is accompanied by a decrease in mucociliary clearance. With a significant increase in the viscosity of mucus the clearance and cough are off, i.e. mechanisms of self-protection. Therefore, it is important to choose the best option of mucolytic therapy. Mucoregulators regulate the production of mucous with gland cells, normalizing the viscosity and rheological properties of the mucus, improving mucociliary clearance (carbocisteine — Fluditec). The drug Fluditec has immunomodulatory, anti-inflammatory and antioxidant properties, potentiates the action of antibiotics and other antimicrobial agents in the treatment of diseases of the respiratory tract. The inclusion of the drug Fluditec in treatment of acute bronchitis is explained with pathogenetics, can reduce treatment time and improve the quality of life of the patient.

**Key words:** mucociliary clearance, cough, children, mucoactive therapy, carbocisteine (Fluditec).

Статья поступила в редакцию 09.09.2014 г.

УДК 616-001.8-053.32-07:616.71

А.С. Гаджиева, С.Ш. Гасанов

## Ранняя диагностика остеопении у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию, и факторы риска ее развития

Научно-исследовательский институт педиатрии им. К. Фараджовой, г. Баку, Азербайджан

**Цель:** ранняя диагностика остеопении у преждевременно родившихся детей, перенесших асфиксию, и выявление факторов риска ее развития.

**Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 68 преждевременно родившихся детей, перенесшие асфиксию, и 20 детей, родившихся в срок от нормальной беременности и родов (группа контроля). Тяжесть состояния детей оценивалась по шкале NEOMOD. Исследования проводились на 5–7 и 24–28 день жизни ребенка. В первую вошли 37 детей гестационного возраста 28–33 недель, во вторую – 31 ребенок гестационного возраста 34–37 недель. Исследовались концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ), кальцитонина (КТ), остеокальцина (ОК), щелочной фосфатазы (ЩФ) в плазме крови на 5–7 и 24–28 днях жизни методом иммуноферментного анализа. Уровни общего кальция, фосфора в плазме крови и в моче исследовались на второй неделе (через 14 дней) биохимическим методом.

**Результаты.** Установлено, что с одной стороны ПТГ, увеличивая содержание в крови кальция и фосфора, приводит к реабсорбции костной тканью, а с другой – уменьшает уровень ОК, участвующего в синтезе остеобластов. У всех недоношенных детей с повреждениями центральной нервной системы наблюдалось повышение уровня кальцитонина на фоне гипокальцемии и гипофосфатемии до конца неонатального периода.

**Выводы.** Учитывая низкий уровень ОК и высокий уровень ЩФ до конца неонатального периода, их можно считать ранними диагностическими маркерами развития остеопении.

**Ключевые слова:** преждевременно родившиеся дети, центральная нервная система, перинатальная асфиксия, остеопения.

### Введение

На современном этапе во всем мире эпидемиология остеопении является одной из малоизученных областей. Это, с одной стороны, связано с трудностями диагностики остеопении у новорожденных, с другой стороны, малой изученностью данной сферы у новорожденных и отсутствием специальной программы в этом аспекте. До последнего времени остеопения воспринималась только как потеря костной ткани, поэтому ее считали болезнью только пожилых [1]. Но на современном этапе остеопения наблюдается в любом возрасте и остается одной из важных проблем педиатрии [2]. Несмотря на то, что состояние обмена кальция и фосфора находится под постоянным контролем неонатологов, тяжелые последствия их нарушения остаются без внимания.

Известно, что у детей, рожденных от физиологической беременности, снижение уровня общего и ионизированного кальция в первые дни способствует повышению уровня паратгормона и одновременно уровня кальцитонина. К концу первой недели в результате улучшения всасывания в кишечнике и реабсорбции в почках, уровень кальция в крови достигает нормы [3].

Воздействие неблагоприятных факторов на плод в антенатальном периоде способствует более глубокому нарушению этого обмена в постнатальном периоде. Неблагоприятные факторы способствуют хронической внутриутробной гипоксии и асфиксии, что приводит не только к повреждению центральной нервной системы (ЦНС), но и почек, кишечника, транзиторной ишемии печени, метаболическим нарушениям – нарушению кальцево-фосфорного обмена [4].

Костная ткань способна постоянно обновляться в соответствии с потребностями организма новорожденного. Развивающаяся костная ткань, с одной стороны, нуждается в большом количестве пластического материала, а с другой – сама является источником кальция, фосфора и магния. Поскольку костная ткань обладает свойством

быстро развиваться и постоянно обновляться, то под воздействием неблагоприятных факторов она наиболее подвержена повреждениям [5]. В раннем неонатальном периоде гестационная незрелость, гипоксия, ацидоз, незрелость обменных процессов и их нейроэндокринное регулирование, в основном, наблюдаются у преждевременно родившихся детей. Дефицит костной массы и минимальное депо кальция, фосфора у преждевременно родившихся детей – постоянно наблюдаемое метаболическое нарушение. Как правило, чем больше гестационный возраст, тем больше всех ингредиентов накапливается в организме плода. В отличие от правила накопления, до 33–34 гестационной недели в организме плода бывает очень мало кальция, фосфора. У преждевременно родившихся детей в развитии остеопении значительную роль играют два неудовлетворительных фактора – малое накопление этих элементов в организме к моменту родов и низкий уровень процесса всасывания в кишечнике [6].

Своеобразные особенности костной системы у новорожденных – большая масса хрящевой ткани и сосудистой сети, ретикулярное строение костей, в том числе интенсивное развитие, идущее с ремоделированием, – увеличивают ее чувствительность к неблагоприятным факторам и гипоксии [7].

Имеются единичные исследовательские работы по патологии костной системы у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию. Все это привлекает внимание к ранней диагностике остеопении, встречающейся у преждевременно родившихся детей. Следует отметить, что нормальная концентрация кальция и фосфора в плазме крови не исключает наличия остеопении, активность щелочной фосфатазы и изменения на рентгенограмме больше воспринимаются как поздняя манифестация [8].

На современном этапе, несмотря на ускоренное развитие технологии, для ранней диагностики остеопении у новорожденных требуется использование более точных методов обследования. С этой целью целесообразно опре-



деление в плазме крови и моче паратгормона, кальцитонина, щелочной фосфатазы, остеокальцина, кальция и фосфора, участвующих в метаболизме костной ткани. Данное исследование посвящено ранней диагностике остеопении, развивающейся у детей, и установлению факторов риска [9].

**Целью** исследования была ранняя диагностика остеопении у преждевременно родившихся детей, перенесших асфиксию, и установление факторов риска развития.

### Материал и методы исследования

В исследование были включены 68 преждевременно родившихся детей, перенесших асфиксию, которые поступили в раннем неонатальном периоде в отделение реанимации и интенсивной терапии. Контрольную группу составили 20 детей, родившихся в срок от нормальной беременности и родов.

Тяжесть состояния обследуемых детей в раннем неонатальном возрасте оценивалась по шкале NEOMOD. Эта шкала предложена для определения степени тяжести состояния новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии. Шкала может быть использована для определения степени тяжести состояния новорожденных независимо от инвазивности терапии, проводимой у новорожденных разного гестационного возраста.

В зависимости от оценки по шкале NEOMOD, новорожденные были разделены на две группы: в первую группу вошли 38 детей, оцененных максимальным баллом (5 и более баллов) в раннем неонатальном периоде, во вторую группу — 30 детей с оценкой 4 балла и ниже.

У всех детей собран анамнез, проведено клиническое обследование, исследование костной системы, нейросонографическое и биохимическое исследования. Обследования проводились на 5–7 и 24–28 день жизни ребенка. Гестационный возраст детей составил 28–37 недель, а вес — 900,0–2500,0 г.

В зависимости от гестационного возраста дети были разделены на две группы. В I группу было включено 37 детей гестационного возраста 28–33 недель, во II группу

— 31 ребенок гестационного возраста 34–37 недель. По частоте заболеваемости существенных различий между группами не отмечалось. Наряду с гестационной незрелостью ЦНС у детей обеих групп наблюдались повреждения различного происхождения, конъюгационная желтуха, гемолитическая желтуха, некротический энтероколит и другие сопутствующие заболевания. Дети I группы первоначально получали соответствующую помощь в отделении реанимации и интенсивной терапии. Искусственная вентиляция легких у них длилась дольше, чем у детей II группы — 10 (5–14) и 6 (2–9) дней соответственно ( $p < 0,01$ ). У детей I группы была значительно больше продолжительность инотропной терапии (депамин), чем у детей II группы, — 6 (3–10) и 3 (2–7) дней соответственно ( $p < 0,01$ ). Полное парентеральное питание у новорожденных I группы продолжалось 14 (2–17) дней, у новорожденных II группы — 10 (5–14) дней ( $p < 0,01$ ). Переход к энтеральному питанию у новорожденных I группы составил 20 (12–15) дней, у новорожденных II группы — 12 (8–16) дней ( $p < 0,01$ ). Прирост массы тела на конец неонатального периода (27–28 день) у новорожденных I группы составил 210 г (120–280), у новорожденных II группы — 300 г (220–420) ( $p < 0,01$ ).

Иммуноферментный анализ на твердой фазе (enzyme-linked immunosorbent assay — ELBA) концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ), кальцитонина (КТ), остеокальцина (ОК), щелочной фосфатазы (ЩФ) в плазме крови на 5–7 и 24–28 днях жизни ребенка проводился с использованием специального комплекта реагентов. У всех обследованных новорожденных уровень общего кальция, фосфора в плазме крови и в моче был исследован на второй неделе (через 14 дней) биохимическим методом. В ходе статистической обработки результатов параметрические и непараметрические показатели были дифференцированы посредством *t*-теста Стьюдента и теста Манна–Уитни. При разнице между результатами, равной  $p < 0,05$ , достоверным был принят статистический результат. Методом Спирмана был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между показателями.

Таблица 1

Концентрация Са и Р в плазме и моче преждевременно родившихся детей (M±m)

Показатель, ммоль/л	День наблюдения	Группа		
		I	II	Контрольная группа
Са	5–7	1,56±0,05*	1,74±0,04	2,21±0,56
	21–28	1,76±0,01	2,11±0,02	2,55±0,15
Р	5–7	0,89±0,05*	0,96±0,12	1,65±0,06
	21–28	1,53±0,08*	1,97±0,12	2,33±0,10
Са	5–7	0,86±0,04	0,98±0,05	1,20±0,05
	21–28	0,91±0,05	1,01±0,56	1,31±0,06
Р	5–7	0,41±0,02*	0,77±0,04	1,10±0,05
	21–28	0,45±0,03*	0,81±0,05	1,22±0,04

Таблица 2

Динамика диагностических показателей остеопении у преждевременно родившихся детей (M±m)

Показатель	Группа	День жизни	
		5–7	21–28
ПТГ пг/мл	I группа	1618±20,0*	69,9±4,80*
	II группа	158,3±18,8*	42,5±3,40
	Контрольная группа	35,4±1,60	36,3±1,80
КТ пг/мл	I группа	2,1±0,21	3,2±0,24*
	II группа	3,4±0,28	4,5±0,31
	Контрольная группа	4,5±0,36	5,2±0,38
ОК нг/мл	I группа	42,8±3,1*	44,5±2,8*
	II группа	46,4±2,9	50,2±2,8
	Контрольная группа	51,6±2,4	54,0±2,6
QF нг/мл	I группа	154,0±4,1*	124,0±3,4*
	II группа	121±3,4*	90,4±3,4
	Контрольная группа	78,4±3,2	80,2±3,0

Примечание: \* достоверность различий по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,01$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что матери всех обследованных детей страдают хроническими соматическими болезнями (62,5% и 41,8%), у них отмечались в анамнезе спонтанные выкидыши (11,5% и 7,4%), внутриутробные инфекции (67,9% и 45,3%), патологическое течение беременности. У матерей детей обеих групп был диагностирован одинаковый уровень плацентарной недостаточности (15,2% и 55,2%), внутриутробная инфекция (45,2% и 28,3%), неонатальная желтуха (41,7% и 32,5%), 12 (31,5%) преждевременно родившихся детей I группы и 5 (16,7%) детей II группы в течение двух недель находились на парентеральном питании. Нарушение функции почек (13,2% и 6,7% соответственно) наблюдалось в обеих группах.

При изучении состояния костной системы был установлен ряд особенностей. Открытый малый родничок, расхождение сагитального шва более 0,5 см, краниотабес чаще наблюдались у новорожденных I группы.

Результаты исследования диагностических маркеров остеопении у преждевременно родившихся детей в динамике наблюдения представлены в табл. 1–2. Из таблиц видно, что в динамике неонатального периода у недоношенных детей, перенесших перинатальную асфиксию, уровень маркеров остеопении по сравнению с контрольной группой новорожденных разнохарактерный и подвержен различным изменениям.

В результате проведенных исследований установлено, что у новорожденных обеих групп наблюдения общий уровень кальция значительно отличался от показателей в контрольной группе. Самый низкий уровень кальция ( $1,76 \pm 0,06$  ммоль/л) в неонатальном периоде наблюдался у морфофункционально незрелых детей, входящих в I группу (табл. 1).

Несмотря на проведенные лечебные мероприятия, у недоношенных детей обеих групп общий уровень кальция оставался низким в сравнении с контрольной группой до конца неонатального периода.

Фосфор, являющийся основным материалом в формировании костной ткани, подвержен разным изменениям (табл. 1). Уровень фосфора в сыворотке крови у детей обеих групп на 5–7 день жизни в сравнении с новорожденными из контрольной группы был на низком уровне ( $0,89 \pm 0,05$ ,  $0,96 \pm 0,12$  ммоль/л соответственно) и оставался низким до конца неонатального периода ( $1,53 \pm 0,08$ ;  $1,97 \pm 0,12$  ммоль/л).

Таким образом, гипокальциемия в плазме сопровождается гипофосфатемией. Но отмеченная достаточная кальциурия сопровождается относительным дефицитом фосфора, что, скорее всего, связано с низкой фильтрационной и реабсорбционной функцией почек недоношенных детей, гестационный возраст которых меньше 33 недель, тяжелым состоянием детей в связи с высотой прохода почки для фосфора, необеспеченностью необходимыми питательными веществами, низким уровнем абсорбции в кишечнике и усложнением регуляции данного обмена.

Нарушение обмена кальция и фосфора, играющих основную роль в формировании костной ткани — остеогенеза, привело к серьезным изменениям гормонов, регулирующих данный обмен. Низкий уровень данных микроэлементов в плазме до конца неонатального периода был зависим от концентрации ПТГ. У всех недоношенных

детей обнаружена высокая концентрация ПТГ. Следует учесть, что, с одной стороны ПТГ, увеличивая в крови кальций и фосфор, приводит к реабсорбции костной ткани, а с другой — уменьшает уровень остеокальцина, участвующего в синтезе остеобластов. У недоношенных детей обеих групп для уменьшения резорбции костной ткани уровень кальцитонина, участвующего в процессе остеосинтеза, остается высоким до конца неонатального периода. Высокий уровень данного показателя у детей с экстремально низкой массой тела был связан с ремоделированием костной ткани.

Остеокальцин (ОК), в качестве маркера формирования костной ткани, был значительно низким у недоношенных детей, принадлежавших к обеим группам и явно ( $p < 0,01$ ) отличался от контрольной группы. При определении количества ОК установлен высокий его уровень у доношенных и низкий — у недоношенных детей, гестационный возраст которых меньше 32 недель, что связано с внутриутробными причинами и морфофункциональной незрелостью. Следует отметить, что наличие концентрации ОК в сыворотке крови менее  $42 \text{ ng/ml}$  является прогностически неудовлетворительным и свидетельствует о дальнейшем развитии и формировании его костной системы ребенка.

Клинические исследования показали, что происходящие изменения в костной системе — малый родничок и оставшийся открытым сагитальный шов, гибкие края большого родничка — больше отмечались у детей с низкой концентрацией ОК. Таким образом, изменения маркеров остеогенеза зависят от структурных изменений в данной ткани. Показатели щелочной фосфатазы, изучаемые в качестве маркера травматических и диспластических изменений в костной ткани, были высокими до конца неонатального периода у недоношенных детей I и II групп и значительно отличалась от уровня у доношенных детей контрольной группы. Самый высокий уровень наблюдался у детей с экстремально низкой массой тела. Все это свидетельствует о подверженности костной ткани детей из данной группы более серьезным изменениям и низкому уровню процессов восстановления по причине нехватки кальция, фосфора.

В результате клинических наблюдений у недоношенных детей выявлены более частые дисплазии тазобедренного сустава, открытый малый родничок и сагитальный шов, различные переломы, краниотабес, кефалогематома и другая патология со стороны костной ткани.

Было установлено, что изменения в костной системе — малый родничок и оставшийся открытым сагитальный шов, гибкие края большого родничка — чаще наблюдались у детей с низкой концентрацией ОК. Наряду с этим была отмечена связь между окружностью головы ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,01$ ) и окружностью грудной клетки ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ). Одновременно была установлена корреляционная связь между концентрацией в сыворотке крови щелочной фосфатазы и ростом ребенка при рождении ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует об увеличении интенсивности процесса остеогенеза у недоношенных детей. Наряду с этим следует учесть, что ПТГ разнонаправленно действует на костное ремоделирование, увеличение резорбции костной ткани обеспечивает наибольшее поступление кальция в кровь.

В результате катамnestических исследований (до 6 мес.) были установлены факторы риска развития остеопении: масса тела ребенка ниже 1500 г, парентеральное питание в течение двух недель и больше, наличие гипофосфатемии, гипокальциемии до конца неонатального периода, умень-

шение уровня ОК, увеличение ЩФ до конца неонатального периода.

Таким образом, в результате исследования установлено, что у недоношенных детей наблюдается значительное нарушение обмена кальция и фосфора. Из клинических наблюдений стало известно, что повышение резорбции костной ткани и ослабление ее ремоделирования связаны с сопутствующими заболеваниями, развивающимися на фоне морфофункциональной незрелости у недоношенных детей. Длительное тяжелое состояние детей, парентеральное питание, низкий уровень процесса абсорбции из кишечника, низкий уровень функции фильтрации и реабсорбции почек, недостаточное получение необходимых питательных веществ из внешней среды приводят к развитию остеопении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А. Возрастные особенности изменений биохимических маркеров костного ремоделирования у детей / А. А. Баранов, Л. А. Щеплягина, М. И. Баканов // Рос. педиатр. журн. — 2002. — № 3. — С. 7—12.
2. Крутикова Н. Ю. Особенности костного метаболизма новорожденных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Ю. Крутикова. — Смоленск, 2005. — 24 с.
3. Лебедева Е. А. Состояние костного метаболизма и минерального обмена в зависимости от факторов риска : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Лебедева. — М., 2008. — 26 с.
4. Софронова Л. Н. Остеопения недоношенных. Истоки здоровья и болезней недоношенных детей : метод. пособ. / Л. Н. Софронова. — 2010. 34 с.
5. Крохина К. Н. Особенности формирования костной ткани у новорожденных детей / К. Н. Крохина, И. Е. Смирнов, И. А. Беляева // Рос. педиатр. журн. — 2010. — № 5. — С. 36—41.
6. Крутикова Н. Ю. Особенности костного метаболизма новорожденных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Н. Ю. Крутикова. — Смоленск, 2005. — 24 с.
7. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция : пособ. для врачей / Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю. [и др.]. — М., 2005.
8. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic / Bowden S. A., Robinson R. F., Carr R. [et al.] // Pediatrics. — 2008. — Vol. 121, N. 6. — P. 1585—1590.
9. Harrison C. M. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice / C. M. Harrison, K. Johnson, E. McKechnie // Acta Paediatr. — 2008. — Vol. 97 (4). — P. 407—13.

### Рання діагностика остеопенії у новонароджених, що перенесли перинатальну асфіксію, та фактори ризику її розвитку

**А.С. Гаджієва, С.Ш. Гасанов**

Науково-дослідний інститут педіатрії ім. К. Фараджової, м. Баку, Азербайджан

**Мета:** рання діагностика остеопенії у передчасно народжених дітей, що перенесли асфіксію, і виявлення факторів ризику її розвитку.

**Пацієнти і методи.** Під спостереженням знаходились 68 передчасно народжених дітей, що перенесли асфіксію, та 20 дітей, народжених у термін від нормальної вагітності і пологів (група контролю). Важкість стану дітей оцінювалася за шкалою NEOMOD. Обстеження проводились на 5–7 і 24–28 день життя дитини. У першу групу ввійшли 37 дітей гестаційного віку 28–33 тижнів, у другу — 31 дитина гестаційного віку 34–37 тижнів. Досліджувались концентрації паратиреоїдного гормону (ПТГ), кальцитоніну (КТ), остеокальцину (ОК), лужної фосфатази (ЛФ) у плазмі крові на 5–7 і 24–28 днів життя методом імуноферментного аналізу. Рівні загального кальцію, фосфору у плазмі крові та у сечі досліджувалися на другому тижні (через 14 днів) біохімічним методом.

**Результати.** Встановлено, що, з одного боку, ПТГ, збільшуючи вміст у крові кальцію і фосфору, призводить до реабсорбції кістковою тканиною, а з іншого — зменшує рівень ОК, що бере участь у синтезі остеобластів. У всіх недоношених дітей з пошкодженням центральної нервової системи спостерігалось підвищення рівня кальцитоніну на тлі гіпокальцемії і гіпофосфотемії до кінця неонатального періоду.

**Висновки.** Враховуючи низький рівень ОК і високий рівень ЛФ до кінця неонатального періоду, їх можна вважати ранніми діагностичними маркерами розвитку остеопенії.

**Ключові слова:** передчасно народжені діти, центральна нервова система, перинатальна асфіксія, остеопенія.

### Early diagnosis of osteopenia in newborns having perinatal asphyxia and risk factors of its growth

**A.S. Hajiyeva, S. Sh. Gasanov**

Scientific-Research Pediatrics Institute named after K. Farajova, g. Baku, Azerbaijan

The purpose of the research is to determine an early diagnosis of osteopenia in children born prematurely having perinatal asphyxia and risk factors of its growth.

**Material and methods of research:** 68 children born prematurely and having perinatal asphyxia were belonged to the research. 20 children born in time were belonged to the control group. Seriousness of the children's condition was determined in early neonatal period according to NEOMOD scale.

Examinations were conducted in the 5<sup>th</sup>–7<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup>–28<sup>th</sup> days of the child life. Gestational age of the children fluctuated between 28–37 weeks. Children are divided into 2 groups depending on their gestational ages. 37 children having gestational age between 28–33 weeks were belonged to the 1st group and 31 children having gestational age between 34–37 weeks were belonged to the 2nd group.

Concentration of parathyroid hormone (PTH), calcitonin (CT), osteocalcin (OC), alkaline phosphatase (AP) in blood serum was conducted in 5<sup>th</sup>–7<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup>–28<sup>th</sup> days of the child life by using of solid-phase immunofluorescent analysis.

**Results of the research:** It was determined that, PTH, increase of the level of calcitonin and hypercalcemia, hypophosphatemia was observed in all children, who born prematurely and have CNS lesion until the end of neonatal period. Low level of osteocalcin and high level of AP may be considered as risk factor of the growth of osteopenia.

**Key words:** Child born prematurely, CNS, perinatal asphyxiation, osteopenia.

## Сведения об авторах:

**Гаджієва Аделя Сабир кызы,** (Gadjiyeva Adela Sabir kizi) - к.мед.н., старший научный сотрудник НИИ педиатрии им. Фараджовой, г. Баку; e-mail: doktor-Hajiyeva@box.az

**Гасанов Сафикан Шамиль оглы** (Gasanov Safikhon Shamil) - д.мед.н., проф., завкафедры неонатологии Азербайджанского медицинского университета; e-mail: Sefikan-Hesenov@hotmail.com

Статья поступила в редакцию 18.06.2014 г.



УДК 616-022.7:578/579]-053.2-085.036.8

**С.А. Крамарев<sup>1</sup>, А.И. Гриневич<sup>2</sup>, О.Б. Тонковид<sup>3</sup>, О.В. Выговская<sup>1</sup>**  
**Мета-анализ результатов клинических исследований**  
**эффективности флавоноидов при вирусных**  
**и вирусно-бактериальных заболеваниях у детей**

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Госинформнауки Украины, г. Киев

<sup>3</sup>НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

**Резюме.** В работе приведены данные мета-анализа клинических исследований влияния флавоноидов на эффективность снижения лихорадки и интоксикационного синдрома при вирусных и вирусно-бактериальных заболеваниях у детей. Проведенный мета-анализ с участием 2699 детей подтверждает эффективность и безопасность применения препаратов, которые содержат флавоноиды — протекфлазид, иммунофлазид, флавозид (НПК «Экофарм», Украина), и доказывает противорецидивную активность указанных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** протекфлазид, иммунофлазид, флавозид, мета-анализ, вирусное заболевание, дети, интоксикационный синдром, лихорадка.

**Введение**

Вирусные и вирусно-бактериальные заболевания — наиболее широко распространенная и самая актуальная патология детского возраста, которая занимает ведущее место в структуре детской патологии. Заболевания характеризуются полиорганным тропизмом, вызывают поражение практически всех органов и систем организма ребенка: органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, нервной системы и др. При этом, у детей, по сравнению со взрослыми, отмечается более тяжелое течение заболеваний, с частым развитием серьезных осложнений и хронизацией патологии.

Лечение вирусных и вирусно-бактериальных заболеваний должно быть комбинированным, этиопатогенетическим, способствовать профилактике рецидивов

и осложнений, быть эффективным, безопасным и учитывать особенности детского организма.

К лекарственным средствам, обладающим комбинированными свойствами и имеющим одновременно противовирусную и иммунокорректирующую активность, доказанную эффективность и безопасность, относятся препараты, которые содержат флавоноиды диких злаков щучки дернистой (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) и вейника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.): протекфлазид, иммунофлазид и флавозид (НПК «Экофарм», Киев, Украина).

Доклинические и клинические исследования, проведенные в различных научно-исследовательских институтах и клиниках, доказали наличие у препаратов, содержащих флавоноиды, прямого противовирусного, иммунотропного, апоптозмодулирующего и антиоксидантного

Таблица 1

**Идентификатор публикаций, нозология, количество включенных в мета-анализ детей согласно результатам исследований**

№	Идентификатор	Нозология	Количество детей
1	Т.А. Крючко, 2002	Нейроинфекция	20
2	И.А. Шаповалова, 2003	Ангина	220
3	Т.А. Никифорова, 2004	Эпштейн-Барр вирусная инфекция	26
4	А.И. Глей, 2005	Инфекционный мононуклеоз	27
5	Е.В. Усачова, 2005	Инфекционный мононуклеоз	38
6	Е.Е. Чернышева, 2005	Герпесвирусная инфекция	199
7	С.В. Герасимов, 2006	Герпетический гингивостоматит	38
8	Т.А. Крючко, 2006	Герпесвирусная инфекция	62
9	С.В. Герасимов, 2007	Герпетический гингивостоматит	36
10	Е.И. Юлиш, 2007	Рецидивирующий обструктивный бронхит	105
11	Ю.П. Харченко, 2007	Инфекционный мононуклеоз	60
12	С.А. Крамарев, 2007	Герпесвирусная инфекция	80
13	С.А. Крамарев, 2008	Эпштейн-Барр вирусная инфекция	35
14	Т.А. Крючко, 2008	Герпесвирусная инфекция	58
15	С.А. Крамарев, 2008	Эпштейн-Барр вирусная инфекция	35
16	М.П. Прохорова, 2008	ОРВИ	35
17	Е.И. Юлиш, 2008	Герпесвирусная инфекция	350
18	А.П. Волосовец, 2008	ОРВИ	35
19	Е.И. Юлиш, 2009	ОРВИ	80
20	П.И. Сичненко, 2009	ОРВИ	120
21	С.С. Турлибеков, 2011	Цитомегаловирусная инфекция	48
22	Ф.М. Шамсиев, 2011	Острая пневмония	169
23	Е.И. Юлиш, 2011	Герпесвирусная инфекция	130
24	С.А. Крамарев, 2011	Эпштейн-Барр вирусная инфекция	60
25	Е.И. Юлиш, 2011	Герпесвирусная инфекция	130
26	А.А. Зализюк, 2011	Негоспитальная пневмония	120
27	С.А. Крамарев, 2012	Герпесвирусная инфекция	80
28	Н.И. Токарчук, 2012	ОРВИ и грипп	50
29	Е.И. Юлиш, 2013	Герпесвирусная инфекция	140
30	С.А. Крамарев, 2014	Инфекционный мононуклеоз	243
	Всего		2 699

действий. Такая фармакодинамика препаратов обуславливает целесообразность их назначения для лечения острых, латентных и хронических форм вирусных и вирусно-бактериальных инфекций.

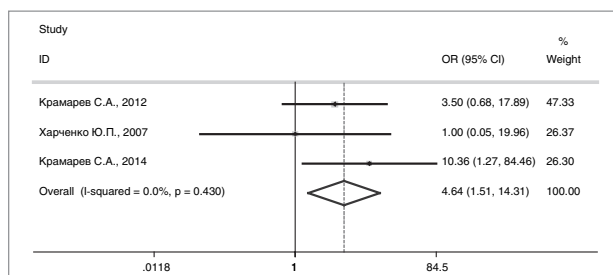
**Цель** работы: для подтверждения эффективности снижения флавоноидами интоксикационного синдрома и лихорадки при вирусных и вирусно-бактериальных заболеваниях у детей и формирования доказательной базы, провести мета-анализ клинических исследований и отдаленных результатов применения протектазида, иммунофлазида и флавозида по следующим параметрам: дети без ограничений по возрасту, инфекционные заболевания вирусной и вирусно-бактериальной этиологии, наличие интоксикационного синдрома и лихорадки.

### Материал и методы исследования

В мета-анализ было включено 30 клинических исследований с участием в общей сложности 2 699 детей в возрасте от 3-х дней до 18 лет, за период с 2002 года по 2014 год. Отобранные 30 публикаций результатов когортных клинических исследований соответствовали критериям поиска. При первичном отборе не все исследования соответствовали классическим требованиям мета-анализа в связи с отсутствием группы сравнения, часть исследований была представлена как когортные исследования без группы сравнения. В связи с этим для оценки эффективности препаратов, содержащих флавоноиды, у детей с лихорадкой и интоксикационным синдромом в мета-анализ были включены только исследования с группой сравнения. На основании отобранных исследований составлен идентификатор публикаций, который включает основного автора, год публикации, нозологию, количество детей, принимавших флавоноиды (табл. 1). Базируясь на оценках эффективности влияния флавоноидов на температуру тела и интоксикационный синдром у детей при вирусных и вирусно-бактериальных заболеваниях, полученных в отдельных исследованиях, нами проведено обобщение и количественную оценку клинических эффектов в виде мета-анализа с оценкой статистической значимости результатов. Для статистического анализа использована лицензионная версия статистического пакета Stat 12.

### Результаты исследований и их обсуждение

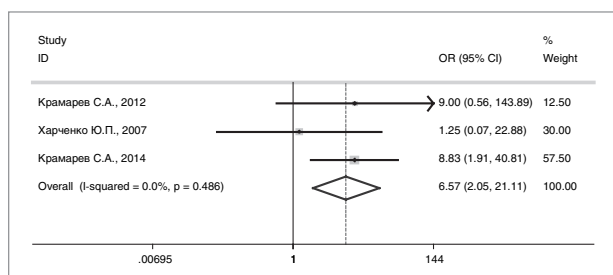
Для оценки частоты нормализации температуры тела в течение периода наблюдения отобрано пять исследований, которые соответствовали критериям анализа. Эти исследования включали детей со следующими видами патологии: Эпштейн–Барр вирусная инфекция (ЭБВ-инфекция), инфекционный мононуклеоз и герпесвирусная инфекция. Учитывая разные нозологии и тяжесть заболевания, важным аспектом являлась нормализация температуры тела на контрольных точках наблюдения. В исследованиях зарегистрировано постепенное снижение лихорадки без существенного изменения направленности динамики. Статистически значимые различия по нормализации лихорадки на контрольных точках наблюдения между основной и контрольной группой выявлены не во всех исследованиях. В исследовании Т.А. Никифоровой и соавт., 2004 г. показана тенденция к более высокой частоте нормализации температуры на фоне приема флавоноидов против контрольной группы — отношение шансов  $OR=3,5$  (95%CI: 0,7–17,8),  $p=0,126$  [14]. В исследовании С.А. Крамарева и соавт., проведенном в 2012 г., при герпесвирусной инфекции результаты в группах сопоставимы:  $OR=1$  [10]. В исследовании С.А. Крамарева и соавт., проведенном в 2014 г., при инфекционном мононуклеозе выявлены



**Рис.1.** Мета-анализ вероятности устранения лихорадки на этапе завершения исследования или контрольных точках наблюдения (оценка отношения шансов у детей с вирусными заболеваниями)

статистически значимые различия и более благоприятные результаты в основной группе:  $OR=10,4$  (95%CI: 1,2–84,4),  $p=0,012$  [8]. Оценка гетерогенности модели:  $I^2=0,0\%$ ,  $p=0,430$ , что свидетельствует о гомогенности эффектов увеличения частоты устранения лихорадки по разным исследованиям. Интегральная оценка отношения шансов свидетельствует о статистически значимом повышении вероятности нормализации температуры у детей на фоне приема препаратов флавоноидов в 4,64 раза по сравнению с контрольной группой базовой терапии:  $OR=4,64$  (95% CI: 1,5–14,3). Полученные гетерогенные результаты свидетельствуют о чувствительности частоты нормализации температуры тела к параметрам тяжести и нозологии заболевания, но не выявлена зависимость от дозировки и лекарственной формы препарата (рис. 1).

По результатам экспертной оценки первичных результатов исследований по критерию частоты выявления синдрома интоксикации на контрольных точках наблюдения было отобрано пять исследований: два когортных и три сравнительных. В мета-анализ включены только сравнительные исследования, которые свидетельствуют о существенном повышении вероятности купирования синдрома интоксикации у детей при приеме исследуемых препаратов по сравнению с контрольной группой: С.А. Крамарев и соавт., 2012 г. —  $OR=9,0$  (95%CI: 0,6–143,9),  $p>0,05$  [10]; С.А. Крамарев и соавт., 2014 г. —  $OR=8,8$  (95%CI: 1,9–40,8),  $p<0,01$  [8]; Ю.П. Харченко и соавт., 2007 г. —  $OR=1,25$  (95%CI: 0,1–22,9),  $p>0,05$  [25]. Интегральная оценка свидетельствует о существенном повышении (отношение шансов  $OR=6,6$  (95%CI: 2,0–21,1),  $p<0,01$ ) эффективности терапии, что проявляется в купировании синдрома интоксикации у детей при приеме флавоноидов. Оценка гетерогенности модели:  $I^2=0,0\%$ ,  $p=0,486$ , что свидетельствует о гомогенности эффектов повышения частоты устранения синдрома интоксикации по разным исследованиям (рис. 2). Когортные клинические исследования без группы сравнения подтверждают эффектив-



**Рис. 2.** Мета-анализ вероятности устранения синдрома интоксикации (оценка отношения шансов OR) у детей с вирусными заболеваниями

ность флавоноидов по устранению синдрома интоксикации у детей: С.А. Крамарев и соавт., 2008 г. отмечают, что нормализация за 14 дней зарегистрирована у 55,0% больных с хронической ЭБВ-инфекцией [11]; С.А. Крамарев и соавт., 2014 г. — нормализация на 14 день выявлена у 73,3% больных инфекционным мононуклеозом [8]. Т.А. Крючко и соавт., 2006 г. зарегистрировали улучшение общего состояния более чем у трети больных за счет уменьшения симптомов интоксикации уже на пятые сутки лечения флавоноидами [12]. П.И. Сичненко и соавт., 2009 г. выявили на фоне проводимого лечения флавоноидами уменьшение интоксикации у 90% больных детей уже на 2–3 день лечения [21]. В исследовании А.А. Зализюк, 2011 г. [7] в группе детей, получавших флавоноиды, имело место сокращение интоксикационного синдрома (6,67±0,32 суток, против 10,7±0,8 суток в группе сравнения,  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Существенно чаще встречается информация по сравнительному анализу длительности лихорадки и интоксикационного синдрома у детей на фоне приема исследуемых препаратов. Мета-анализ длительности лихорадки включал 10 исследований по следующим нозологиям: грипп, ОРВИ, ангина, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная и герпесвирусная инфекции. Во всех представленных ниже исследованиях отмечалось сокращение длительности лихорадки на фоне приема препаратов флавоноидов по сравнению с контрольной группой (базовая терапия). Среднее время сокращения длительности лихорадки составило 3,1 дня со значительными колебаниями по отдельным исследованиям: С.А. Крамарев и соавт., 2012 г. —  $\Delta = -1,4$  дня [10], С.В. Герасимов и соавт., 2006 г. —  $\Delta = -5$  дней [6]; С.С. Турлибеков, 2011 г. —  $\Delta = -2,5$  дня [24]; С.В. Герасимов, 2007 г. —  $\Delta = -2$  дня [2]; Ю.П. Харченко и соавт., 2007 г. —  $\Delta = -5$  дней [25]; Е.И. Юлиш, 2008 г. —  $\Delta = -1,29$  дня [19]; Е.И. Юлиш и соавт., 2009 г. —  $\Delta = -6,4$  дня [15]; Н.И. Токарчук и соавт., 2012 г. —  $\Delta = -4,6$  дня [23]; И.А. Шаповалова, 2002 г. —  $\Delta = -1,3$  дня [27]; С.А. Крамарев и соавт., 2014 г. —  $\Delta = -1,4$  дня [8]. Оценка гетерогенности модели:  $I^2 = 93,5\%$ ,  $p = 0,0001$ , что свидетельствует о гетерогенности эффектов сокращения длительности лихорадки по разным исследованиям.

Показатель «размер эффекта» (effect size) послужил основой анализа изменения количественных показателей и их сравнительной оценки. В литературе этот показатель встречается под названием «стандартизированная разность средних» (SMD). Стандартизированная разность средних используется в качестве результативной статистики в мета-анализе, когда исследования оценивают результат, но измерения представлены в различных еди-

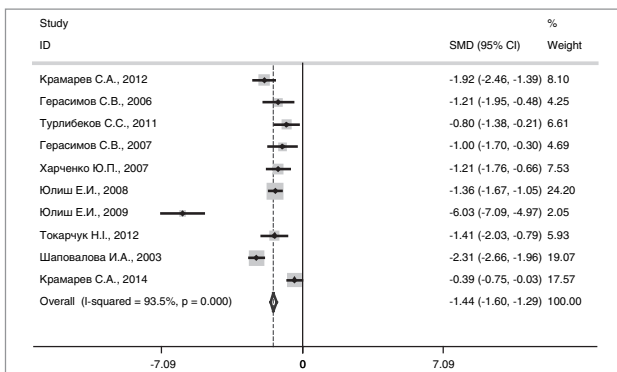
ницах или имеют различный абсолютный размер динамики и варибельности показателей. В таком случае необходимо стандартизировать результаты исследований в едином масштабе, прежде чем они могут быть объединены. Стандартизированная средняя разность отражает величину эффекта, полученную в результате вмешательства (приема препарата) в каждом исследовании с учетом варибельности результатов при сравнении с контрольной группой, — т.е. оценку более значимого сокращения длительности лихорадки в основной группе (рис. 3).

Интегральный размер стандартизированной разности по длительности лихорадки составляет  $SMD = -1,4$  (95%CI:  $-1,6 - -1,3$ ),  $p < 0,001$ . Согласно Кокрановских рекомендаций (Paul D Ellis / The Essential Guide to EFFECT SIZES, — UK, Cambridge, 2010. — P. 41), если абсолютная величина стандартизированной разности (величина эффекта) превышает 0,8, мы можем говорить о выраженном эффекте — существенном превышении эффективности в основной группе по сокращению длительности лихорадки по сравнению с контрольной группой. Значительная неоднородность результатов (коэффициент гетерогенности  $I^2 = 93,5\%$ ) может быть обусловлена различными параметрами исследований (тяжестью патологического процесса, различными диагнозами и т.д., рис.3).

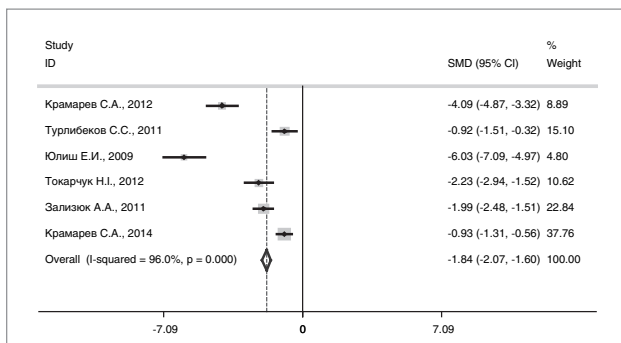
Кроме длительности лихорадки важное клиническое значение имеет длительность интоксикационного синдрома. По данному параметру отобрано шесть когортных сравнительных клинических исследований, которые включали следующие нозологии: грипп, ОРВИ, негоспитальная пневмония, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная и герпесвирусная инфекция. Среднее время сокращения длительности синдрома интоксикации по сравнению с контрольной группой составляет 3,1 дня со значительными колебаниями по отдельным исследованиям: в исследовании С.А. Крамарева и соавт., 2012 г. —  $\Delta = -3,3$  дня [10], Е.И. Юлиша и соавт., 2009 г. —  $\Delta = -6,4$  дня [15]. Оценка гетерогенности модели:  $I^2 = 96,0\%$ ,  $p = 0,0001$ , что свидетельствует о гетерогенности эффектов сокращения длительности интоксикационного синдрома по разным исследованиям.

Стандартизированная величина эффекта сокращения длительности синдрома интоксикации в основной группе на фоне приема испытуемых препаратов составляет  $SMD = -1,84$  (95%CI:  $-2,1 - -1,6$ ),  $p = 0,0001$ . По всем представленным исследованиям величина более выраженного эффекта снижения длительности синдрома интоксикации в основной группе является статистически значимой ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Лабораторными критериями проявления лихорадки и интоксикации является изменение показателей гемо-

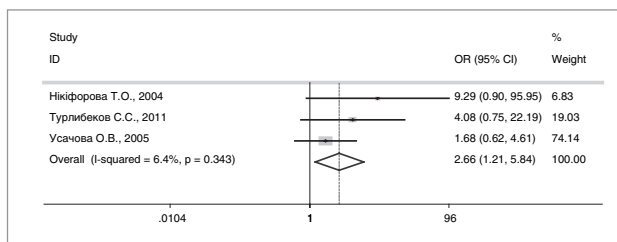


**Рис.3.** Мета-анализ длительности лихорадки у детей основной группы (протекфлазид, иммунофлазид, флавозид) по сравнению с контрольной группой (стандартизированная средняя разность детей с вирусными и вирусно-бактериальными заболеваниями)



**Рис. 4.** Мета-анализ длительности синдрома интоксикации у детей основной группы (протекфлазид, иммунофлазид, флавозид) по сравнению с контрольной группой (стандартизированная средняя разность детей с вирусными и вирусно-бактериальными заболеваниями)





**Рис. 5** Мета-анализ частоты нормализации количества лейкоцитов и лимфоцитов (оценка отношения шансов OR) у детей с герпесвирусными инфекциями

граммы — лейкоцитоз и лимфопения. Нормализация этих показателей может служить оценкой преобладающей эффективности флавоноидов. Проведенный предварительный анализ позволил выделить три исследования, в которых можно сопоставить частоту нормализации уровня лейкоцитов и лимфоцитов при инфекционном мононуклеозе (Е.В. Усачова и соавт., 2005 г. [4]), цитомегаловирусной инфекции (С.С. Турлибеков, 2011 г. [24]) и ЭБВ-инфекции (Т.А. Никифорова и соавт., 2004 г. [14]). На конец исследования в основной группе наблюдался высокий уровень нормализации указанных показателей: Т.А. Никифорова и соавт., 2004 г. — 92,9% больных [14], С.С. Турлибеков, 2011 г. — 91,3% [24], Е.В. Усачова и соавт., 2005 г. — 88,2% [4]. В группе сравнения восстановление нормального уровня лейкоцитов и лимфоцитов регистрировалось существенно реже (58,3%, 72,0%, 52,4% соответственно). Оценка гетерогенности модели:  $I^2=6,40\%$ ,  $p=0,343$ , что свидетельствует о гомогенности эффектов повышения частоты нормализации уровня лейкоцитов и лимфоцитов по разным исследованиям (рис. 5).

Полученные результаты свидетельствуют о существенном повышении эффективности лечения при включении в схему терапии флавоноидов, что на момент завершения исследования проявляется в повышении вероятности нормализации уровней лейкоцитов и лимфоцитов в основной группе в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой (отношение шансов  $OR=2,66$  (95%CI: 1,2–5,8),  $p=0,015$ ) (рис. 5).

При включении флавоноидов в схему терапии вирусных и вирусно-бактериальных заболеваний большое значение имеет не только повышение непосредственной клинической эффективности лечения. Актуальным аспектом являются отдаленные результаты лечения и частота рецидивов. Для оценки частоты рецидивов необходим длительный период наблюдения, который чаще встречается при когортных клинических исследованиях без группы сравнения. Проведенный анализ отдаленных результатов лечения в целом подтверждает преобладание эффективности схем лечения с включением флавоноидов (протефлазид, иммунофлазид, флавозид). В исследовании А.И. Глея, 2005 г. ( $n=27$ ) отмечается отсутствие рецидивов в период наблюдения на протяжении полугода [3]. В исследовании Е.Е. Чернышевой, 2005 г. ( $n=199$ ) купирование острых явлений инфекции отмечено у 67% детей, рецидивирующее течение хронической герпесвирусной инфекции переведено в латентное у 64% детей [26]. У всех наблюдаемых детей в 2,5 раза уменьшилось количество и длительность повторных респираторных заболеваний, а также частота их осложнений [26]. Е.И. Юлиш и соавт., 2007 г. ( $n=199$ ) отметили, что на фоне применения препаратов флавоноидов у детей с герпесвирусной инфекцией явления интоксикации обычно исчезали на первые и вторые сутки от начала лечения [17]. У детей с респираторным хламидиозом и микоплазмозом признаки интоксика-

ции исчезали преимущественно на вторые сутки от начала лечения, в течение шести месяцев показано полное отсутствие рецидивов обструктивного бронхита у половины детей из группы с активным течением инфекции и у 2/3 пациентов второй группы с латентным течением. Флавоноиды в комплексном лечении детей способствуют устранению острых признаков инфекции у 67% детей и переводу рецидивирующего течения заболевания в латентное у 64% больных [17]. Т.А. Крючко и соавт., 2008 г. ( $n=58$ ) рекомендуют применение флавоноидов в качестве противорецидивного лечения герпесвирусной инфекции, результаты наблюдения демонстрируют, что у 17% больных не было зарегистрировано рецидивов заболеваний, у 27,8% больных не было рецидивов на протяжении первого года и отмечались 1–2 рецидива на протяжении второго года, у 41,4% больных отмечался один рецидив в год [13]. В исследовании С.А. Крамарева, 2008 г. ( $n=35$ ) отмечалось достоверное уменьшение следующих клинических симптомов: интоксикации, нарушения функции ЦНС, аппетита, лихорадки, поражений носоглотки ( $p<0,05$ ) через три месяца от начала лечения [1]. Данные А.П. Волосовца, 2007 г. ( $n=35$ ) свидетельствуют о высокой эффективности лечения у 30 (85,7%) больных и умеренной эффективности у 5 (14,3%) больных с герпесвирусной инфекцией [20]. Е.И. Юлиш и соавт., 2011, 2013 гг. ( $n=243$ ) через три месяца терапии у инфицированных герпесвирусами часто и длительно болеющих детей (ЧДБД) отмечали достоверное (почти в 1,5 раза) снижение заболеваемости ОРВИ в течение года и в 1,4 раза уменьшение частоты осложнений, наблюдение (до 12 месяцев) ЧДБД, получавших флавоноиды, показало снижение частоты ОРВИ почти в три раза, сокращение длительности эпизода заболевания — в 1,5 раза, частоты осложнений — на 35% наряду с нормализацией показателей иммунитета [28,29]. В исследовании С.А. Крамарева и соавт., 2014 г. у детей уменьшились количество и длительность повторных респираторных заболеваний, а также частота их осложнений после лечения флавоноидами [8].

Побочных явлений при применении исследуемых препаратов в описанных исследованиях не зарегистрировано. Также при клиническом применении препаратов не наблюдалось явлений, требующих снижения дозировки флавоноидов.

## Выводы

1. Проведенный мета-анализ 30 клинических исследований с участием 2699 детей с вирусными, вирусно-бактериальными заболеваниями с наличием гипертермического и интоксикационного синдромов свидетельствует об эффективности и безопасности применения флавоноидов (протефлазид, иммунофлазид, флавозид) у детей.
2. Сравнительный анализ подтвердил преобладающую эффективность применения указанных лекарственных средств по всем исследуемым характеристикам — купированию лихорадки, интоксикационного синдрома, нормализации уровней лейкоцитов и лимфоцитов, снижению частоты рецидивов.
3. Побочные явления не обнаружены.
4. Не выявлено симптомов повышения температуры тела на фоне применения препаратов, содержащих флавоноиды.
5. Не отмечалось температурных реакций, требующих коррективы дозировки препаратов.
6. Не зарегистрированы клинически значимые отклонения лабораторных показателей на фоне применения схем терапии с исследуемыми веществами.

# ІМУНОФЛАЗІД® сироп



Оригінальний  
лікарський засіб  
прямої противірусної дії,  
показаний до застосування  
від народження

## ДОВЕДЕНО:

- Пряма противірусна дія
- Імуномодулююча дія, без розвитку рефрактерності клітин імунної системи
- Антиоксидантна та апоптозmodулююча активність
- Не містить у своєму складі цукру, барвників та ароматизаторів

Поліфармакологічна дія препарату дає можливість надавати хворому етіопатогенетичну допомогу на усіх стадіях хвороби і попереджати розвиток ускладнень



[www.immunoflazid.com.ua](http://www.immunoflazid.com.ua)

### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ІМУНОФЛАЗІД® сироп

**Склад лікарського засобу.** Діючі речовини: 100 мл сиропу містять Протефлазид® – рідкий екстракт (1:1), одержаний із суміші трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa L.*) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios L.*), який містить не менше 0,32 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин та не менше 0,3 мг суми карбонових кислот у перерахунку на яблучну кислоту;

допоміжні речовини: пропіленгліколь, етанол 96%, сорбіт (Е 420), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), натрію сульфід (Е 221), вода очищена.

Код АТС. L03A X. Код АТС. J05A X.

**Спосіб застосування та дози.** Сироп слід дозувати за допомогою дозуючої ємності та приймати за 20-30 хвилин до їди. Для лікування грипу та ГРВІ (при неускладненому перебігу захворювання) сироп застосовують протягом 5 днів. Для профілактики грипу та ГРВІ сироп застосовують протягом від 1 до 4 тижнів в дозі, яка складає половину лікувальної дози. Під час епідемії пандемічних штамів термін застосування сиропу в профілактичній дозі можна продовжити до 6 тижнів.

**Показання для застосування.** Профілактика та лікування ГРВІ; профілактика та лікування грипу, у тому числі пандемічних штамів; у складі комплексної терапії бактеріальних ускладнень грипу та інших ГРВІ.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Аутоімунні захворювання. Побічні ефекти. Поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея (при наявності даних симптомів необхідно приймати препарат через 1,5-2 години після їжі). Можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом. У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту). Алергічні реакції розвиваються рідко, головним чином у вигляді еритематозних висипань. У поодиноких випадках можливий головний біль. Ці явища зникали після корекції дози та режиму прийому препарату.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Використання препарату «Флавозид» у комплексному лікуванні хронічної активної Епштейна—Барр вірусної інфекції у дітей / С. О. Крамарев, О.В. Виговська, Л.О. Палатна [та ін.] // Совр. педиатрия. — 2008. — Т. 20, № 3. — С. 111—114.
2. Герасимов С. В. Етіотропне лікування Флавозидом гострого герпетичного гінгівостоматиту у немовлят і дітей раннього віку / С. В. Герасимов // Перинатол. и педиатрия. — 2007. — Т. 30, № 2. — С. 75—78.
3. Глей А. І. Протефлазид у лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна—Барр / А. І. Глей // Суч. інфекції. — 2005. — № 3/4. — С. 121—124.
4. Досвід використання препарату Протефлазид при інфекційному мононуклеозі у дітей / О. В. Усачова, О. М. Фірюліна, О. В. Анкіна, О. В. Самойленко // Репродуктивное здоровье женщины. — 2005. — № 4. — С. 192—194.
5. Ефективність препарату Флавозид у дітей з ГРВІ, ускладненою бронхообструктивним синдромом / М. П. Прохорова, О. П. Воловинець, С. П. Кривоустов, Н. Г. Бичкова // Эксперимент. і клін. медицина. — 2008. — № 4. — С. 129.
6. Ефективність Протефлазиду при первинному герпетичному гінгівостоматиту у дітей раннього віку / С. В. Герасимов, В. Н. Чирун, Н. В. Вітковська [та ін.] // Репродуктивное здоровье женщины. — 2006 — Т. 26. — № 2. — С. 142—144.
7. Зализюк А. А. Особливості сучасного перебігу негоспітальних пневмоній та їх лікування у дітей раннього віку: автореф. дис. ... спец. 14.01.10 «Педіатрія» / А. А. Зализюк. — Х., 2011. — 20 с.
8. Крамарев С. А. Лечение инфекционного мононуклеоза у детей / С. А. Крамарев // Совр. педиатрия. — 2014. — Т. 59, № 3. — С. 1—8.
9. Крамарев С. А. Опыт использования препарата Флавозид при Эпштейна—Барр вирусной инфекцией у детей / С. А. Крамарев, О. В. Выговская // Совр. педиатрия. — 2011. — Т. 39, № 5. — С. 1—6.
10. Крамарев С. А. Отчет о проведении клинического исследования эффективности и переносимости препарата Флавозид у детей с герпесвирусными инфекциями / С. А. Крамарев, О. В. Выговская // Клін. імунол. Алергол. Інфектол. — 2012. — Т. 53, № 4. — С. 1—8.
11. Крамарев С. О. Хронічні форми Епштейна—Барр вірусної інфекції у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування / С. О. Крамарев, О. В. Виговська // Совр. педиатрия. — 2008. — Т. 19, № 2. — С. 103—108.
12. Крючко Т. О. Актуальні питання лікування герпетичної інфекції у дітей / Т. О. Крючко, Ю. М. Кінаш // Перинатол. и педиатрия. — 2006. — Т. 27. — № 3. — С. 60—63.
13. Крючко Т. О. До питань профілактики поствірусного синдрому втомлюваності у дітей з герпетично інфекцією / Т. О. Крючко, Ю. М. Кінаш // Перинатол. и педиатрия. — 2008. — Т. 33, № 1. — С. 111—115.
14. Нікіфорова Т. О. Клініко-імунологічна ефективність Протефлазиду у хворих на Епштейна—Барр-вірусну інфекцію / Т. О. Нікіфорова, В. Ф. Пюрик, О. Б. Дикий, Т. З. Кобрин // Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. — Тернопіль, 2004. — С. 158.
15. Новые подходы к профилактике и терапии острых респираторных инфекций у детей раннего возраста, проживающих в домах ребенка / Е. И. Юлиш, И. В. Балычевцева, С. Г. Гадецкая [та ін.] // Совр. педиатрия. — 2009. — Т. 25, № 3. — С. 15—19.
16. Опыт применения Протефлазида в комплексной терапии нейроринфекции у детей / Т. А. Крючко, И. Н. Несина, Е. С. Кошлакова, Ю. А. Костейко // Иммунол. и алергол. — 2002. — № 3. — С. 60.
17. Особенности терапии рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего возраста, инфицированных внутриклеточными патогенами / Е. И. Юлиш, И. В. Балычевцева, С. Г. Гадецкая, С. И. Вакуленко // Совр. педиатрия. — 2007. — Т. 16, № 3. — С. 175—178.
18. Оценка эффективности и переносимости препарата «Флавозид» у детей с острой респираторной вирусной инфекцией с развитием обструктивного синдрома : отчет. — К., 2008. — 25 с.
19. Оценка эффективности и переносимости препарата Флавозид у детей с герпесвирусными инфекциями : отчет. — К., 2008. — 76 с.
20. Оцінка ефективності і переносимості препарату Флавозид у дітей з герпесвірусними інфекціями : звіт. — К., 2007. — 50 с.
21. Січенко П. І. Застосування Імунофлазиду в лікуванні ГРВІ у дітей раннього віку / П. І. Січенко, Н. П. Куропятник // Актуальні питання клін. медицини. — Суми : СумДУ, 2009. — С. 88.
22. Состояние иммунного статуса и эффективность Протефлазида в комплексной терапии детей с бронхолегочной патологией, ассоциированной с TORCH-инфекцией / Ф. М. Шамсиев, Н. Х. Мирсалихова, К. И. Алимова, Д. П. Таджиханова // Совр. педиатрия. — 2011. — Т. 36, № 2. — С. 39—41.
23. Токарчук Н. І. Використання Імунофлазиду для профілактики та лікування грипу і ГРВІ у дітей під час сезонного підвищення захворюваності. / Н. І. Токарчук, Л. С. Старинець // Совр. педиатрия. — 2012. — Т. 41, № 1. — С. 123—127.
24. Турлибеков С. С. Протефлазид в комплексной терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции / С. С. Турлибеков // Валеология. Астана. — 2011. — № 2. — С. 164—166.
25. Харченко Ю. П. Застосування препарату Флавозид при інфекційному мононуклеозі у дітей / Ю. П. Харченко, Г. А. Шаповалова // Совр. педиатрия. — 2007. — Т. 17, № 4. — С. 115—118.
26. Чернышева О. Е. Лечение и реабилитация детей с различным течением герпесвирусной инфекции / О. Е. Чернышева // Внутриклеточные инфекции и состояние здоровья детей в XXI веке : материалы науч.—практ. конф. — Донецк, 2005. — С. 9.
27. Шаповалова А.И. Применение Протефлазида в комплексной терапии и иммунореабилитации подростков с ангинами смешанной вирусно-бактериальной этиологии / И. А. Шаповалова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. пр. — Вип. 5 (44). — К.; Луганськ; Х., 2002. — С. 106—113.
28. Юлиш Е. И. Длительный субфебрилитет у детей. возможные причины и подходы к терапии / Е. И. Юлиш, О. Е. Чернышева // Совр. педиатрия. — 2011. — Т. 35. — № 1. — С. 67—72.
29. Юлиш Е. И. Персистирующие герпесвирусные и их роль в заболеваемости детей из группы часто и длительно болеющих / Е. И. Юлиш, С. Я. Ярошенко // Здоровье ребенка. — 2013. — Т. 50, № 7. — С. 145—150.

**Мета-аналіз результатів клінічних досліджень ефективності флавоноїдів при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях у дітей**

**С.О. Крамарьов<sup>1</sup>, О.Й. Гриневич<sup>2</sup>, О.Б. Тонковід<sup>3</sup>, О.В. Виговська<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Держінформнауки України, м. Київ

<sup>3</sup>НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

**Резюме.** У роботі наведені дані мета-аналізу клінічних досліджень впливу флавоноїдів на ефективність зниження температури тіла та інтоксикаційного синдрому при вірусних і вірусно-бактеріальних захворюваннях у дітей. Проведений мета-аналіз за участю 2699 дітей підтверджує ефективність і безпечність застосування препаратів, які містять флавоноїди — протефлазид, імунофлазид, флавозид (НВК «Екофарм», Україна), та доводить протирецидивну активність вказаних лікарських засобів.

**Ключові слова:** протефлазид, імунофлазид, флавозид, мета-аналіз, вірусне захворювання, діти, інтоксикаційний синдром, лихоманка.



**Meta-analysis of clinical studies on the efficacy of flavonoids in viral and viral-bacterial diseases in children**

*S.A. Kramarev<sup>1</sup>, O.J. Grynevych<sup>2</sup>, O.B. Tonkovid<sup>3</sup>, O.V. Vygovskaya<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>National medical university named after A.A. Bogomoltsa,

<sup>2</sup>Gosinformnauki of Ukraine

<sup>3</sup>National medical academy of postgraduate education named after P.L. Shupyk, Kiev, Ukraine

**Summary.** In the work shows a meta-analysis of clinical studies of the effect of flavonoids on the effectiveness of reducing fever and intoxication syndrome during viral and viral-bacterial diseases in children. A meta-analysis involving 2,699 children, confirms the efficacy and safety of drugs that contain flavonoids: proteflazidum, immunoflazidum, flavozid (Ukraine) and proves an anti activity of these drugs.

**Key words:** proteflazidum, immunoflazidum, flavozid, meta-analysis, viral diseases, children, intoxication syndrome, fever.

**Сведения об авторах:**

**Крамарев Сергей Александрович** — д.мед.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 23. Телефон: 4837462; e-mail: sKramarev@yandex.ru.

**Грневич А.И.** — д.мед.н., Госинформнауки Украины. E-mail: grynalex@gmail.com.; тел. (067)-321-31-91.

**Тонковид О.Б.** — к.мед.н., НМАПО им. П.Л. Шупика. E-mail: tonk@ukr.net; тел. (044)-278-77-78.

**Выговская Оксана Валентиновна** — к.мед.н., ас. кафедры детских инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 23. Телефон: 4837484; e-mail: vigovska@online.ua.

Статья поступила в редакцию 3.09.2014 г.

**Вниманию врачей!  
План семинаров ГК «МедЭксперт» до конца 2014 года**

Октябрь				
01.10	Проблемные вопросы профилактики и лечения инфекционных и соматических заболеваний у детей (выездной цикл)	Врачи-педиатры, врачи общей практики — семейные врачи, иммунологи, детские инфекционисты, детские неврологи, неонатологи, терапевты, акушеры-гинекологи роддомов, сотрудники профильных кафедр ВУЗов и учреждений последипломного образования	Днепропетровская	г. Кривой Рог
02.10	Проблемные вопросы профилактики и лечения инфекционных и соматических заболеваний у детей (выездной цикл)	Врачи-педиатры, врачи общей практики — семейные врачи, иммунологи, детские инфекционисты, детские неврологи, неонатологи, терапевты, акушеры-гинекологи роддомов, сотрудники профильных кафедр ВУЗов и учреждений последипломного образования	Днепропетровская	г. Днепропетровск
03.10	Проблемные вопросы профилактики и лечения инфекционных и соматических заболеваний у детей (выездной цикл)	Врачи-педиатры, врачи общей практики — семейные врачи, иммунологи, детские инфекционисты, детские неврологи, неонатологи, терапевты, акушеры-гинекологи роддомов, сотрудники профильных кафедр ВУЗов и учреждений последипломного образования	Запорожская	г. Запорожье
16.10	Проблемные вопросы педиатрии в практической медицине (телемост)	Врачи-педиатры, врачи общей практики — семейные врачи, неонатологи, детские психиатры, сотрудники профильных кафедр ВУЗов и учреждений последипломного образования	Киевская, Полтавская, Сумская, Черновицкая	г. Киев, г. Полтава, г. Сумы, г. Черновцы
22.10	Международные и отечественные стандарты оказания гинекологической помощи (телемост)	Акушеры-гинекологи, неонатологи, врачи общей практики — семейные врачи, сотрудники профильных кафедр ВУЗов и учреждений последипломного образования	Киевская, Ужгородская, Черновецкая, Хмельницкая	г. Киев, г. Ужгород, г. Черновцы, г. Хмельницкий
Ноябрь				
19.11	Проблемные вопросы профилактики и лечения инфекционных и соматических заболеваний у детей (выездной цикл)	Врачи-педиатры, врачи общей практики — семейные врачи, иммунологи, детские инфекционисты, детские неврологи, неонатологи, терапевты, акушеры-гинекологи роддомов, сотрудники профильных кафедр ВУЗов и учреждений последипломного образования	Черкасская, Кировоградская	г. Черкассы
21.11	Проблемные вопросы профилактики и лечения инфекционных и соматических заболеваний у детей (выездной цикл)	Врачи-педиатры, врачи общей практики — семейные врачи, иммунологи, детские инфекционисты, детские неврологи, неонатологи, терапевты, акушеры-гинекологи роддомов, сотрудники профильных кафедр ВУЗов и учреждений последипломного образования	Киевская, Черниговская, Житомирская	г. Киев
Декабрь				
02.12	Проблемные вопросы профилактики и лечения инфекционных и соматических заболеваний у детей (выездной цикл)	Врачи-педиатры, врачи общей практики — семейные врачи, иммунологи, детские инфекционисты, детские неврологи, неонатологи, терапевты, акушеры-гинекологи роддомов, сотрудники профильных кафедр ВУЗов и учреждений последипломного образования	Полтавская	г. Полтава

УДК 546.41:616-05.2/5+615.326

**Ю.В. Марушко, Л.Н. Полковниченко, О.Л. Таринская**

## Кальций и его значение для детского организма (обзор литературы)

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

**Резюме.** В статье проанализированы данные литературы о роли кальция в развитии детского организма в различные возрастные периоды; приведены результаты собственного исследования по определению дефицита кальция у детей.

**Ключевые слова:** дети, кальций, препараты кальция.

### Введение

В последние годы все больше внимания со стороны врачей различных специальностей уделяется проблеме дефицита кальция и его роли в формировании различных патологических состояний и патологических процессов в человеческом организме. Особый акцент делается на детский возраст. Это связано с тем, что роль кальция в различные периоды роста и развития ребенка значительно возрастает.

Кальций является макроэлементом многопланового действия [5,7–10,14–19]. поэтому его значение для человека трудно недооценить. Общее содержание кальция в организме человека увеличивается с 28 г при рождении до приблизительно 1,2 кг к моменту завершения формирования скелета. Наибольшее количество кальция (90%) содержится в костях. В зависимости от пола, расы, телосложения примерно 99% содержится в скелете в форме гидроксиапатита, 1% — в других тканях (мышцах, коже) [6,9,10,12,13,19]. Большая часть кальция — от 1 до 1,5 кг — это кости и зубы. Лишь 1% кальция содержится в сыворотке крови. В крови элемент кальций содержится в следующих формах: свободный или ионизированный кальций, соединения кальция — лактат кальция, фосфат кальция и кальций, связанный с альбумином. Ионизированный кальций составляет 50% всего его количества в крови, обладает физиологической активностью и является самым информативным показателем кальциевого обмена. Именно уменьшение концентрации ионизированного кальция вызывает симптомы гипокальциемии. Большинство функций с участием кальция происходят на внутриклеточном уровне, поэтому уровень кальция в сыворотке тесно связан с количеством в мембране и органеллах клетки [3,8].

Кальций играет огромную роль для скелета [6,9,10,12,13,17,19] и участвует в следующих процессах: ремоделирования кости, пролиферации и дифференцировке остеобластов, образовании и секреции IGF-1 [18]; запускает и поддерживает каскад процессов костного оборота, вовлекает в него кальцитриол и ростовые факторы, оптимизирует фосфорный метаболизм. В условиях недостаточного поступления кальция в организм нарушаются естественные процессы образования базовых клеточных единиц, которые у взрослого человека обеспечивают обновление костной ткани, у детей — увеличение костей в длину и ширину [6,11,14–19].

### Роль кальция в организме в различные возрастные периоды

Кальций является одним из жизненно необходимых минералов, принимающий участие более чем в 300 биологически важных процессах и реакциях, среди которых [1,3,18]:

- формирование костей, дентина, эмали зубов;
- обеспечение процессов сокращения мышц, нервной и нервно-мышечной проводимости;
- участие в коагуляции крови;

- уменьшение проницаемости сосудов;
- регуляция кислотно-щелочного состояния организма;
- активация ферментов и эндокринных желез;
- противовоспалительное, антистрессовое, десенсибилизирующее, противоаллергическое действие;
- участие в формировании кратковременной памяти и обучающих навыков.

Рост костной ткани происходит в несколько этапов [8,9,17]. Накопление кальция в костях предшествует повышению скорости роста.

В онтогенезе костная система, как и другие системы организма человека, претерпевает возрастные изменения. Как известно, закладка и развитие скелета начинаются со 2-го месяца внутриутробного развития и продолжается до 25–30 лет. Возрастные изменения скелета наиболее заметны в первые два года постнатального периода, в возрасте 8–10 лет и в период полового созревания, когда наблюдаются интенсивные процессы линейного роста. В этом плане особое значение придают периоду полового созревания, так как к его завершению уровень костной массы во многих участках скелета достигает 86%, а в отдельных участках — 100% костной массы взрослого человека. Рост тесно взаимосвязан с развитием органов и систем ребенка и приводит к появлению количественных различий в структуре и функциях органов и систем развивающегося организма. Применительно к костям скелета процессы роста характеризуются увеличением линейных размеров костей [9,10,12]. Наиболее выраженный подъем кривой роста отмечается от рождения до года, с 5 до 7 лет и в период пубертатного возраста. Пик костной массы, то есть генетически детерминированный уровень, достигается к 25–30 годам, после чего прирост кости становится минимальным [9,10,12,13,15–19].

Важной в педиатрии является информация о том, что в детском и подростковом возрасте процессы интенсивного роста скелета сочетаются с положительным балансом костной ткани. В этот период процессы ремоделирования особенно интенсивны: в первые месяцы и годы жизни, наряду с быстрым ростом костного скелета, происходит многократная перестройка структуры костной ткани — от грубо-волокнистого строения до пластинчатой кости с вторичными гаверсовыми структурами. Интенсивный рост кости с одновременным ее гистологическим созреванием делает костную ткань ребенка чрезвычайно чувствительной к неблагоприятным воздействиям — нарушениям питания, двигательного режима, состояния мышечного тонуса, лекарственным препаратам. Интенсивный остеогенез и перемоделирование костной ткани у детей сопровождаются уменьшением плотности костной ткани с одновременным увеличением гибкости и склонности к деформациям. Плотность ткани также зависит от степени замещения хрящевой ткани на остеоидную и от степени ее минерализации. Содержание основного минерального компонента — гидроксиапатита у детей с возрастом увеличивает-

Таблица 1

**Оптимальное количество кальция, необходимое в различные возрастные периоды жизни, мг/сутки**

Рекомендации МЗ Украины, 1999		USA Food and Nutrition Board, 1997		Национальный институт здоровья (США), 1994	
Возрастная группа	Количество Са	Возрастная группа	Количество Са	Возрастная группа	Количество Са
0–3 мес.	400	до 6 мес.	210	Новорожденные	400
4–6 мес.	500	6 мес. – 1 год	270	Дети первых 6 мес.	600
7–12 мес.	600	1–3 года	500	1–5 лет	800-1200
1–6 лет	800	4-8 лет	800	Дети, подростки, молодые люди до 24 лет	1200-1500
7-10 лет	1000	9-18 лет	1300	Женщины 25-50 лет	1000
11-17 лет	1200	19-30 лет	1000	Мужчины 25- 65 лет	1000
		51 год и старше	1200	Мужчины и женщины от 65 лет и старше	1500
		Беременные и кормящие матери 14-18 лет 19-50 лет	1300 1000	Беременные и кормящие матери	1200-1500
				Женщины в постменопаузе	1500

ся. Формирование центров кристаллизации гидроксиапатита с последующей минерализацией осуществляется уже после образования белкового матрикса кости. В этот момент решающее значение имеет обеспечение организма кальцием, фосфатом, микроэлементами (фтор, марганец, магний, цинк, медь), витамином D [7,8,11,13].

Биодинамика кости у детей первого года жизни составляет 100–200%, на втором году – 50–60%, в 3–7 лет – 10%, а после 8 лет – чуть более 1% с последующим нарастанием в период пубертатного возраста. Известно, что с 5 до 16 лет костная минеральная плотность (Bone Mineral Density – BMD) возрастает в три раза. У подростков в 18 лет многие зоны скелета по минеральной костной плотности соответствуют пиковой костной массе. Значительная распространенность факторов риска снижения костной массы в детском возрасте убеждает в том, что остеопороз, как заболевание, формируется в детском возрасте. В зарубежных исследованиях говорится, что у детей на фоне интенсивных ростовых процессов может возникать диссоциация между темпами роста костей скелета и уровнем предобеспеченности кальцием, которая и приводит к развитию остеопении или даже остеопороза. При дефиците потребления кальция остеопении и остеопороз не исчезают при завершении ростовых процессов [6,11,13].

Дефицит кальция у взрослых продолжительное время может протекать бессимптомно и крайне медленно приводит к снижению костной минеральной плотности и появлению некоторых внекостных симптомов. Адаптация организма к дефициту кальция осуществляется путем увеличения его кишечного всасывания и уменьшения почечной экскреции [4,7,18].

У детей при дефиците кальция ограничены возможности длительно поддерживать гомеостаз данного микроэлемента [2,9,12,13]. Это объясняется его повышенной потребностью и расходом в детском организме на фоне роста и возрастного развития. В настоящее время установлены так называемые «отрезные значения» для суточного потребления кальция, которые взаимосвязаны с антропометрическими показателями и костной минеральной плотностью [9,17]. В ряде наблюдений главной детерминантой баланса кальция оказалось его потребление. Показано, что в течение подросткового возраста уровень кальция увеличивался и был положительным при его потреблении 1500 мг в день, что приводило к увеличению пика

костной массы у детей. Так же показано, что среднее потребление кальция у девочек-подростков менее 900 мг в день недостаточно для набора оптимальной пиковой костной массы в будущем [13,17].

В настоящее время исследованиями показано, что ежегодно потребление кальция уменьшается во всех возрастных группах. Это формирует высокий риск нарушений процессов роста, увеличения в популяции детей с низкими параметрами физического развития и изменением накопления пика костной массы [6,12,17].

Учитывая все вышеизложенное, важнейшей практической задачей педиатра является контроль обеспеченности детей кальцием. Для понимания данной проблемы необходимо понимать причины дефицита кальция у детей, клинические проявления данного состояния, а также возможные последствия.

**Причины нарушения обмена кальция**

В настоящее время важнейшей причиной недостаточного поступления кальция в организм является нерациональное питание, обусловленное дефицитом потребления молока и молочных продуктов, овощей, фруктов, а также несбалансированностью рациона, особенно в детском возрасте, недостатком витамина D.

Из таблицы 1 видно, что суточная потребность в кальции в различные возрастные периоды колеблется от 400 до 1300 г.

Сегодня в большинстве развитых стран врачи часто сталкиваются с проблемой недостаточного потребления ребенком кальция с пищей [19]. Две главные причины этого явления:

- низкое потребление продуктов, богатых кальцием, в частности молочных и кисломолочных продуктов;
- нарушение всасывания кальция в кишечнике в результате плохого синтеза витамина D в коже либо в связи с отсутствием этого витамина в пище.

Кальций входит в состав многих продуктов (хлеба, круп, овощей, фруктов, мяса и др.), однако содержится в них в небольших количествах (20–50 мг/100 г). Основным источником кальция служат молоко и молочные продукты, которые не только богаты кальцием, но и содержат его в оптимальной для усвоения форме (табл. 2). Наряду с абсолютным содержанием кальция необходимо учитывать другие компоненты продуктов. Некоторые вещества,



Таблица 2

**Содержание кальция в молочных продуктах**

Молочные продукты	Содержание в 100 г продукта
Молоко 3%	100
Молоко 1%	120
Творог	95
Плавленый сыр	35
Твердый сыр	600
Сметана	100
Козий сыр	300
Йогурт	120

например оксалаты, фитаты, щавелевая кислота, железо, снижают абсорбцию кальция.

В странах Западной Европы молоко, кисломолочные продукты и сыр обеспечивают более 60% минимальной суточной потребности в кальции. Без молочных продуктов взрослый человек ежедневно потребляет с пищей только 400–500 мг кальция при рекомендованном потреблении не менее 800 мг в день. Регулярное потребление молочных продуктов является ключевым моментом в поддержании оптимального уровня кальция в организме. В большинстве стран рекомендуется ежедневно употреблять в пищу от 2 до 3 порций молочных и кисломолочных продуктов [16].

Известно, что некоторые компоненты пищи, например оксалаты (шпинат, щавель), фитаты (отруби, крупы, соя) и танины (чай), способны образовывать с кальцием хелатные комплексы, препятствующие всасыванию кальция из кишечника и снижающие его биологическую доступность [5,16]. Нарушения обмена кальция в организме могут быть обусловлены и другими факторами. Например, диета с повышенным содержанием натрия увеличивает выведение кальция из организма с мочой.

И, наконец, механизмы усвоения кальция в организме тесно связаны с механизмами, регулируемыми баланс фосфора, в том смысле, что потери кальция с мочой снижаются, а его биологическая доступность — повышается при одновременном поступлении в организм с пищей фосфора в оптимальном соотношении [3–5,16]. Изменение этого соотношения в сторону повышенного уровня фосфора в пище способно вызвать определенные последствия, в

том числе гиперфосфатемии, гипокальциемии, снижение минеральной плотности костей и нарушение функции жизненно важных органов — сердца, почек и др. [16].

Обеспеченность кальцием во многом зависит от биодоступности [4,6,9,17,19] кальция из пищи, которая определяется содержанием кальция в продуктах и степенью всасывания минерала из кишечника.

Известно, что ионизированный кальций всасывается лучше. Нормальная кислотность желудочного сока, наличие в продуктах пищевых волокон, лактозы, нормальная обеспеченность витамином Д также существенно улучшают всасывание кальция в кишечнике.

Из кишечника кальций поступает в кровоток. Основное его количество выводится из организма с мочой. По количеству ежедневно выделяемого кальция оценивают его потери. Уровень кальциурии зависит от возраста, содержания кальция в рационе, уровня потребления белка и натрия [6,11,17,19].

Почки способны реабсорбировать 98–99% кальция. Реабсорбция кальция в почках в значительной мере зависит от обеспечения человека витамином Д. Кроме того, витамин Д занимает особое место в поддержании гомеостаза кальция и фосфора, отложении кальция в костях скелета. Эта точка зрения стала очевидной после того, как сформировалось представление о витамине Д, как о прегормоне [7,11,13], который превращается в организме в активный метаболит Д-гормон. Витамин Д в форме предшественников поступает в организм как жирорастворимый компонент растительной (эргостерол), животной (7-дигидрохолестерол) пищи и подвергается всасыванию вместе с жирами в тонкой кишке. Под воздействием солнечных ультрафиолетовых лучей в коже стеролы трансформируются, соответственно, в эргокальциферол (витамин Д<sub>2</sub>) и холекальциферол (витамин Д<sub>3</sub>).

В группе витамина Д наиболее активными соединениями являются холекальциферол (витамин Д<sub>3</sub>) и эргокальциферол (витамин Д<sub>2</sub>) (табл. 3). По действию в организме человека витамины Д<sub>2</sub> и Д<sub>3</sub> сходны как качественно, так и количественно [8,11].

Витамин Д<sub>2</sub> имеет природный провитамин — эргостерин, относящийся к стеринам растительного происхождения.

Таблица 3

**Полная номенклатура метаболитов витамина D (С. Geisesler, Н. Powers, 2006)**

Обычное название (рус., лат.)	Рекомендуемое название	Аббревиатура	Mr
<b>Витамин D<sub>3</sub></b>			
Холекальциферол (cholecalciferol)	Кальциол (calciol)	—	384,6
25-гидроксикальциферол (25-hydroxycalciferol)	Кальцидиол (calcidiol)	25-(OH)D <sub>3</sub>	400,6
1 альфа-гидроксикальциферол (1 альфа-hydroxycholecalciferol)	1(S)-гидроксикальциол (1(S)-hydroxycalcilol)	1 альфа-(OH)D <sub>3</sub>	400,6
24,25-дигидрооксикальциферол (24,25-dihydroxycholecalciferol)	24(R)-гидроксикальцидиол (24(R)-hydroxycalcidiol)	24,25-(OH)2D <sub>3</sub>	416,6
1,25-дигидрооксикальциферол (1,25-dihydroxycholecalciferol)	Кальцитриол (calcitriol)	1,25-(OH)2D <sub>3</sub>	416,6
1,24,25-тригидрооксикальциферол (1,24,25-trihydroxycholecalciferol)	Кальцитетрол (calcitetrol)	1,24,25-(OH)3D <sub>3</sub>	432,6
<b>Витамин D<sub>2</sub></b>			
Эргокальциферол (ergocalciferol)	Эргокальциол (ercalcilol)	—	396,6
25-гидроксиэргокальциферол (25-hydroxyergocalciferol)	Эргокальцидиол (ercalcidiol)	25-(OH)D <sub>2</sub>	412,6
24,25-дигидроксиэргокальциферол (24,25-dihydroxyergocalciferol)	24(R)-hydroxyercalcidiol	24,25-(OH)2D <sub>2</sub>	428,6
1,25-дигидроксиэргокальциферол (1,25-dihydroxyergocalciferol)	Эркальцитриол (ercalcitriol)	1,25-(OH)2D <sub>2</sub>	428,6
1,24,25-тригидроксиэргокальциферол (1,24,25-trihydroxyergocalciferol)	Эркальцитетрол (ercalcitetrol)	1,24,25-(OH)3D <sub>2</sub>	444,6

Природным провитамином витамина D3 является 7-дегидрохолестерин, содержащийся в животных тканях, в частности в коже. Он превращается в витамин D3 под влиянием солнечного света. Витамин D влияет на общий обмен веществ при метаболизме кальция ( $Ca^{2+}$ ) и фосфата ( $HPO_4^{2-}$ ), при этом он повышает проницаемость эпителия кишечника для кальция и фосфора. Существенное значение имеет участие витамина D в минерализации костной ткани.

Холекальциферол обладает большей метаболической активностью, а потому более значимый для человека. Реализация его биологических эффектов возможна лишь после метаболических преобразований в печени до 25-гидроксихолекальциферола (25ОНD, или кальцидиола) и в почках до 1,25-дигидроксихолекальциферола (1,25(ОН)2D, или кальцитриола) при участии фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы и является конечным и самым активным метаболитом витамина D, а по силе своего действия приравнивается к гормонам (D-гормон). Паратгормон, гипокальциемия и гипофосфатемия стимулируют образование кальцитриола в почках, тогда как тормозное влияние на этот процесс осуществляется через механизм обратной связи [2]. Кальцитриол инициирует быстрый клеточный ответ, опосредованный через специфические поверхностные рецепторы, в большом количестве присутствующие на мембранах клеток тонкой кишки, костной ткани, почек, паращитовидных желез, иммунной системы [8–10,12–14].

К одной из распространенных причин дефицита кальция у детей первого года жизни относится раннее искусственное вскармливание детей до года, так как кальций в искусственных смесях усваивается на 30%, а из грудного молока — на 70%. В этом плане большое значение имеет правильное питание кормящей матери.

К наиболее распространенным заболеваниям и состояниям, которые могут привести к развитию дефицита кальция, относятся: гипопаратиреоз, заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринные заболевания, почечная недостаточность, сахарный диабет, гиповитаминоз витамина D. Это обеспечивает уникальную роль витамина D и его активного метаболита в формировании, минерализации костей скелета и их росте. Витамин D влияет на костное ремоделирование в связи с его способностью активировать и взаимодействовать с рядом локальных факторов типа OPG (остеопротегерин) и RANKL, RANK (трансмембранные рецепторы — активаторы), которые участвуют в клеточных механизмах регуляции остеокластогенеза [15].

На кафедре педиатрии №3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца на протяжении ряда лет проводятся исследования по изучению обеспечения химическими элементами детей разного возраста.

При эколого-гигиеническом скрининге населения отдается предпочтение неинвазивным методам (анализ волос, мочи, слюны и др.). По сравнению с анализом крови или мочи элементный анализ волос имеет ряд преимуществ, среди которых относительно высокое содержание химических элементов в волосах, неинвазивность отбора проб, преимущества при хранении и транспортировке. Содержание микроэлементов в волосах отражает микроэлементный статус человека в целом.

Проведен анализ прикорневой зоны волос на содержание Ca рентгено-флуоресцентным методом (спектрометра «ElvaX»).

Отклонение индивидуального микроэлементного профиля ребенка фиксировали, используя определенные М.Г. Скальная (2009) биологически допустимые уровни

Таблица 4

**Превышение верхних и снижение от нижних условных уровней (ВУУ и НУУ) Са в волосах обследованных детей (%)**

Элемент	ВУУ и НУУ (М.Г. Скальная, 2009)		Процент/к-во школьников с превышением ВУУ и НУУ, (n=282)	
	ВУУ/НУУ	мкг/г	%ВУУ/n	%НУУ/n
Са	ВУУ	480	0,35±0,35/1	
	НУУ	220		79,79±2,4 /225

(БДР) токсичных и границы нормального содержания химических элементов (верхний и нижний условные уровни — ВУР и НУР) в волосах детей.

Результаты исследования кальция в волосах школьников, имеющих различную соматическую патологию в «спокойном» периоде, представлены в таблице 4. У большинства (79,8% обследованных) из них оказалось снижено содержание кальция — 220 мкг/г.

**Профилактика и коррекция дефицита кальция у детей**

У зарубежных исследователей накоплен большой опыт использования обогащенных кальцием продуктов питания в качестве единственного средства или в комбинации с препаратами кальция с целью профилактики и коррекции дефицита кальция [6,14–19].

В последнее время активизировалась работа по синтезу препаратов для профилактики и лечения гипокальциемии, остеопороза.

Все препараты можно разделить на три основные группы: препараты, ингибирующие костную резорбцию, препараты, стимулирующие костеобразование, препараты многопланового действия на кость [3].

Среди антирезорбтивных препаратов в педиатрии широкое распространение получили препараты кальция. Среди них выделяют:

- препараты кальция для приема внутрь: кальция хлорид, кальция глюконат, кальция карбонат, кальция лактат, кальция фосфат, кальция цитрат;
- препараты кальция для внутримышечного введения: кальция глюконат и кальция глюцептат;
- препараты для внутривенного введения: кальция хлорид, кальция глюконат, кальция глюцептат.

Препараты кальция для парентерального введения используются для лечения недостаточности паращитовидных желез, аллергических заболеваний, для сниже-

Таблица 5

**Содержание элементарного кальция (мг) в соединениях кальция**

Название соли кальция	Содержание элементарного Са в мг на 1 г соли Са
Карбонат кальция	400
Хлорид кальция	270
Цитрат кальция	211
Глицерофосфат кальция	191
Лактат кальция	130
Глюконат кальция	90
Фосфат кальция двухосновной ангидрид	290
Фосфат кальция двухосновной дигидрид	230
Фосфат кальция трехосновной	400

ния проницаемости сосудов, гипокальциемии, гипермагниемии.

Препараты для перорального приема отличаются по содержанию элементарного кальция (табл. 5).

Исходя из содержания элементарного кальция, рекомендуется прием карбоната, трифосфата и цитрата кальция [13]. Часто в состав фармакологических препаратов включают карбонат кальция.

Все препараты кальция можно разделить на три группы: монопрепараты, препараты кальция и витамина Д, комбинированные витаминно-минеральные комплексы, содержащие кальций.

Монопрепараты кальция в последнее время часто заменяются препаратами, содержащими кальций и витамин Д, который необходим как важный фактор поддержания гомеостаза кальция и уменьшение его количества является важным звеном патогенеза большинства форм остеопенических состояний. При дефиците витамина Д прием монопрепаратов кальция является недостаточным ни с лечебной, ни с профилактической целью. Прием препаратов, одновременно содержащих кальций и витамин Д, является патогенетически обоснованным [16].

Выбор препарата в педиатрии обусловлен не только показаниями к применению (профилактика, лечение), составом, но и особенностями приема (таблетка, жевательная таблетка, шипучая таблетка), вкусовыми добавками.

Среди большого количества препаратов кальция особое внимание привлекает жидкая форма выпуска, к которой относится препарат «Кальциум-Д», содержа-

щий в своем составе в 5 мл суспензии кальция карбоната — 625,0 мг (что эквивалентно 250,0 мг элементарного кальция), витамина D3 — 266,5 МЕ.

Препарат Кальциум-Д прошел клиническое исследование по эффективности и безопасности применения у детей раннего возраста для коррекции кальций-фосфорного обмена при рахите и у детей с синдромом гипокальциемии. Исследования проведены на базе ГУ ПАГ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» под руководством профессора Л.В. Квашниной. По результатам исследования Кальциум-Д проявил высокую эффективность в нормализации показателей нарушений кальций-фосфорного обмена и дефицита витамина D3 [1]. Кальциум-Д может использоваться для проведения широкой реабилитации, как в условиях школы, так и в отделениях здорового ребенка и восстановительной терапии детских поликлиник, не только как средство лечения и профилактики гипокальциемичных состояний, но и как важный компонент режимов рационального детского питания [1,2].

Таким образом, кальций играет важную роль в развитии и росте детского организма. В этом плане обеспечение детей кальцием — важная проблема не только медицины. Имеет значение организация питания, лечение и профилактика ряда заболеваний у детей, гиповитаминоз Д и др. факторы. Важным и патогенетически обоснованным в коррекции кальцийдефицитных состояний у детей является назначение препаратов кальция в сочетании с витамином Д в доступной для детского возраста форме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Застосування препарату «Кальциум-Д» для корекції синдрому гіпокальціємії у дітей, хворих на рахіт / Л. В. Квашніна [та ін.] // Перинатол. та педіатрія. — 2007. — № 3. — С. 59—63.
2. Квашніна Л. В. Роль гіпокальціємії в патогенезі судорожного синдрому / Л. В. Квашніна // Перинатол. та педіатрія. — 2012. — № 2. — С. 89—94
3. Кобясова И. В. Роль препаратов кальция в первичной и вторичной эндогенной профилактике кариеса зубов : пособ. для студентов и врачей / И. В. Кобясова, Н. А. Савушкина. — СПб., 2005. — 32 с.
4. Кузнецова Г. В. Минерализация костной ткани у детей с различным уровнем физического развития / Г. В. Кузнецова, А. Г. Ильин // Педиатрич. фармакол. — 2008. — № 6. — С. 58—61.
5. Микронутриенты и здоровье детей (I). — М. : НИИ питания, 1999. — 59 с.
6. Остеопения у детей (диагностика, профилактика и коррекция) / Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю., Коваленко Т. Ю. [и др.]. — М., 2005. — 40 с.
7. Руководство по остеопорозу / под ред. Л. И. Беневоленской. — М., 2003. — 523 с.
8. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы). — изд. перераб. и доп. / под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягина. — М., 2006. — 414 с.
9. Челнакова Л. А. Влияние количества употребляемого с пищей кальция на минеральную плотность костей скелета / Л. А. Челнакова, А. А. Свешников // Фундаментальные исследования. — 2009. — № 9. — С. 82—83.
10. Шварц Г. Я. Витамин D и D-гормон / Г. Я. Шварц. — М., 2005. — 150 с.
11. Щеплягина Л. А. Остеопения у детей с хроническими заболеваниями легких и ее коррекция / Л. А. Щеплягина, Ю. В. Горина, И. К. Волкова // Рос. педиатр. журн. — 2005. — № 4. — С. 18—21.
12. Щеплягина Л. А. Снижение минерализации костной ткани: факторы риска, диагностика и профилактика / Л. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева, И. В. Круглова // Проблемы подросткового возраста (избранные главы) / под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягиной. — М., 2003. — С. 290—324.
13. Щеплягина Л. А. Эффективность пищевой коррекции дефицита потребления кальция у детей дошкольного возраста. Пособие для врачей / Л. А. Щеплягина, Т. К. Марченко, Т. Ю. Моисеева. — М. : Компания «Данон», 2004. — 24 с.
14. Caetano-Lopes J. Osteoblasts and bone formation / J. Caetano-Lopes, H. Canhao, J. E. Fonseca // Acta reumatologica portuguesa. — 2007. — Vol. 32 (2). — P. 103—10. PMID 17572649.
15. Chan G. M. Dietary calcium and bone mineral status of children and adolescents / G. M. Chan // Am. J. Dis. Child. — 1991. — Vol. 145. — P. 631—634.
16. Contribution of diet; human milk fortifier of preterm formula in the occurrence of osteopenia in VLBW infants / Rigo J., De Curtis M., Nyamugabo K. [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1997. — Vol. 24. — P. 456.
17. Garner S. C. Skeletal tissues and mineralisation / S. C. Garner, J. J. B. Anderson // Calcium and phosphorus in health and disease / W. W. Ambrose, J. J. B. Anderson, S. C. Garnereds. — CRC Press: Boca Raton, 1995. — P. 97—117.
18. Nutrition and bone development / ed. By Jean-Phillippe Bonjour; Reginald C. Tsang. — Lippincott-Raven-New-York, 1999. — 228 p.
19. Polymorphism in the vitamin D receptor gene and bone mass, bone turnover and osteoporosis fracture / Langdahl B. L., Gravholt C. H., Brixen K., Eriksen E. F. // Eur. J. Coin. Invest. — 2000. — Vol. 30. — P. 608—17.
20. Predicting Height from the Length of Limb Bones Part of: Examining Effects of Space Flight on the Skeletal System. Emily Morey-Holton. NASA Ames Research Center. Moffett Field, California

### Кальцій та його значення для дитячого організму (огляд літератури)

Ю.В. Марушко, Л.М. Полковниченко, О.Л. Таринська

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

**Резюме.** У статті проаналізовано дані літератури щодо ролі кальцію у розвитку дитячого організму у різні вікові періоди; наведено результати власного дослідження з визначення дефіциту кальцію у дітей.

**Ключові слова:** діти, кальцій, препарати кальцію.



# Сильніше! Вище! Здоровіше!

# Кальциум-Д

Єдина в Україні суспензія кальцію з вітаміном D<sub>3</sub>\*



## Кальцій

- зміцнює зуби та кістки
- сприяє повноцінному росту та розвитку



## Вітамін D<sub>3</sub>

- покращує засвоєння кальцію
- регулює роботу основних систем організму



## Форма суспензії

- може застосовуватися у дітей раннього віку



А вашій дитині  
вистачає кальцію?



\* за даними ТОВ «Проксіма Рісерч» станом на 10.08.2012 р.

Інформація для професійної діяльності медичних працівників. РП № UA/2515/01/01 від 10.12.09 № 937. Зміни внесені 2.09.2013 №771.

**Склад лікарського засобу:** 5 мл суспензії містять кальцію карбонату 625 мг еквівалентно елементарному кальцію 250 мг, холекальциферолу 125 МО еквівалентно вітаміну D<sub>3</sub> 262,5 МО; **Лікарська форма.** Суспензія оральна. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні домішки. Кальцій у комбінації з іншими препаратами. Код АТС А12АХ. **Показання для застосування.** Лікування та профілактика дефіциту кальцію та вітаміну D<sub>3</sub>.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату. **Побічні ефекти.** З боку шлунково-кишкового тракту: запор, метеоризм, нудота, болі у животі, діарея. **Виробник:** Індоко Ремедіс Лімітед.

 euro  
Lifecare  
[www.eurolifecare.com.ua](http://www.eurolifecare.com.ua)

**Calcium and its role of the child's body (literature review)**

*Y.V. Marushko, L.N. Polkovnichenko, O.L. Tarinskaya*

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

**Summary.** The article analyzes the literature on the role of calcium in the development of the child's body at different ages. And also the data of its own study to determine the calcium deficiency in children.

**Key words:** children, calcium, calcium supplements.

**Сведения об авторах:**

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

**Полковниченко Лилия Николаевна** - к.мед.н., врач-педиатр каф. педиатрии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. 483-91-96

**Таринская Ольга Леонідівна** - к.мед.н., доц. каф. педиатрии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. 483-91-96

Статья поступила в редакцию 01.09.2014 г.

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ Правила подачи материала для публикации:

- Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, основные задания и методы исследования; основная часть (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейшего развития в данном направлении; список литературы, рефераты на русском, украинском и английском языках.
- Материал должен сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором он был выполнен, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности в открытой печати.
- На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес, номера телефонов (служебный, домашний) автора, с которым редакция будет общаться.
- Авторский текстовый оригинал должен состоять из двух экземпляров на украинском или русском языке:
  - текста (объем оригинальных статей, в том числе рисунков, литературы, рефератов, не более 8 страниц, обзоров литературы, лекций, проблемных статей — не более 12 страниц, кратких сообщений, рецензий — не более 7 страниц);
  - списка литературы (если в статье есть ссылки, не более 20 литературных источников, в обзорах — не более 50),
  - таблиц;
  - рисунков (не более 4) и подписей к ним.
- К статье прилагаются рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Резюме является кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должно отражать основное содержание статьи, следовать логике изложения материала и описания результатов в статье с приведением конкретных данных.
- Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом. Для остальных статей (обзор, лекция, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.
  - Статьи набираются на компьютере в программе Word и подаются распечатанными с CD-диском (дискетты приниматься не будут). Текст реферата следует набирать шрифтом 12 пунктов с межстрочным интервалом — 1,5, придерживаясь таких размеров полей: верхний и нижний — 20 мм, левый — 25 мм, правый — 10 мм. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel в виде отдельных файлов и вместе с текстовым файлом подаются на дискете.
  - 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 фамилию и инициалы авторов, ее название (если четыре и более авторов — название книги, а потом за косой чертой инициалы и фамилии всех авторов или, если более четырех, трех авторов и слова «и др.»), город, издательство, год издания, общее количество страниц; статьи — фамилии и инициалы авторов, название периодического издания (журнала, сборника научных работ), год, номер (том, выпуск) и страницы (начальная и последняя); автореферата диссертации — фамилия и инициалы автора, название автореферата, далее с заглавной буквы после двоеточия указывают, на соискание какой степени защищается диссертация и в какой отрасли науки, когда и где защищалась (в каком научном учреждении), город и год издания, общее количество страниц. Сокращения слов и их соединений приводят согласно с ГСТУ 3582 97 «Сокращения слов в украинском языке в библиографическом описании. Общие требования и правила».
  - Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания их. В подписи к рисунку приводят его название, пояснение всех условных обозначений (цифр, букв, кривых и т.д.). Таблицы должны быть компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно отвечать приведенным в тексте.
  - Обозначения разных мер, единицы физических величин, результаты клинических и лабораторных исследований следует приводить согласно Международной системы единиц (СИ), медицинские термины согласно Международной анатомической и Международной гистологической номенклатурам, названия заболеваний по Международной классификации заболеваний 10-го пересмотра, лекарственные средства по 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, выполнение специального и литературного 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*

УДК 616.12-008-331.1-053.6: 612.461.25

И.Н. Бессонова

## Эндотелиальная функция и вазоактивные факторы у подростков с артериальной гипертензией и гиперурикемией

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

**Цель:** изучение особенностей функционального состояния эндотелия у подростков с артериальной гипертензией с учетом значений их массы тела и наличия гиперурикемии; определение взаимосвязи между уровнем стабильных метаболитов оксида азота крови и эндотелина-1 с продолжительностью и особенностями течения артериальной гипертензии, а также маркерами дисфункции эндотелия сосудов почек.

**Пациенты и методы.** Обследовано 115 юношей с артериальной гипертензией в возрасте 14–18 лет, из которых 30 (26,1%) имели нормальную массу тела, 26 (22,6%) – избыточную, 59 (51,3%) – ожирение. Определен уровень мочевой кислоты сыворотки крови, сумма метаболитов оксида азота, уровни эндотелина-1 и  $\beta$ 2-микроглобулина крови, величина альбуминурии. Функция эндотелия оценивалась в тестах с эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатацией по методике Celertajer и соавт. (1992).

**Результаты.** У большинства подростков с артериальной гипертензией выявлены признаки эндотелиальной дисфункции, особенно выраженные при сочетании ожирения с гиперурикемией. Установлены изменения уровня суммы метаболитов оксида азота и эндотелина-1 при различной длительности артериальной гипертензии, их связь с маркерами дисфункции эндотелия сосудов почек.

**Выводы.** Наличие гиперурикемии у подростков с артериальной гипертензией не оказывало влияния на частоту нарушений вазодилатации, но значительно усугубляло её у лиц с ожирением. Уровень суммы нитритов-нитратов повышался, а эндотелина-1 – снижался на начальных этапах формирования артериальной гипертензии. При стабилизации артериальной гипертензии отмечались противоположные изменения вазоактивных факторов эндотелия. Сумма нитритов-нитратов ассоциировалась с уровнем  $\beta$ -2 микроглобулина крови, а эндотелина-1 – со значениями альбуминурии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, подростки, гиперурикемия, эндотелиальная функция, оксид азота, эндотелин-1.

### Введение

Согласно современным представлениям, артериальная гипертензия (АГ) является многофакторным заболеванием, обусловленным сложнейшим взаимодействием комплекса нейрогуморальных, гемодинамических и метаболических факторов (нарушений углеводного, жирового, пуринового и других видов обмена) [4,5,6].

Важную роль в поддержании сосудистого тонуса играет эндотелий, осуществляющий вазорегуляторную функцию путем продукции множества биологически активных соединений, обладающих разнонаправленным действием и находящихся в физиологических условиях в динамическом равновесии. Нарушение биодоступности оксида азота и повышенная локальная секреция эндотелина-1 являются важными составляющими дисфункции эндотелия и рассматриваются многими исследователями как основной механизм становления и прогрессирования АГ. Однако в ряде клинических исследований по изучению уровня NO при АГ были получены неоднозначные данные о его участии в патогенезе заболевания и изменении резистентности сосудов. Так, в некоторых исследованиях выявлено повышение уровня, в то время как в других регистрировалось его снижение или отсутствие значимых корреляционных связей. Недостаточно исследований посвящено также изучению роли эндотелина-1 в развитии АГ, особенно в подростковом возрасте [2,3,8,9,11,12].

Существуют данные о сопряженности высокого уровня мочевой кислоты сыворотки крови (гиперурикемии) с АГ и дисфункцией эндотелия, особенно выраженной у лиц с АГ и ожирением. Гиперурикемия вносит немаловажный вклад в развитие АГ не только за счет повреждения тубулоинтерстиция почек, но также путем

непосредственного влияния на формирование дисфункции эндотелия, в том числе и сосудов почек [4,17].

Эта проблема является важной, поскольку сложный механизм формирования эндотелиальной дисфункции может запускаться уже на ранних этапах развития АГ в подростковом возрасте, а ее раннее выявление и своевременное устранение позволит предотвратить прогрессирование АГ и развитие ассоциированных с ней тяжелых осложнений.

**Целью** исследования явилось изучение особенностей функционального состояния эндотелия у подростков с АГ с учетом значений их массы тела и наличия гиперурикемии, определение взаимосвязи между уровнем стабильных метаболитов оксида азота крови и эндотелина-1 и продолжительностью и особенностями течения артериальной гипертензии, а также маркерами дисфункции эндотелия сосудов почек.

### Материал и методы исследования

Обследовано 115 юношей с АГ в возрасте 14–18 лет (средний возраст  $15,54 \pm 0,12$ ), из которых 30 (26,1%) имели нормальную массу тела, 26 (22,6%) – избыточную, 59 (51,3%) – ожирение. Физическое развитие подростков оценивали путем вычисления индекса массы тела (ИМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) с последующей его оценкой по номограммам с учетом возраста и пола. Нормальным считался ИМТ, находящийся в пределах от 5 до 85 перцентили, при значениях ИМТ от 85 до 95 перцентили делали заключение о наличии избыточной массы тела, а при значениях, равных и превышающих 95 перцентиль, – о наличии ожирения. Группу контроля составили 17 практически здоровых сверстников.

Состояние пуринового обмена оценивали путем определения уровня мочевой кислоты сыворотки крови



энзиматическим колориметрическим методом с уриказой и пероксидазой с применением диагностических наборов Liquick Cor-UA (Польша).

Содержание суммы метаболитов оксида азота в плазме венозной крови определяли по реакции Гриса после восстановления нитрата в нитрит цинковой пылью, уровень эндотелина-I — иммуноферментным методом с использованием наборов «Endothelin (1-21)» (Biomedica, Австрия).

Функция эндотелия оценивалась в тестах с эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой (стимулированной) вазодилатацией с помощью цифровой системы ультразвуковой диагностики SA 8000 Live, линейным датчиком 9 МГц по методике Celermajer и соавт. (1992). В состоянии покоя визуализировали плечевую артерию на 2–5 см выше локтевого сгиба и измеряли ее диаметр, после чего проводилась окклюзия плечевой артерии манжетой тонометра в течение двух минут при сдавлении манжетой на 40–50 мм рт. ст. выше систолического артериального давления пациента. Через минуту после снятия манжеты повторно оценивали диаметр плечевой артерии, определяя таким образом эндотелийзависимую вазодилатацию, которую считали нормальной при расширении диаметра плечевой артерии на 10% от исходного. Эндотелийнезависимая вазодилатация определялась при проведении пробы с нитроглицерином, который пациент принимал в дозе 0,5 мг сублингвально, и спустя 5 минут измеряли диаметр плечевой артерии. При приросте диаметра на 20% от исходного эндотелийзависимую вазодилатацию считали нормальной.

Концентрацию альбумина в моче определяли иммуноферментным методом с использованием наборов «Альбумин» ИФА НПЛ «Гранум» (г. Харьков), уровень  $\beta$ 2-микроглобулина сыворотки крови ( $\beta$ 2-МГ) — радиоиммунологическим методом с использованием наборов Immunotech A Beckman Coulter Company (Чехия).

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. Расхождения между средними, в случае нормального распределения показателей, оценивались параметрическими (критерий t Стьюдента, углового преобразования Фишера), а при отсутствии нормального распределения — непараметрическими (Вилкоксона—Манна—Уитни) методами математической статистики. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для установления

причинно-следственной зависимости между показателями проводился корреляционный анализ.

### Результаты исследования и их обсуждение

Значения урикемии у юношей с АГ колебались в пределах от 0,202 ммоль/л до 0,645 ммоль/л, составив в среднем  $0,376 \pm 0,009$  ммоль/л, достоверно превышая аналогичные значения подростков контрольной группы, среди которых ее значения находились на уровне  $0,292 \pm 0,009$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) и варьировали в диапазоне от 0,226 ммоль/л до 0,352 ммоль/л.

У пациентов с АГ, имевших нормальную и избыточную массу тела, средние значения сывороточной концентрации мочевой кислоты существенно не отличались ( $0,365 \pm 0,013$  ммоль/л и  $0,354 \pm 0,014$  ммоль/л,  $p > 0,1$ ), у подростков с АГ и ожирением составили  $0,392 \pm 0,014$  ммоль/л ( $p < 0,1$ ).

Бессимптомная гиперурикемия выявлена у 62 (53,9%) подростков с АГ, среди которых 24,2% имели нормальную массу тела, 20,9% — избыточную и большинство (54,8%) — ожирение.

Величина диаметра плечевой артерии в состоянии покоя до проведения проб у подростков с АГ колебалась в пределах от 0,30 см до 0,55 см, составив в среднем по группе  $0,424 \pm 0,005$  см, значительно превышая аналогичные показатели здоровых сверстников —  $0,367 \pm 0,012$  см,  $p < 0,01$  (табл. 1).

После пробы с реактивной гиперемией, характеризующей эндотелийзависимую вазодилатацию, диаметр плечевой артерии пациентов с АГ увеличился всего лишь на  $7,00 \pm 1,64\%$ , не достигая как долженствующих 10%, так и значений здоровых сверстников, имеющих адекватный прирост данного показателя ( $18,17 \pm 2,19\%$ ,  $p < 0,01$ ).

Эндотелийнезависимая вазодилатация (после пробы с нитроглицерином) среди обследованных подростков также была недостаточной и составила  $17,30 \pm 1,98\%$ , существенно отличаясь от результатов здоровых сверстников ( $33,88 \pm 3,45\%$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о снижении функционального резерва сосудов.

Эндотелийзависимая вазодилатация была сохранена у  $35,21 \pm 5,67\%$  юношей с АГ, а у большинства —  $64,79 \pm 5,67\%$  — нарушена в виде недостаточного прироста диаметра артерии у  $35,21 \pm 5,67\%$  лиц и парадоксальной сосудистой реакцией с уменьшением или отсутствием прироста диаметра плечевой артерии — у  $29,58 \pm 5,42\%$  подростков.

В пробе с эндотелийнезависимым стимулом количество подростков с адекватной вазодилатацией составило также  $33,80 \pm 5,61\%$ , недостаточный прирост сосудистого

Таблица 1

Показатели диаметра плечевой артерии у подростков с АГ до и после нагрузочных проб,  $M \pm m$

Показатель	Подростки с АГ (n=115)	Подростки группы контроля (n=17)
<b>До проведения проб</b>		
Диаметр, см	$0,424 \pm 0,005^{**}$	$0,367 \pm 0,012$
<b>После компрессии</b>		
Диаметр, см	$0,452 \pm 0,008$	$0,433 \pm 0,017$
Прирост диаметра артерии, %	$7,00 \pm 1,64^{**}$	$18,17 \pm 2,19$
<b>После приема нитроглицерина</b>		
Диаметр, см	$0,493 \pm 0,007$	$0,490 \pm 0,047$
Прирост диаметра артерии, %	$17,30 \pm 1,98^*$	$33,88 \pm 3,45$

Примечание: \* $p < 0,05$  — в сравнении с подростками группы контроля; \*\* $p < 0,01$  — в сравнении с подростками группы контроля.

Таблица 2

**Показатели диаметра плечевой артерии у подростков с АГ до и после нагрузочных проб в зависимости от значений массы тела и наличия гиперурикемии, M±m**

Показатель		Подростки с АГ с нормоурикемией	Подростки с АГ с гиперурикемией
<b>До проведения проб</b>			
Диаметр, см	нормальная масса тела	0,423±0,010	0,413±0,015
	избыточная масса тела	0,445±0,023	0,408±0,016
	ожирение	0,418±0,006	0,435±0,009
<b>После компрессии</b>			
Диаметр, см	нормальная масса тела	0,450±0,015	0,466±0,028
Прирост диаметра артерии, %		6,91±4,49	13,17±5,18
Диаметр, см	избыточная масса тела	0,437±0,021	0,446±0,017
Прирост диаметра артерии, %		-0,380±6,91	9,60±2,29
Диаметр, см	ожирение	0,460±0,019	0,448±0,012
Прирост диаметра артерии, %		10,25±4,71	2,99±2,18*
<b>После приема нитроглицерина</b>			
Диаметр, см	нормальная масса тела	0,484±0,013	0,504±0,020
Прирост диаметра артерии, %		14,84±3,71	23,34±5,55
Диаметр, см	избыточная масса тела	0,490±0,016	0,486±0,022
Прирост диаметра артерии, %		11,49±6,61	20,09±5,52
Диаметр, см	ожирение	0,495±0,024	0,494±0,013
Прирост диаметра артерии, %		18,52±5,42	14,37±3,24

Примечание: \* $p < 0,05$  — в сравнении с подростками с АГ и ожирением и нормоурикемией.

диаметра зарегистрирован у 54,93±5,91% подростков, а парадоксальная реакция регистрировалась реже — всего у 11,27±3,75% пациентов ( $p < 0,01$ ).

Сравнительный анализ реакций в спонтанной и индуцированной сосудистой дилатации позволил констатировать наличие эндотелиальной дисфункции у большинства юношей с АГ, с одинаковой частотой регистрируемой при проведении обеих проб (у 64,79±5,67% и у 66,19±5,61% соответственно).

Особый интерес представляло определение особенностей изменения показателей эндотелиальных проб у подростков с АГ в зависимости от значений их массы тела и наличия гиперурикемии. Как показано в таблице 2, исходный диаметр плечевой артерии не имел существенных отличий, как в зависимости от величины массы тела пациентов, так и наличия гиперурикемии.

После пробы с реактивной гиперемией прирост диаметра плечевой артерии у пациентов с АГ и нормоурикемией при нормальной массе тела был недостаточным и составил всего 6,91±4,49%; у юношей с избыточной массой тела отмечалась парадоксальная сосудистая реакция в виде уменьшения диаметра сосуда (-0,380±6,91%) и лишь у лиц с ожирением зарегистрирована адекватная сосудистая реакция в виде достаточного прироста диаметра сосуда, достигающего 10,25±4,71%. У пациентов с АГ и гиперурикемией прирост диаметра плечевой артерии в ответ на ее декомпрессию соответствовал норме лишь у юношей с нормальной массой тела, составив в среднем 13,17±5,18%, у подростков с избыточной массой тела не достигал нормальных значений — 9,60±2,29%, а у юношей с ожирением прирост составил всего лишь 2,99±2,18% ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Установлено, что эндотелийзависимая вазодилатация не достигала нормальных значений у 62,5% подростков с АГ и гиперурикемией и у 76,2% пациентов с АГ и нормальным уровнем мочевой кислоты сыворотки крови, а нарушение эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) зарегистрировано у 59,2% и 77,3% подростков соответственно ( $p > 0,1$ ).

Таким образом, наличие ГУ у подростков с АГ не оказывало существенного влияния на частоту нарушения вазодилатации, как посткомпрессионной, так и индуцированной нитроглицерином, но значительно усугубляла её у лиц с ожирением.

О функции эндотелия судили также по состоянию обмена азота и уровню эндотелина-I сыворотки крови. При определении концентрации в плазме крови суммы конечных метаболитов оксида азота (нитрит-нитратов (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>)) установлено, что у подростков с АГ данный показатель составил в среднем 31,03±1,69 мкмоль/л, достоверно не отличаясь от группы контроля (33,39±5,14 мкмоль/л;  $p > 0,1$ ). Средние значения основного вазоконстриктора эндотелина-I среди пациентов указанных групп также существенно не отличались, составив 0,89±0,09 пмоль/л и 0,69±0,04 пмоль/л соответственно ( $p > 0,1$ ).

При сравнительном анализе средних значений вышеуказанных показателей у юношей с АГ в зависимости от их массы тела и наличия гиперурикемии статистически значимые различия также отсутствовали ( $p > 0,1$ ) (табл. 3).

Известно, что повышенное содержание в крови нитритов-нитратов имеет большое компенсаторно-адаптивное значение на ранних этапах АГ, но при дальнейшем развитии заболевания избыточное образование NO

Таблица 3

**Показатели суммы нитрит-нитратов (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) плазмы крови, эндотелина-I у подростков с АГ в зависимости от значений массы тела и наличия гиперурикемии, M±m**

Показатель		Подростки с АГ с нормоурикемией	Подростки с АГ с гиперурикемией
NO <sub>2</sub> +NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	нормальная масса тела	25,98±3,85	30,92±5,24
	избыточная масса тела	34,94±6,02	27,44±3,44
	ожирение	34,91±4,31	32,04±3,15
Эндотелин-I, пмоль/л	нормальная масса тела	0,93±0,15	1,04±0,36
	избыточная масса тела	0,98±0,31	0,75±0,09
	ожирение	0,95±0,26	0,79±0,06

Таблица 4

**Показатели ЭЗВД, ЭНВД, уровней (NO<sub>2</sub> +NO<sub>3</sub>) и эндотелина-I у подростков с АГ в зависимости от длительности артериальной гипертензии, M±m**

Показатель	Продолжительность АГ			
	до 1 месяца	2-12 месяцев	13–35 месяцев	36 месяцев и более
Величина прироста диаметра при ЭЗВД, %	6,83±2,20	6,97±3,69	9,32±2,96	3,63±2,95
Величина прироста диаметра при ЭНВД, %	11,87±2,82	23,49±4,08*	17,43±3,49	14,57±4,59
NO <sub>2</sub> +NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	23,97±2,59	34,03±3,76*	31,39±2,41*	31,15±4,55
Эндотелин-I, пмоль/л	1,41±0,43	0,71±0,04*	0,72±0,06*	1,0±0,23

Примечание: \* – p<0,05 в сравнении с аналогичным показателем подростков с длительностью АГ до 1 месяца.

Таблица 5

**Показатели уровней (NO<sub>2</sub> +NO<sub>3</sub>) и эндотелина-I у подростков с лабильной и стабильной АГ, M±m**

Показатель	Подростки с лабильным течением АГ	Подростки со стабильным течением АГ
NO <sub>2</sub> +NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	33,68±2,10	29,04±2,65
Эндотелин-I, пмоль/л	0,78±0,05	1,05±0,21

сменяется прогрессирующим снижением его продукции с ухудшением эндотелийзависимой вазодилатации. Косвенным подтверждением этому могут служить результаты пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД). В данном исследовании установлено, что эндотелийзависимая вазодилатация была нарушена при различной продолжительности АГ, однако максимально приближенные к должным значениям 10% ее значения зарегистрированы у пациентов с длительностью заболевания от одного до трех лет (табл. 4). Данное обстоятельство позволило предположить наличие максимальной напряженности адаптивных реакций, направленных на стабилизацию сосудистого тонуса, именно в эти сроки течения заболевания. Значительное ухудшение вазодилатации, индуцированной компрессией у пациентов с длительностью заболевания три и более лет обусловлено, вероятно, нарастающим истощением эндотелийзависимого сосудистого резерва.

Следует отметить, что указанные изменения ЭЗВД у пациентов с АГ оказались сопоставимы со значениями концентрации суммарных метаболитов оксида азота (NO<sub>2</sub> +NO<sub>3</sub>) и эндотелина-I (табл. 4). Наибольший уровень суммы нитрит-нитратов (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) зарегистрирован на первом-третьем годах течения АГ и являлся следствием интенсификации процессов образования оксида азота эндотелиоцитами на ранних этапах развития заболевания. Отсутствие дальнейшего нарастания плазменной концентрации нитрит-нитратов (NO<sub>2</sub> +NO<sub>3</sub>) можно расценить как результат снижения напряженности обра-

зования оксида азота. Повышение содержания суммарных метаболитов оксида азота (NO<sub>2</sub> +NO<sub>3</sub>), возможно, явилось результатом адаптивной реакции эндотелиоцитов на повышение уровня эндотелина-I сыворотки крови.

Таким образом, в течение первых трех лет заболевания регистрируется достоверное снижение средних показателей эндотелина-I на фоне статистически значимого нарастания средних значений суммы нитрит-нитратов (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) (табл. 4). В дальнейшем указанные изменения сменялись противоположными реакциями в виде отсутствия прироста уровня (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) и нарастания концентрации эндотелина-I (p>0,1). Кроме того, у подростков с лабильным течением артериальной гипертензии процесс образования NO усиливался, что подтверждается тенденцией к повышению уровня его суммарных метаболитов (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) в сравнении с пациентами со стабильной артериальной гипертензией (33,68±2,10 мкмоль/л и 29,04±2,65 мкмоль/л соответственно, p<0,1) и является компенсаторной реакцией, ограничивающей, в определенной степени, подъем артериального давления (табл. 5).

При стабилизации АГ обращала на себя внимание тенденция к снижению уровня нитрит-нитратов (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) и более высокий уровень эндотелина-I (1,05±0,21 пмоль/л).

При изучении показателей ЭЗВД в зависимости от степени повышения суммы нитрит-нитратов и эндотелина-I установлено, что у пациентов с высокой концентрацией эндотелина-I, превышавшей 1 пмоль/л, прирост диаметра плечевой артерии был недостаточным – всего



Таблица 6

**Показатели ЭЗВД у подростков с АГ в зависимости от уровня нитрит-нитратов (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) и эндотелина-I, M±m**

Показатель	Эндотелин-I		NO <sub>2</sub> +NO <sub>3</sub>	
	>1 пмоль/л	<1 пмоль/л	>35 мкмоль/л	<35 мкмоль/л
Величина прироста диаметра при ЭЗВД, %	7,95±3,19	10,40±2,49	16,42±3,35	2,27±2,01*

Примечание: \* – p<0,01 в сравнении с подростками с АГ и значительным увеличением суммарного уровня нитритов-нитратов крови.

Таблица 7

**Показатели уровня нитрит-нитратов (NO<sub>2</sub> +NO<sub>3</sub>) и эндотелина-I у подростков с АГ в зависимости от уровня альбуминурии, M±m**

Показатель	Подростки с АГ и микроальбуминурией	Подростки с АГ и нормоальбуминурией
NO <sub>2</sub> +NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	30,43±2,39	31,19±2,41
Эндотелин-I, пмоль/л	1,07±0,17*	0,72±0,07

Примечание: \* p<0,05 – в сравнении с подростками с АГ и нормоальбуминурией.

Таблица 8

**Показатели уровня нитрит-нитратов (NO<sub>2</sub> +NO<sub>3</sub>) и эндотелина-I у подростков с АГ в зависимости от уровня β-2 микроглобулина крови, M±m**

Показатель	Подростки с АГ и повышенным уровнем β-2 МГ крови	Подростки с АГ и нормальным уровнем β-2 МГ крови
NO <sub>2</sub> + NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	37,74 ± 5,93	28,79 ± 2,14
Эндотелин-I, пмоль/л	0,71 ± 0,04	0,79 ± 0,08

7,95±3,19%, в отличие от пациентов с низким уровнем эндотелина-I (менее 1 пмоль/л) и адекватным, достигающим 10,40±2,49%, приростом диаметра артерии (табл. 6).

ЭЗВД изменялась в зависимости от уровня суммарных метаболитов оксида азота плазмы крови. Так, при высокой их концентрации (более 35 мкмоль/л) эндотелийзависимый прирост диаметра плечевой артерии был достаточным и составил 16,42±3,35%, а при снижении суммы нитрит-нитратов (менее 35 мкмоль/л) регистрировали существенное ухудшение ЭЗВД в виде прироста диаметра сосуда всего лишь на 2,27±2,01% от исходного (p<0,01) (табл. 6).

Известно, что ранним проявлением генерализованной дисфункции эндотелия с нарушением его проницаемости, в частности эндотелия гломерулярного аппарата почек, является микроальбуминурия (МАУ). Проанализирована связь уровня стабильных метаболитов NO и эндотелина-I с дисфункцией эндотелия сосудов почек в зависимости от уровня альбуминурии. Достоверной разницы значений суммы нитрат-нитритов между группами пациентов с АГ, имеющих МАУ и нормоальбуминурию, не выявлено, в отличие от сывороточной концентрации эндотелина-I, существенно возросшей у пациентов с МАУ (табл. 7).

Повышенный уровень эндотелина-I у юношей с АГ и МАУ свидетельствует о большей выраженности эндотелиальной дисфункции у данной категории лиц с преобладанием процессов вазоконстрикции. Высокие значения эндотелина-I, превышающие 1 пмоль/л, выявлены у 25,9% юношей с АГ и МАУ и всего у 11,1% подростков с АГ и нормоальбуминурией (p>0,1). Выявлена прямая корреляционная связь между значениями эндотелина-I и уровнем альбуминурии у подростков с АГ по группе в целом (r=0,384; p<0,05), которая подтверждает влияние эндотелина-I на показатели альбуминурии.

Взаимосвязь между сывороточной концентрацией эндотелина-I, суммарными метаболитами оксида азота

(NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) и маркером дисфункции эндотелия тубулярного аппарата почек β-2 МГ сыворотки крови представлена в табл. 8. Из таблицы видно, что уровень (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) у подростков с повышенной сывороточной концентрацией β-2 МГ имел тенденцию к повышению (p<0,1), а уровень эндотелина-I не отличался в представленных группах. Ассоциацию показателя (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) с уровнем β-2 микроглобулина сыворотки крови подтверждает выявленная между ними прямая, высокая корреляционная связь у юношей с АГ и повышенной концентрацией β-2 МГ крови (r=0,858; p<0,01), что свидетельствует о вовлечении системы NO в компенсацию канальцевой эндотелиальной функции.

Таким образом, у большинства подростков с АГ уже на ранних этапах развития заболевания выявляются признаки эндотелиальной дисфункции, особенно выраженной при сочетании АГ с ожирением и гиперурикемией. Установлены существенные изменения уровня NO (его основных метаболитов – нитритов-нитратов) и эндотелина-I у подростков с различной длительностью АГ и их тесная связь с маркерами дисфункции эндотелия сосудов почек (МАУ, сывороточной концентрацией β-2 МГ).

**Выводы**

1. У пациентов с артериальной гипертензией выявлены нарушения функции эндотелия в пробах с эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатацией, особенно выраженные у подростков с ожирением и гиперурикемией.

2. Наличие гиперурикемии у подростков с АГ не оказывало существенного влияния на частоту нарушений вазодилатации, как посткомпрессионной, так и индуцированной нитроглицерином, но значительно усугубляло её у лиц с ожирением.

3. Уровень суммы стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) существенно повышался, а эндотелина-I – снижался у подростков на начальных эта-

пах формирования АГ (при длительности заболевания до трех лет). При стабилизации АГ отмечались противоположные изменения вазоактивных факторов эндотелия.

4. Выявлена ассоциация суммарных метаболитов оксида азота с уровнем  $\beta$ -2 микроглобулина крови, а эндотелина-I — со значениями альбуминурии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров В. А. Метаболизм оксида азота и эндотелиальная дисфункция у больных с эссенциальной артериальной гипертензией с признаками ремоделирования левого желудочка / В. А. Бобров, И. Г. Фирсова // Укр. кардиол. журн. — 2010. — № 3. — С. 58—63.
2. Дудчак А. П. Оксид азота как маркер риска формирования артериальной гипертензии у детей / А. П. Дудчак // Здоровье ребенка. — 2008. — № 4. — С. 59—62.
3. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Л. А. Лапшина [и др.] // Укр. мед. часоп. — 2009. — №6. — С. 49—53.
4. Коваль С. Н. Нарушения пуринового обмена и артериальная гипертензия / С. Н. Коваль, В. В. Божко, О. В. Мысничко // Укр. ревм. журн. — 2009. — № 4. — С. 75—80.
5. Маркелова Е. И. Артериальная гипертензия у больных подагрой: основы патогенеза, клиническое значение, диагностика / Е. И. Маркелова, М. С. Елисеев, В. Г. Барскова // Совр. ревматол. — 2012. — № 4. — С. 23—30.
6. Пузанова О. Г. Гиперурикемия и кардиоваскулярный континуум / О. Г. Пузанова, А. И. Таран // Внутренняя медицина. — 2009. — № 3. — С. 9—17.
7. Ребров А. П. Взаимосвязи функционального состояния почек и эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией / А. П. Ребров, А. Л. Куклина // Клин. нефрол. — 2012. — № 5—6. — С. 19—23.
8. Уровень оксида азота в сыворотке периферической крови больных с различной тяжестью артериальной гипертензии / В. А. Люсов [и др.] // Кардиология. — 2011. — № 12. — С. 23—28.
9. Alvarez-Lario B. Is the anything good in uric acid ? / B. Alvarez-Lario, J. Macarron-Vicente // JM. — 2011. — Vol. 12. — P. 1015—1024.
10. Nashar K. Hyperuricemia and the progression of chronic kidney disease: is uric acid a marker or an independent risk factor? / K. Nashar, L. F. Fried // Adv. Chronic. Kidney Dis. — 2012. — Vol. 19, № 6. — P. 386—391.
11. Nitric oxide and coronary vascular endothelium adaptation in hypertension / A. S. Levi [et al.] // Vascul Health and Risk Managem. — 2009. — Vol. 5. — P. 1075—1087.
12. Raji L. Nitric oxide and cardiovascular and renal effects / L. Raji // Osteoarthritis. Cartilage. — 2008. — Vol. 16. — P. 21—26.
13. Serum uric acid is an independent risk factor for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients / T. Kawai [et al.] // Hypertens Res. — 2012. — Vol. 35, № 11. — P. 1087—1092.
14. Serum Uric Acid Level as an Independent Risk Factor for All-Cause, Cardiovascular, and Ischemic Stroke Mortality: A Chinese Cohort Study / J. Chen [et al.] // Arthritis Care & Research. — 2009. — Vol. 61, № 2. — P. 225—232.
15. The Role of Uric Acid in Kidney Fibrosis: Experimental Evidences for the Causal Relationship / I. Y. Kim [et al.] // Biomed Res Int. — 2014.
16. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? / R. J. Johnson [et al.] // Nephrol Dial Transplant. — 2013. — Vol. 28, № 9. — P. 2221—2228.
17. 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.

### Ендотеліальна функція і вазоактивні фактори у підлітків з артеріальною гіпертензією та гіперурикемією

*І.М. Бессонова*

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

**Мета:** вивчення особливостей функціонального стану ендотелію у підлітків з артеріальною гіпертензією з урахуванням значень їх маси тіла і наявності гіперурикемії; визначення взаємозв'язку між рівнем стабільних метаболітів оксиду азоту крові та ендотеліну-I з тривалістю і особливостями перебігу артеріальної гіпертензії, а також маркерами дисфункції ендотелію судин нирок.

**Пацієнти і методи.** Обстежено 115 юнаків з артеріальною гіпертензією віком 14—18 років, з яких 30 (26,1%) мали нормальну масу тіла, 26 (22,6%) — надлишкову, 59 (51,3%) — ожиріння. Визначено рівень сечової кислоти сироватки крові, суму метаболітів оксиду азоту, рівні ендотеліну-I і  $\beta$ 2 мікроглобуліну крові, альбумінурії. Функція ендотелію оцінювалася в тестах з ендотеліюзалежною і ендотеліюнезалежною вазодилатацією за методикою Celermajer і співавт. (1992).

**Результати.** У більшості підлітків з артеріальною гіпертензією виявлено ознаки ендотеліальної дисфункції, особливо виразні при поєднанні ожиріння з гіперурикемією. Встановлено зміни рівня суми метаболітів оксиду азоту та ендотеліну-I при різній тривалості артеріальної гіпертензії, їх зв'язок з маркерами дисфункції ендотелію судин нирок.

**Висновки.** Наявність гіперурикемії у підлітків з артеріальною гіпертензією не впливала на частоту порушень вазодилатації, але значно погіршувала її у осіб із ожирінням. Рівень суми нітритів-нітратів підвищувався, а ендотеліну-I — знижувався на початкових етапах формування артеріальної гіпертензії. При стабілізації артеріальної гіпертензії відзначалися протилежні зміни вазоактивних факторів ендотелію. Сума нітритів-нітратів асоціювалася з рівнем  $\beta$ -2 мікроглобуліну крові, а ендотеліну-I — зі значеннями альбумінурії.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, підлітки, гіперурикемія, ендотеліальна функція, оксид азоту, ендотелін-I.

### Endothelial function and vasoactive factors in adolescents with arterial hypertension and hyperuricemia

*I.N. Bessonova*

ST «Institute of Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

**Abstract.** To study the peculiarities of endothelial function in adolescents with arterial hypertension based on the values of their body weight and the presence of hyperuricemia, to determine the relationship between the level of stable metabolites of nitric oxide and endothelin blood-I with the duration and characteristics of hypertension, as well as markers of endothelial dysfunction kidney.

**Material and methods:** 115 young men with arterial hypertension aged 14—18 years, of whom 30 (26.1%) had normal weight, 26 (22.6%) — the excess, 59 (51.3%) — obesity. The level of serum uric acid blood programming nitric oxide, endothelin-I levels and blood  $\beta$ 2-microglobulin, albuminuria. Endothelial function was assessed in tests with endothelium-dependent vasodilation and endothelium procedure Celermajer et al. (1992).

**Results.** The majority of adolescents with hypertension showed signs of endothelial dysfunction, especially pronounced when combined with obesity hyperuricemia. Changes of the level of the amount of nitric oxide metabolites and endothelin-I at different duration of hypertension and their relation with markers of endothelial dysfunction of kidneys.

**Conclusions.** The presence of hyperuricemia in adolescents with arterial hypertension had no effect on the frequency of violations of vasodilation, but significantly aggravated her obese persons. Level amounts of nitrite-nitrate increased and endothelin-I went down in the early stages of arterial hypertension. When stabilization of arterial hypertension observed opposite changes in endothelial vasoactive factors. Amount of nitrite-nitrate levels associated with  $\beta$ 2 microglobulin blood, and endothelin-I-with values of albuminuria.

**Key words:** arterial hypertension, teens, hyperuricemia, endothelial function, nitric oxide, endothelin-I.

### Сведения об авторах:

**Бессонова Ирина Николаевна** — аспирант по специальности «Педиатрия». Адрес: 61153, г. Харьков, пр-т 50-летия ВЛКСМ, 52-А, ГУ «ИОЗДП НАМН». Телефон: служебный: (0572) 62-80-03, домашний (0572) 93-80-06. Электронная почта: [irina\\_bessonova@yahoo.com](mailto:irina_bessonova@yahoo.com)

Статья поступила в редакцию 03.07.2014 г.

УДК: 616-053.31:615.21/26

О.І. Жданович, Т.К. Знаменська, Р.І. Жданович

## Особливості фармакотерапії у новонароджених та недоношених дітей

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м.Київ

У статті описані особливості фізіології новонароджених та недоношених дітей, які обумовлюють відмінності фармакокінетики та фармакодинаміки. Описані основні побічні реакції застосування лікарських засобів у цієї категорії пацієнтів.

**Ключові слова:** новонароджені, недоношені, фармакотерапія, фармакодинаміка, фармакокінетика.

Ефективне і безпечне введення лікарського препарату новонародженим повинно базуватись на інтегрованих знаннях про розвиток, фізіологічні особливості дитини такого віку та фармакокінетику і фармакодинаміку конкретного препарату.

Неонатальний період — це час швидкого росту і розвитку, який характеризується незрілістю всіх органів і систем, а також цілим рядом одночасних функціональних, біохімічних і морфологічних змін, обумовлених переходом від внутрішньоутробного розвитку плода до позаутробного життя дитини.

Відмінності в стані систем, що реагують з лікарським препаратом і визначають його транспорт, метаболізм і виведення в різні періоди постнатального розвитку дитини, настільки істотні, що виключають будь-яку стандартизацію в тактиці фармакотерапії у дітей без врахування ступеня розвитку цих систем на даний віковий період. Крім того, необхідно враховувати, що маса тіла новонароджених варіює у дуже широкому діапазоні (від 500 до 5000 г). Особливо суттєві такі відмінності у недоношених дітей та тих, що перебігають з малою та екстремально малою масою тіла.

Проведення фармакотерапії в цьому періоді є непростим завданням, оскільки необхідно коригувати патологічні процеси, що протікають в організмі, який постійно змінюється.

Лікарі, які надають допомогу дітям перших місяців життя (особливо фахівці відділень реанімації та інтенсивної терапії для новонароджених), повинні знати особливості дії лікарських препаратів в цьому віці і вміти попереджати їх можливі побічні ефекти (небажані реакції).

Проблема адекватного призначення препаратів та раціонального їх дозування в неонатології пов'язана з тим, що 70–80 % ліків, що застосовуються у дітей, ніколи не проходили клінічних досліджень, а у новонароджених ця цифра сягає 90 %. Складність проведення клінічних досліджень у новонароджених викликана низкою етичних обмежень та медико-правових аспектів. Недарма вважається, що призначення більшості препаратів у дітей перебуває майже на рівні клінічного експерименту за участю одного обстеженого, але при цьому не накопичується і не узагальнюється інформація, що не дозволяє розширювати доказову базу для застосування лікарських засобів у неонатологічній практиці. У результаті поширилося використання препаратів у новонароджених «не за прямим призначенням» при відсутності достатньої інформації про безпечність, ефективність та дозування, що пов'язано з ризиком субтерапевтичної або супротеапевтичної відповіді.

Одним із шляхів вирішення проблеми дослідження безпечності та ефективності застосування лікарських засобів у новонароджених є моделювання фізіологічних особливостей їх організму або механізмів фармакокінетики.

При призначенні препаратів новонародженим необхідно враховувати наступне. По-перше, більшість органів і систем у цьому періоді проходять процес перебування, їх функції змінюються; по-друге, при патологічних процесах у недоношених дуже швидко змінюється функціональний стан органів, що беруть участь у засвоєнні і елімінації лікарських речовин, по-третє, відмінності в фармакодинаміці і фармакокінетиці не є односпрямованими для всіх препаратів.

Біодоступність препарату (частка введеної всередину речовини, яка потрапляє в системний кровотік у не змінній формі) залежить від хімічної структури препарату, рН в кишковокишковій мікроциркуляції в слизовій, особливостей мікрофлори, прийому їжі.

Оскільки рН у шлунку у новонароджених, особливо недоношених, вище (середовище більш лужне), слабкі кислоти будуть всмоктуватися гірше, а слабкі луги — краще. Крім того, слід враховувати взаємодію препаратів з молоком. Більш часте годування призводить до того, що шлунок спорожняється не раніше, ніж за годину до наступного годування (на природному вигодовуванні випорожнення відбувається за 2–3 години). Препарати, отримані дитиною через 2 години і раніше після годування, контактуватимуть з молоком, утворюючи сполуки з кальцієм, білком і т.п.

Незрілість деяких ферментних систем у слизовій оболонці кишечника може сприяти всмоктуванню ліків. Враховуючи високу частоту порушення мікроциркуляції в кишечнику, особливо у недоношених та при різних патологічних станах, всмоктування більшості речовин з кишечника буде зниженим.

Розподіл речовини в організмі залежить від вмісту в ньому води та співвідношення інтра- й екстрацелюлярної рідини, від зв'язування препаратів з білками плазми, тропності препарату до певних органів і тканин (наприклад, від наявності рецепторів до препарату), проникності гістогематичних бар'єрів. У новонароджених значно збільшений вміст рідини в організмі та її позаклітинний вміст, ніж у людей старших вікових груп (рис. 1).

Наявність великого обсягу позаклітинної рідини (у недоношених новонароджених — 60 %, у доношених — 45%, у дітей 1 року — 25%, у дорослих — 20 %) і високої швидкості її добового обміну (у новонароджених — 60%, а у дорослих — 14%) сприяє легкому розподілу і швидкому виведенню гідрофільних препаратів, при цьому концентрація препарату в крові незначна. А при дегідратації дитини концентрація лікарського засобу в плазмі різко зростає і виникає небезпека токсичної дії. Цей факт потрібно враховувати при використанні водорозчинних засобів, особливо у недоношених дітей

У той же час, жиророзчинні засоби, до складу яких входять неіонізовані малополярні речовини, через низький рівень жирової тканини у недоношених (рис. 2), не можуть накопичуватись у підшкірній жировій тканині,



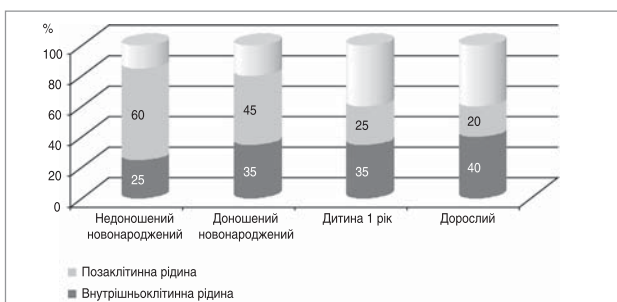


Рис. 1. Вміст та розподіл води в організмі людини залежно від віку

а отже їх концентрація у плазмі крові може бути значно вищою, ніж у доношених новонароджених чи дітей старшого віку, у яких вміст жирової тканини значно більший. У таблиці 1 наведені об'єми розподілу деяких гідрофільних та ліпофільних препаратів залежно від віку дітей (для водорозчинних — показники новонароджених перевищують значення у старших дітей майже в 2 рази, для жиророзчинних — навпаки зменшені у 2 рази), що ще раз ілюструє некоректність розрахунку дози простим перерахунком на кг маси тіла.

У новонароджених знижене співвідношення м'язової тканини до маси тіла (див. рис. 2). Зниження кровотоку скелетних м'язів та неефективність м'язових скорочень може знижувати темпи всмоктування у м'язових тканинах.

Велике значення в розподілі лікарських речовин має проникність гистогематичних бар'єрів, яка у більшості випадків у новонароджених вища. Особливо важлива висока проникність гематоенцефалічного бар'єру, яка суттєво змінюється при захворюваннях, характерних для новонароджених дітей (гіпоксія, гіпотермія та ін.), в основному в бік збільшення. Введення гіперосмолярних речовин також підвищує проникність гематоенцефалічного бар'єру, тому такі речовини слід вводити обережно, а у дітей з групи ризику по ураженню ЦНС, не вводити взагалі. Істотний вплив на проникність гематоенцефалічного бар'єру має рівень рН. Розвиток ацидозу сприяє проникненню в ЦНС слабких кислот.

Підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єру для ліпофільних лікарських засобів призводить до накопичення їх в тканинах головного мозку в більш високих концентраціях, ніж у дітей старшого віку, і прояву їх токсичного ефекту.

Певна частина ліків зв'язується з білками крові в основному, з альбумінами (ліки з кислим рН) і з альфа1-глобуліном (ліки з лужним рН). Розподілу піддається тільки незв'язана (вільна) фракція лікарського засобу, тому що комплекс з білком занадто великий для проходження через мембрани. Саме незв'язана частина відповідає за клінічні ефекти — як за основні, так і за небажані (побічні). Зв'язування препарату з білками плазми крові у новонароджених менше, ніж у дітей стар-

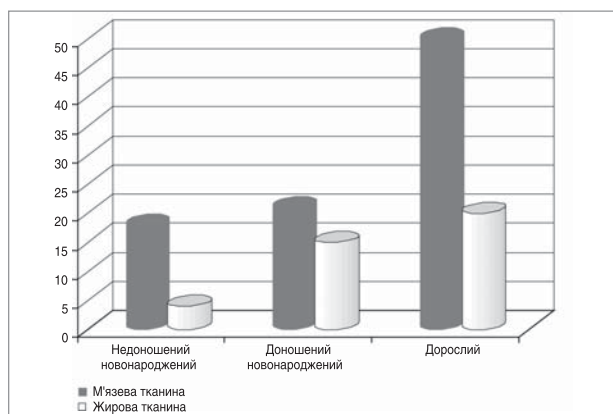


Рис. 2. Пропорції жирової та м'язової тканин у організмі новонароджених та дорослих, %

шого віку і дорослих через менший вміст білків в плазмі, наявність фетального альбуміну, що має свої особливості зв'язування з лікарським засобом і велику кількість вільних жирних кислот, що перешкоджають зв'язуванню з білками. Таким чином, лікарські препарати присутні у крові переважно у вільному вигляді, що збільшує ризик їх шкідливої дії.

Уремія, нефротичний синдром, ацидоз, недостатність білків у їжі зменшують зв'язування препаратів з білками плазми. Крім того самі лікарські засоби з високим показником спорідненості з білками плазми крові (вище 90%) можуть витіснити із зв'язку з білками ендogenous речовини (білірубін) і сприяти розвитку патологічних станів (білірубінової енцефалопатії).

Елімінація лікарської речовини з організму здійснюється шляхом біотрансформації, в основному в печінці, і виведення нирками. Біотрансформація на першому етапі здійснюється шляхом окислення, на другому — шляхом кон'югації. Система цитохрому Р-450, що здійснює окислення більшості речовин, має найбільшу активність у печінці.

У плода активність системи цитохрому Р-450 становить від 1/5 до 4/5 активності у дорослих. Причому найбільша його активність не в печінці, а в наднирниках. Ендogenous продукти у плода окислюються краще, ніж екзogenous. Активність глутатіонтрансферази — вище. Здатність ферментів біотрансформації до індукції у плода нижче. Ферменти кон'югації дозрівають не одночасно. До народження дитини швидкість окислення цитохромом Р-450, НАДФ і цитохромом С знижена порівняно з дорослим на половину, а концентрація цитохрому Р-450 нижча на 30%. Низька активність глюкуронілтрансферази призводить до зниження метаболізму таких препаратів, як адреналін, кофеїн, серцеві глікозиди, анальгін, парацетамол, вікасол.

У новонародженого, особливо у недоношеного, багато систем біотрансформації є незрілими і основну роль у виведенні медикаментів відіграють нирки.

Таблиця 1

Об'єми розподілу деяких гідрофільних та ліпофільних препаратів залежно від віку дітей, л/кг

Препарати	Екстремально недоношені	Недоношені	Доношені	Діти до 1 року	Діти старшого віку
Водорозчинні препарати					
Амікацин	0.7	0.65	0.5	0.4	0.35
Ванкоміцин	0.97	0.65	0.55	0.45	0.4
Парацетамол	0.7	0.65	0.6	0.5	0.5
Жиророзчинні препарати					
Пропрофол	-	3.14	3.7	6.4	7.1
Тіопентал	-	-	3.6	5.4	8.3

Таблиця 2

Препарати, що викликають побічні дії у недоношених дітей

Препарат	Патологія
Хлорамфенікол	«Сірий» синдром
Вітамін Е в / в	Асцит, шок
Бікарбонат натрію	Геморагії
Амфотерицин В	Анурії
Гепарин	Кровотечі
Аміноглікозиди	Глухота, нефротоксичність
Вітамін К	Жовтяниця
Фентаніл	Судоми, ригідність грудної клітини
Дексаметазон	Шлункові кровотечі, гіпертензія
Індометацин	Олігурія, гіпонатріємія, закриття боталової протоки

У здорового новонародженого виведення препаратів нирками знижене, особливо в період фізіологічної олігурії, що збільшує період напіввиведення препаратів, що екскретуються переважно нирками. За показниками кліренсу ендogenous креатиніну дітей перших днів життя можна прирівняти до пацієнтів з нирковою недостатністю, що вимагає відповідної зміни режиму дозування деяких лікарських препаратів. Виведення ліків нирками у новонароджених у цілому сповільнено через більш низьку, ніж у дорослих, клубочкову фільтрацію (по виділенню креатиніну — приблизно в 2 рази); меншу проникність базальної мембрани ниркових клубочків; внаслідок незавершеного розвитку ферментних систем, що забезпечують екскрецію в каналцях нирок ліків та їх метаболітів.

Побічні ефекти дії лікарських препаратів у новонароджених також можуть істотно відрізнятися, небажані явища більш рідкісні, ніж у дорослих, проте побічні реакції служать причиною припинення терапії у 50% пацієнтів і вимагають лікування в 1/3 випадків.

Ще в 1980 році І.В. Маркова і В.І. Калиничева виділяли групи препаратів:

- засоби, застосування яких у новонароджених не більш небезпечно, ніж в інших вікових групах (пеніциліни, макроліди, ністатин, кофеїн, фенобарбітал та ін.);
- лікарські засоби, що використовуються з обережністю (атропін, аміназин, амідопірін, серцеві глікозиди, амінофілін, гентаміцин, лінкоміцин);
- засоби, протипоказані новонародженим (хлорамфенікол, тетрациклін, канаміцин, мономіцин, налідіксова кислота, сульфаніламід, саліцилати, морфін і морфіноподібні анальгетики).

Найбільша кількість побічних ефектів спостерігається при застосуванні гідрокортизону (призначення гормональних препаратів у віці до 35 днів істотно підвищує ризик генералізованої кандидозної інфекції), теофіліну. Фуросемід підвищує ризик персистування відкритої артеріальної протоки, гіперкальціурії, вторинних порушень функцій паращитовидних залоз у новонароджених. У таблиці 2 наведені описані побічні дії лікарських препаратів у недоношених новонароджених.

Основні побічні реакції у новонароджених дітей: нефротоксичність, гематотоксичність та нейротоксичність.

**Нефротоксичність.** Антибактеріальні препарати є основною причиною захворювань нирок, викликаних застосуванням лікарських препаратів, у всіх вікових групах. Виділяють два механізми ушкодження — токсичний і імунологічний. У новонароджених проявляється насамперед токсичне ушкодження. В основному нефротоксичність оборотна, і ліквідується при припиненні терапії. Тим не менш, може виникнути гостра ниркова недостатність. Особливо це небезпечно для новонароджених з дуже низькою масою при народженні. Аміноглікозиди

в комбінації з ампіциліном або амоксициліном і ванкоміцином у комбінації з цефтазидимом широко застосовуються у відділеннях новонароджених. Однак, загальновідомо, що аміноглікозиди і ванкоміцин є найбільш, а пеніциліни, цефалоспорины та монобактами — менш нефротоксичними антибактеріальними препаратами.

**Гематотоксичність.** Мала активність відновлюючих ферментів в еритроцитах і наявність легко окислювального фетального гемоглобіну призводять до того, що ряд ліків викликає утворення метгемоглобіну і їх гемоліз у новонароджених. Використання таких препаратів як нітрофурані, вікасол, може спричинити розвиток гемолізу та метгемоглобінемії у новонароджених, що обумовлено високим вмістом у крові, особливо у недоношених, фетального гемоглобіну. Гемоліз еритроцитів спостерігається тільки під час прийому препарату і зазвичай швидко припиняється після його відміни.

Найбільш часто проявляють гематотоксичність деякі антибактеріальні препарати (пеніциліни 4, 5, 6 поколінь, хлорамфеніколи, оксозалідіони, глікопептиди, нітрофурані, сульфаніламід), неселективні нестероїдні протизапальні засоби, деякі нейролептики.

**Нейротоксичність.** Кількість альбумінів у плазмі новонароджених менша, ніж у дорослих, при цьому багато лікарських засобів менш міцно зв'язуються білками і легше витісняються природними метаболітами, наприклад білірубіном. Збільшується вільна фракція білірубіну в крові з відповідним зростанням його токсичної дії. При гіпербілірубінемії новонароджених призначення лікарських засобів, з високим показником спорідненості з білками плазми крові (вище 90%), може стати причиною розвитку у дитини ядерної жовтяниці. Застосування для стимуляції синтезу сурфактанту у недоношених з синдромом дихальних розладів (СДР) амброксолу (80% — показник спорідненості), а також індометацину (99%) або ібупрофену (99%) для закриття боталової протоки може стати причиною розвитку ядерної жовтяниці і затримки психічного розвитку дітей.

Перспективними є фармакогенетичні дослідження, результати яких дозволять передбачити схильність до токсичності, резистентності різних лікарських препаратів.

Останніми роками широко проводяться дослідження можливостей застосування нанотехнологій при виробництві лікарських засобів, що особливо перспективно для неонатальної фармакології.

Не дивлячись на накопичені знання, проведення фармакотерапії у новонароджених, особливо у недоношених дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла, лишається складним завданням, враховуючи особливості функціонування різних органів та систем організму цього періоду життя, а також дуже малу кількість клінічних досліджень у такого контингенту пацієнтів внаслідок обмеженої можливості їх проведення.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жданович О.И., Коломийченко Т.В. Основні проблеми сучасної неонатальної фармакотерапії // Современная педиатрия. — 2013. — № 6. — С.62—71.
2. Неонатология: национальное руководство / Под ред. академика РАМН Володина Н.Н. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 749 с.
3. Нечаев В.Н. Антибиотикотерапия у новорожденных и детей раннего возраста. — М.: Практическая Медицина, 2009. — 127 с.
4. Allegaert K., van den Anker J., Naulaers G., et al. Determinants of drug metabolism in early neonatal life // Curr Clin Pharmacol. — 2007. — № 2(1). — P.23—29.
5. Allegaert K., van den Anker J., Tayman C., de Hoon J. Determinants of variability in clearance of exogenous compounds in neonates // Verh K Acad Geneesk Belg. — 2009. — № 71(3). — P.42—64.
6. Allegaert K., Verbesselt R., Naulaers G. et al. Developmental pharmacology: neonates are not just small adults // Acta Clin Belg. — 2008. — № 63. — P.16—24.
7. Allegaert K., van de Velde M., van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology // Pediatric Anesthesia. — 2014. — № 24. — P.30—38.
8. Amin S.B., Harte T., Scholer L. et al. Intravenous lipid and bilirubin-albumin binding variables in premature infants // Pediatrics. — 2009. — № 124(1). — P.211—217.
9. Anderson B.J., Allegaert K. The pharmacology of anaesthetics in the neonate // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. — 2010. — № 24. — P.419—431.
10. de Wildt S.N. Profound changes in drug metabolism enzymes and possible effects on drug therapy in neonates and children // Expert Opin Drug Metab Toxicol. — 2011. — № 7. — P. 935—948.
11. Johnson T.N., Thomson M. Intestinal metabolism and transport of drugs in children: the effects of age and disease // J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2008. — № 47(1). — P.3—10.
12. Leeder J.S. Developmental pharmacogenetics: a general paradigm for application to neonatal pharmacology and toxicology // Clin Pharmacol Ther. — 2009. — № 86. — P.678—682.
13. Lutsar I., Metsvaht T. Understanding pharmacokinetics/pharmacodynamics in managing neonatal sepsis // Curr Opin Infect Dis. — 2010. — № 23(3). — P.201—217.
14. McIntyre J., Choonara I. Drug toxicity in the neonate // Biol Neonate. — 2004. — № 86(4). — P.218—221.
15. Meakin G. Neuromuscular blocking drugs in infants and children // Cont Educ Anaesth Crit Care Pain. — 2007. — № 7. — P.143—147.
16. Rodriguez W., Selen A., Avant D. et al. Improving pediatric dosing through pediatric initiatives: what we have learned // Pediatrics. — 2008. — № 121. — P.530—539.
17. Sistonen J., Madadi P., Ross C.J. et al. Prediction of codeine toxicity in infants and their mothers using a novel combination of maternal genetic markers // Clin Pharmacol Ther. — 2012. — № 91. — P.692—699.
18. Skinner A.V. Neonatal pharmacology // Anaesthesia and intensive care medicine. — 2012. — №3. — P.79—84
19. Smits A., Annaert P., Allegaert K. Drug disposition and clinical practice in neonates: cross talk between developmental physiology and pharmacology // Handb Exp Pharmacol. — 2011. — № 205. — P.3—49.
20. Smits A., Kulo A., de Hoon J.N., Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations // Int J Pharm. — 2013. — № 452(1—2). — P.8—13.
21. Staelens S., van den Driessche M., Barclay D. et al. Gastric emptying in healthy newborns fed an intact protein formula, a partially and extensively hydrolyzed formula // Clin Nutr. — 2008. — № 27(2). — P.264—268.
22. Sumpter A., Anderson B.J. Pediatric pharmacology in the first year of life // Curr Opin Anaesthesiol. — 2009. — № 22. — P.469—475
23. Tayman C., Rayyan M., Allegaert K. Neonatal Pharmacology: Extensive Interindividual Variability Despite Limited Size // J Pediatr Pharmacol Ther. — 2011. — № 16(3). — P.170—184.
24. Tziella C., Borghesi A., Perotti G.F. et al. Use and misuse of antibiotics in Neonatal Intensive Care Unit // J Matern Fetal Neonatal Med. — 2012. — № 25. — P.35—37.
25. Ward R.M., Kern S.E. Clinical trials in neonates: a therapeutic imperative // Clin Pharmacol Ther. — 2009. — № 86. — P.585—587.
26. Zaffanello M., Bassareo P.P., Cataldi L. et al. Long-term effects of neonatal drugs on the kidney // J Matern Fetal Neonatal Med. — 2010. — № 23(Suppl 3). — P.87—89.
27. Zhu R., Kiser J.J., Seifart H.I. et al. The pharmacogenetics of NAT2 enzyme maturation in perinatally HIV exposed infants receiving isoniazid // J Clin Pharmacol. — 2012. — № 52. — P. 511—519.

### Особенности фармакотерапии у новорожденных и недоношенных детей

*А.И. Жданович, Т.К. Знаменская, Р.И. Жданович*

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

В статье описаны особенности физиологии новорожденных и недоношенных детей, обуславливающие различия фармакокинетики и фармакодинамики. Описаны основные побочные реакции применения лекарственных средств в этой категории пациентов.

**Ключевые слова:** новорожденные, недоношенные, фармакотерапия, фармакодинамика, фармакокинетика

### Features pharmacotherapy for newborn and premature babies

*O.I. Ghdanovich, T.K. Znamenskaya, R.I. Ghdanovich*

State establishment «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

This article describes the features of the physiology of the newborn and premature babies, causing the differences of pharmacokinetics and pharmacodynamics. Describes the main side effects of drug use in this category of patients.

**Key words:** newborn, premature, pharmacotherapy, pharmacodynamics, pharmacokinetics.

### Сведения об авторах:

**Жданович Алексей Игоревич** — д.мед.н., вед. н. сотр. отделения неонатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-63-44; эл. адрес: alexgdanovich@gmail.com.

**Знаменская Татьяна Константиновна** — д.мед.н., проф., руководитель отделения неонатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-32.

**Жданович Розалия Ильнуровна** — врач-реаниматолог отделения интенсивной терапии новорожденных ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-63-44.

Статья поступила в редакцию 02.09.2014 г.



УДК: 616.391-053.3:577.161.2:613.25

Н.І. Токарчук, М.М. Пугач

## Забезпеченість вітаміном D при рахіті у дітей першого року життя, які мають фізичний розвиток, що перевищує вікову норму

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

**Мета:** вивчити забезпеченість вітаміном D при рахіті у дітей першого року життя, які мають ожиріння.

**Пацієнти і методи.** Під спостереженням знаходились 36 дітей віком від 2 до 12 місяців, які мали клінічні ознаки рахіту. За показниками фізичного розвитку дітей було розподілено на групи: до основної групи увійшли 18 пацієнтів, групи порівняння склали 18 дітей з показниками фізичного розвитку, які відповідали нормальним значенням. Контрольну групу сформовано з 15 практично здорових дітей. Оцінювались дані клініко-анамнестичного обстеження та визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові.

**Результати.** Зниження рівня 25(OH)D відмічалось як у дітей основної групи (72,2%), так і у дітей групи порівняння (64,7%). Аналіз середніх рівнів гідроксिवітаміну D у сироватці крові свідчить, що достовірно нижчі рівні зафіксовані у дітей основної групи ( $p < 0,05$ ). При зіставленні отриманих даних щодо забезпеченості вітаміном D залежно від фізичного розвитку у дітей, які мають ожиріння, виявлено вірогідні ( $p < 0,05$ ) відмінності в середніх значеннях відносно групи порівняння.

**Висновки.** На даний час провідну роль у патогенезі рахіту у дітей першого року життя грає не стільки екзогенний дефіцит вітаміну D, скільки особливості його метаболізму під впливом сукупності факторів ризику ендогенного походження, одним з яких, можливо, є ожиріння.

**Ключові слова:** рахіт, ожиріння, діти раннього віку, гідроксिवітамін D.

### Вступ

Дефіцит D-гормона (частіше позначається, як дефіцит вітаміну D) серед дорослого та дитячого населення займає провідне місце серед основних проблем світової охорони здоров'я. Підраховано, що 1 млрд людей у світі мають дефіцит або недостатність вітаміну D [9]. Отримані останніми роками нові наукові дані про метаболізм вітаміну D призвели до зміни поглядів на нього, як на звичайний вітамін. У даний час прийнято говорити про цілісну вітамін D-ендокринну систему, яка забезпечує не тільки регуляцію фосфорно-кальцієвого обміну, але й підтримує функціонування багатьох органів і систем [2]. У зв'язку з цим у всьому світі зростає увага до питань забезпеченості організму цим вітаміном у різні вікові періоди життя людини, особливо у дитячому віці.

Відомо, що дефіцит вітаміну D є головним етіологічним фактором у розвитку рахіту у дітей раннього віку. Останнім часом вітамін D-дефіцитний рахіт за своїм практичним значенням залишається в центрі уваги вчених, педіатрів та сімейних лікарів. Це не лише педіатрична, але й медико-соціальна проблема. Незважаючи на певні успіхи, вищевказана тема залишається складною та дискусійною через значну поширеність рахіту серед дітей раннього віку. Більшість літературних джерел вказує на його частоту у дітей першого року життя на рівні від 20% до 65%, залежно від кліматично-географічних умов їх проживання [6]. Поширеність рахіту в Україні залишається високою і становить 40–66% [3]. Однак справжні цифри можуть значно перевищувати офіційні у зв'язку з гіподіагностикою легких форм рахіту.

Сьогодні вітамін D-дефіцитний рахіт розглядається як захворювання не стільки з позиції недостатнього надходження вітаміну D в організм дитини, скільки з урахуванням особливостей його обміну під впливом ендо- та екзогенних факторів. Рахіт розвивається зазвичай у дітей, які мають ті чи інші фактори схильності.

Аналіз літературних джерел вказує, що функціональним показником вмісту вітаміну D в організмі дитини є рівень гідроксिवітаміну D (25(OH)D). Рівень даної

речовини відображає як утворення вітаміну D у шкірі, так і надходження його з їжею.

Сучасні дослідження показують, що одним із факторів ризику дефіциту вітаміну D є ожиріння [4,12]. Існують докази того, що метаболізм даної речовини, депошування, біодоступність та біологічна роль знаходяться в залежності від об'єму жирової тканини [7]. Нещодавні дослідження довели, що люди, які мають надмірну масу тіла, на відміну від людей з нормальною вагою, потребують більш високих доз вітаміну D для досягнення однакових його концентрацій у сироватці крові [8].

Патогенетичний взаємозв'язок між ожирінням та дефіцитом вітаміну D, ймовірно, зумовлений декількома механізмами. По-перше, при ожирінні вітамін D, який є жиророзчинною речовиною, розподіляється в значному об'ємі жирової тканини, що призводить до зниження його концентрації у плазмі крові [4]. По-друге, при надмірній масі тіла виникає обмеження біодоступності вітаміну D, що викликане захопленням вітаміну D адіпоцитами та депошування в жировій тканині. Є наукові праці, які стверджують, що залежність дефіциту вітаміну D від об'єму жирової тканини прямо пропорційна [10]. По-третє, існують генетичні докази того, що збільшення значення індексу маси тіла (ІМТ) призводить до зниження рівня вітаміну D у сироватці крові [7]. По-четверте, відносно дітей раннього віку доведено, що одним із значущих факторів ризику розвитку вітаміну D-дефіцитного рахіту в сучасних умовах є прискорені темпи збільшення маси тіла та зросту [1]. Також досить важливим є факт, що під впливом надмірної ваги спостерігається підвищення навантаження на кісткову систему.

Попри дані, які відомі про асоціацію надмірної маси тіла та ожиріння з дефіцитом вітаміну D та, як наслідок, розвитку рахіту у вищевказаної вікової групи, зміни в організмі дитини потребують подальшого ретельного вивчення, що і визначило мету даного дослідження. Визначення забезпеченості вітаміном D дозволить розширити наше уявлення про патогенетичні аспекти рахіту.

**Мета** роботи: вивчити забезпеченість вітаміном D при рахіті у дітей першого року життя, які мають ожиріння.

### Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводилось на базі інфекційно-боксованого відділення для дітей раннього віку обласної дитячої клінічної лікарні м. Вінниці. Під наглядом знаходились 36 дітей віком від 2 до 12 місяців, які мали клінічні ознаки рахіту. Згідно з оцінкою за графіками фізичного розвитку (наказ №149 МОЗ України від 2008 року), дітей розподілено на групи. Основну групу сформували 18 дітей з показниками фізичного розвитку (маса тіла для даного віку, співвідношення маси тіла до зросту, ІМТ), що перевищували вікову норму. Групу порівняння склали 18 дітей з фізичним розвитком, що відповідав віковій нормі, які мали супутній діагноз D-вітамін-дефіцитного рахіту. Контрольна група сформована з 15 практично здорових дітей.

У дослідження були включені діти від одноплідної вагітності без грубих порушень у стані здоров'я, матері яких не мали хронічних захворювань, котрі з урахуванням патогенезу могли спричинити порушення фосфорно-кальцієвого метаболізму у дітей. Критеріями виключення з дослідження були: недоношена вагітність, природжені вади розвитку; синдром мальабсорбції; хвороби обміну речовин, тривале застосування лікарських засобів, здатних впливати на метаболізм вітаміну D та фосфорно-кальцієвий обмін; небажання матері брати участь у дослідженні. Клінічне обстеження дітей включало оцінку фізичного розвитку, загально-соматичного статусу з метою виявлення у них симптомів вітаміну D-дефіцитного рахіту.

Для визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові використано кількісний електрохемілюмінесцентний метод за допомогою апарату Elecsys (Roche Diagnostics, Німеччина) тест-системами cobas. Даний метод на сьогодні є найбільш чутливим і дозволяє вимірювати концентрацію досліджуваної речовини в широкому діапазоні з високою точністю. Слід зазначити, що вивчена тест-система не виявляє неактивну форму, а саме 3-емпір 25(OH)D, який за результатами сучасних досліджень визначається в крові дітей віком до 1 року. Отже, даний аспект є важливим для отримання достовірних результатів рівня 25(OH)D у сироватці крові у когорті дітей даної вікової групи.

Оцінку забезпеченості вітаміном D здійснювали згідно з останньою класифікацією, за якою дефіцит вітаміну D встановлювався при рівні 25(OH)D нижче 50 нмоль/л, недостатність вітаміну D – при показниках 25(OH)D між 75 і 50 нмоль/л. Концентрація у сироватці крові 25(OH)D 75 нмоль/л і вище вважалася в межах норми [8]. Деякі науковці виділяють тяжкий дефіцит вітаміну D, який діагностувався при показнику 25(OH)D нижче 25 нмоль/л [5].

Статистичну обробку отриманих даних проводили із 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  $\chi^2$ . Відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

У ході дослідження нами було проведено комплексне клініко-анамнестичне обстеження дітей першого року життя та визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові. Серед обстежених пацієнтів переважали хлопчики (66,6%). За віком переважали діти від 2 до 6 місяців

(63,8%). Середній вік дітей основної групи становив  $5,6 \pm 1,7$  місяці, групи порівняння –  $4,8 \pm 2,4$  місяці.

З анамнезу було з'ясовано, що специфічна антенатальна профілактика рахіту, яка полягала в застосуванні вітамінно-мінеральних комплексів під час вагітності (вміст холекальциферолу – 500 МО), проводилась лише у 2,8% випадків.

Аналіз стану специфічної профілактики вітаміну D-дефіцитного рахіту у обстежених дітей продемонстрував, що клінічні прояви розвивалися навіть у разі профілактичного прийому вітаміну D. Специфічна профілактика рахіту не проводилась лише у 6 (16,6%) обстежених, тоді як 23 (63,8%) дитини отримували препарат холекальциферолу. Лікувальну дозу вітаміну D3 (2000 МО) до надходження в стаціонар отримали 7 (19,4%) дітей. Отримані дані підтверджують, що в даний час провідну роль у патогенезі рахіту відіграє не стільки екзогенний дефіцит вітаміну D, скільки особливості його метаболізму під впливом сукупності факторів ризику ендегенного походження.

Нами проведено аналіз схильності дітей до рахіту залежно від характеру вигодовування. Так, у 47,2% випадків досліджувані немовлята в перші 6 місяців життя вигодовувалися виключно або переважно материнським молоком, 33,3% дітей перебували на штучному вигодовуванні адаптованими молочними сумішами, 5 (13,8%) дітей отримували грудне молоко і молочну суміш у рівних співвідношеннях, 2 (5,5%) дитини до госпіталізації у стаціонар отримували переважно коров'яче молоко. Результати досліджень показали, що серед обстежених переважали діти першого півроку життя, які перебували виключно або переважно на грудному вигодовуванні. Це пояснюється тим, що годування дитини жіночим молоком, ймовірно, не задовольняє добову потребу в цьому вітаміні, адже в материнському молоці вміст холекальциферолу становить лише від 15 до 50 МО/л [11].

Нами було розглянуто особливості клінічного перебігу рахіту у обстежених дітей. Встановлено, що у більшості дітей основної групи (16 (88,8%) дітей) та групи порівняння (17 (94,4%) дітей) перебіг рахіту був підгострий. У клінічній картині захворювання переважав легкий ступінь тяжкості вітаміну D-дефіцитного рахіту незалежно від групи дослідження (по 83,3% випадків у дітей основної групи та групи порівняння), середньотяжкий рахіт мали по 16,3% дітей у кожній групі відповідно, клінічних форм тяжкого ступеня рахіту серед обстежених не зафіксовано.

З метою оцінки забезпеченості вітаміном D дітей із рахітом було проведено визначення у них концентрації 25(OH)D у сироватці крові. Отримані дані статусу вітаміну D у обстежених дітей зіставлялися з показниками фізичного розвитку.

У результаті інтерпретації отриманих даних встановлено, що зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові відмічалось як у дітей основної групи (72,2%), так і у дітей групи порівняння (64,7%). Недостатність вітаміну D частіше зустрічалась у дітей групи порівняння (рис. 1). Тоді як дефіцит вітаміну D спостерігався майже вдвічі частіше у дітей основної групи порівняно з дітьми групи. Тяжкий дефіцит вітаміну D мав місце лише у дітей, фізичний розвиток яких перевищував норму.

За даними оцінки фізичного розвитку у 33,3% дітей основної групи встановлено ожиріння, у 27,8% – надмірну масу тіла, у 38,9% – ризик надмірної маси тіла. При проведенні аналізу щодо забезпеченості вітаміном D залежно від фізичного розвитку у дітей основної групи

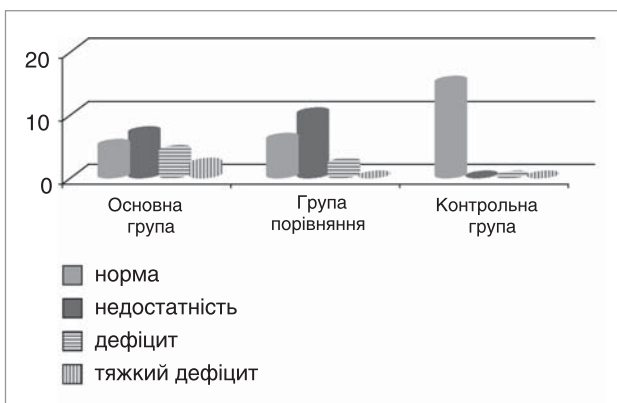


Рис. 1. Забезпеченість вітаміном D у обстежених дітей

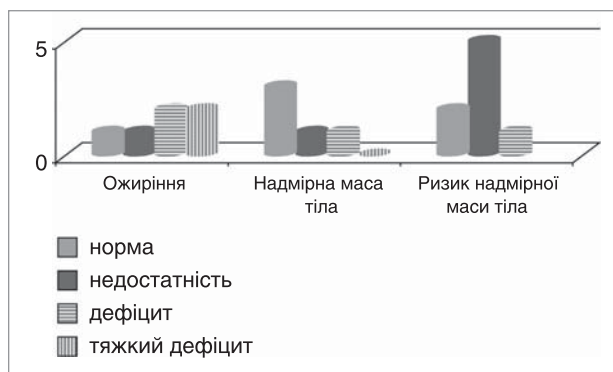


Рис. 2. Забезпеченість вітаміном D залежно від фізичного розвитку дітей основної групи

встановлено, що більш виразне зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові спостерігалось у дітей з ожирінням, порівняно з дітьми, які мали надмірну масу тіла чи ризик її розвитку (рис. 2).

Середні значення концентрації 25(OH)D у сироватці крові дітей основної групи були достовірно зниженими ( $44,81 \pm 18,86$  нмоль/л) порівняно з показниками у групі порівняння ( $63,17 \pm 18,86$  нмоль/л) та дітей контрольної групи ( $86,98 \pm 16,09$  нмоль/л),  $p < 0,05$ . Середні значення гідроксिवітаміну D залежали також від показників фізичного розвитку дітей. Так, при ожирінні вміст 25(OH)D у сироватці крові дітей становив  $32,33 \pm 11,26$  нмоль/л. Тоді як при надмірній масі тіла та при ризику надмірної маси тіла рівень гідроксिवітаміну D був достовірно вищим ( $51,17 \pm 13,08$  нмоль/л, та  $52,44 \pm 14,31$  нмоль/л відповідно),  $p < 0,05$ .

Аналіз середніх рівнів гідроксिवітаміну D у сироватці крові залежно від показників фізичного розвитку свідчить, що достовірно нижчі рівні зафіксовані у дітей основної групи ( $p < 0,05$ ). При порівнянні даних щодо забезпеченості вітаміном D залежно від фізичного розвитку виявлено, що вірогідні відмінності у середніх значеннях відносно групи порівняння відмічено у дітей, які мають ожиріння.

### Висновки

Отримані дані підтверджують положення про те, що в даний час провідну роль у патогенезі рахіту у дітей першого року життя відіграє не стільки екзогенний дефіцит вітаміну D, скільки особливості його метаболізму під впливом сукупності факторів ризику ендогенного походження, одним із яких, імовірно, є ожиріння.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Дмитриева Ю. А. Факторы риска и особенности течения рахита у детей раннего возраста в современных условиях : автореф. дис. ... к.мед.н. / Ю. А. Дмитриева — М., 2011. — 104 с.
2. Захарова И. Н. Роль метаболитов витамина D при рахите у детей / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, Ю. А. Дмитриева // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 3. — С. 68—73.
3. Ігнатко Л. В. Особливості перебігу рахіту у дітей раннього віку із соціопатичних сімей / Л. В. Ігнатко // Проблеми клініч. педіатрії. — 2010. — № 4 (10). — С. 27—30.
4. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении / Дедов И. И., Мазурина Н. В., Огнева Н. А. [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2011. — № 2. — С. 3—10.
5. Поворознюк В. В. Дефіцит и недостаточность витамина D, вторичный гиперпаратиреоз, показатели минеральной плотности костной ткани у жителей Украины разного возраста / В. В. Поворознюк, Н. И. Балацкая // Нов. медицины и фармации. — 2012. — № 20—22. — С. 10.
6. Третьякова О. С. Рахит, или «болезнь растущего организма»: современный взгляд на проблему / О. С. Третьякова // Дитячий лікар. — 2010. — № 2. — С. 24—39.
7. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts / Vimalaswaran K. S., Berry D. J., Lu C., Tikkanen E. [et al.] // PLoS Med. — 2013. — Vol. 10 (2). — P. 1001383.
8. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromso study / Jorde R., Sneve M., Emaus N. [et al.] // Eur. J. Nutr. — 2010. — Vol. 49. — P. 401—407.
9. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96(7). — P. 1911—193.
10. Roth C. L. Vitamin d deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines / C. L. Roth, C. Eifers, M. Kratz // J. Obes. — 2011; 2011:495101.
11. Sahay M. Rickets-vitamin D deficiency and dependency / M. Sahay, R. Sahay // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. — 2012. — Vol. 16 (2). — P. 164—76.
12. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications / Earthman C. P., Beckman L. M., Masodkar K., Sibley S. D. // Int. J. Obes (Lond). — 2012. — Vol. 36. — P. 387—396.

### Обеспеченность витамином D при рахите у детей первого года жизни, которые имеют ожирение

Н.И. Токарчук, М.Н. Пугач

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

Цель: изучить обеспеченность витамином D при рахите у детей первого года жизни, имеющих ожирение.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 36 детей в возрасте от 2 до 12 месяцев, имевших клинические признаки рахита. По показателям физического развития дети были распределены на группы: в основную группу вошли 18 пациентов, группу сравнения составили 18 детей с



показателями физического развития, которые соответствовали значениям возрастных норм. Контрольная группа сформирована из 15 практически здоровых детей. Оценивались данные клинико-anamnestического обследования и определения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови.

**Результаты.** Снижение уровня 25(OH)D отмечалось как у детей основной группы (72,2%), так и у детей группы сравнения (64,7%). Анализ средних уровней гидрокси Витамина D в сыворотке крови свидетельствует, что достоверно более низкие уровни зафиксированы у детей основной группы ( $p < 0,05$ ). При сопоставлении полученных данных по обеспеченности витамином D в зависимости от физического развития у детей с ожирением выявлены достоверные ( $p < 0,05$ ) различия в средних значениях относительно группы сравнения.

**Выводы.** В настоящее время ведущую роль в патогенезе рахита у детей первого года жизни играет не столько экзогенный дефицит витамина D, сколько особенности его метаболизма под влиянием совокупности факторов риска эндогенного происхождения, одним из которых, возможно, является ожирение.

**Ключевые слова:** рахит, ожирение, дети раннего возраста, гидрокси витамин D.

---

### **The vitamin D provision of the first year infants with a rickets and who are having an obesity**

*N.I. Tokarchuk, M.N. Pugach*

National Medical University named after M.I Pirogov, Vinnitsya, Ukraine

**Purpose:** to study the vitamin D provision of the first year infants with a rickets and who are having an obesity

**Patients and methods:** there were observed 36 children in age from 2–12 months, who were having the rickets clinical features. They were divided into groups according to the physical development index: the main group consist of 18 patients, the comparison group consist of 18 children with the physical development index corresponded to the age norms. The control group consist of 15 healthy children. There were evaluated the clinical- anamnetic researches and the concentration determining 25(OH)D of the blood serum.

**Results:** it was set that the blood level reduction 25(OH)D had the main group of children (72,2%), so as the comparison group of children (64,7%). The analysis of the hydroxyvitamin D medium level in a blood serum fixed the lower levels of the main group of children ( $p < 0,05$ ). When comparing the data as for the vitamin D provision that depending on the physical children's development with an obesity had an ( $p < 0,05$ ) index.

**Conclusion:** At present days the leading role in the rickets pathogenesis among first year children plays not only an exogenous vitamin D deficiency but also its metabolism features under the influence of the risk factors of the endogenous origin, one of which is possibly an obesity.

**Key words:** a rickets, an obesity, early age children, hydroxyvitamin D

---

### **Сведения об авторах:**

**Токарчук Надежда Ивановна** — д.мед.н., проф. каф. педиатрии № 1 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 55-12-71; e-mail: Nadia\_tokarchuk@mail.ru

**Пугач Марина Николаевна** — аспирант педиатрии № 1 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 55-12-71.

Статья поступила в редакцию 29.04.2014 г.

УДК 616.71-007.234-053.2:616-053.9

**Т.В. Буднік**

## Остеопороз — педіатрична проблема з геріатричними наслідками

ДЗ «Луганський державний медичний університет», Україна

**Резюме.** У роботі наведено сучасні відомості щодо поширеності та перебігу остеопорозу у дітей. Особливу увагу приділено причинним факторам «омолодження» остеопорозу, віковим особливостям мінеральної щільності кісток та становленню піку кісткової маси. Наведено дані про вікові зміни маси м'язів, сполучної і жирової тканини, як у всьому кістяку, так і в окремих сегментах.

**Ключові слова:** остеопороз, діти, мінеральна щільність кістки, пікова кісткова маса.

Остеопороз — системне захворювання скелета, що супроводжується зниженням кісткової маси і порушенням її мікроархітекτονіки, призводить до такої симптоматики, як біль і переломи.

За даними ВООЗ, остеопороз за частотою реєстрації посідає четверте місце серед неінфекційної патології, що створює значну проблему для охорони здоров'я. Сьогодні «прогресивне збільшення хворих на остеопороз обумовлено не тільки «старінням» населення, але й «омолодженням» захворювання» [2,6,16]. У період 2000–2010 рр. ВООЗ оголосила Світову декаду кістково-суглобових захворювань.

У 50% випадків остеопороз перебігає безсимптомно або малосимптомно і виявляється лише як переломи. Для остеопорозу найбільш характерні переломи хребта, дистальної третини кісток передпліччя і проксимальної третини стегнової кістки, хоча при значному зниженні мінеральної щільності кістки (МЩК) можливі переломи будь-якої локалізації.

Переломи, пов'язані з остеопорозом, мають ряд особливостей. Головна їхня риса — виникнення при низькій масі мінералів. Внаслідок цього вони зазвичай виникають при мінімальному навантаженні (падіння з висоти, що не перевищує власний зріст, при незручному русі) або навіть без видимої причини. Дослідження показали, що такі впливи в нормі не повинні призводити до пошкодження кістки. До інших особливостей остеопорозних переломів належать: локалізація головним чином у ділянках з переважно трабекулярної кісткою, підвищена частота у жінок порівняно з чоловіками [4,12].

Число переломів, зумовлених остеопорозом, важко підрахувати точно, але переважна більшість тих, що виник-

ли у віці після 50 років при мінімальній травмі, належать до остеопорозних.

При малорухливому способі життя остеопороз зустрічається у 74% випадків, у осіб, зайнятих фізичною працею, — у 23% [6]. У чоловіків і жінок, що страждають на остеопороз, кісткова маса і мінеральна щільність компактної кістки менше на 14–26%. Остеопороз є причиною 20% усіх переломів довгих кісток та 25% хребта. У 65 років 50–84% жінок мають в хребті вміст мінералів нижче порогового значення, а у 85 років — майже усі [4,8].

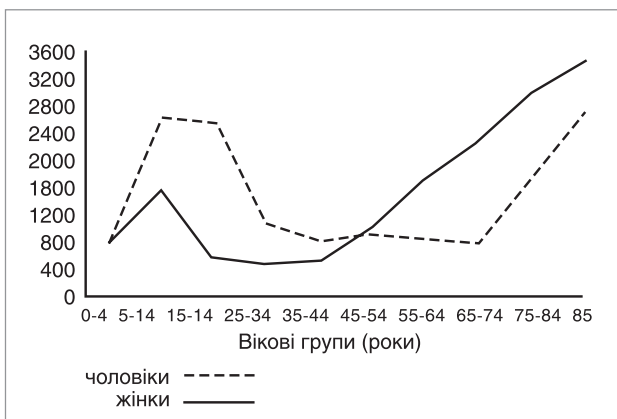
На сьогодні в Україні статистика переломів свідчить про два піки у населення: перший — у дитячому віці, другий — у похилому і старечому віці (рис. 1) [4,10].

Переломи довгих трубчастих кісток у дітей та підлітків на тлі зниженої МЩК трапляються у 50% випадків; у віці 10–15 років 0,3–0,6% дітей мають компресійні переломи хребта, що в загальній популяції дітей становить 2–3% випадків, причому 2/3 з них клінічно лишаються не діагностованими [4,9].

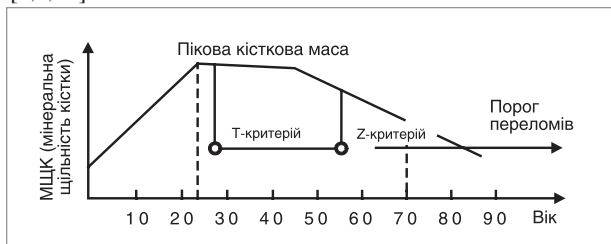
Тобто в педіатрії проблема остеопорозу має також велике соціально-економічне значення. Так, до 40% дітей мають знижений вміст мінералів у скелеті, а це може призвести у 30 років до розвитку остеопорозу [5].

«Омолодження» остеопорозу — результат порушення накопичення кісткової маси у дитячому та підлітковому віці. Саме у дитячому та підлітковому віці накопичується близько 90% генетично детермінованої кісткової маси, що забезпечує міцність і стійкість скелета протягом усього життя. Тому необхідно усунути не тільки остеопенію, але й до 20 років створити більшу, ніж в нормі, масу мінералів [9,10].

Дегенеративно-дистрофічним захворюванням кісток у дітей передують рання стадія остеопорозу — стадія остеопенії. Найчастіше уражаються кістки хребта. При сколіозах, юнацьких кіфозах, ювенільному остеохондрозі хребта завжди є остеопенія. Вона обумовлена ендокринними розладами формування генетично запрограмованого піку кісткової маси у дітей та підлітків, що підвищує ризик розвитку остеопорозу у дорослих. Тому деякі вчені схильні розглядати остеопороз як педіатричну проблему [3,4,16].



**Рис. 1.** Частота переломів на 100 000 населення залежно від віку і статі в Україні за останнє десятиріччя



**Рис. 2.** Формування піку кісткової маси у віковому аспекті

За результатами деяких досліджень, проведених серед підлітків і молодих чоловіків (14–24 років) з патологією хребта, остеопенічний синдром, як самостійна нозологічна група, був виявлений у 14% випадків. У решти пацієнтів він входив до симптомокомплексу сколіозу (45%), остеохондрозу (32%) та юнацького кіфозу (17%) [8,15].

Остеопороз у дітей та молоді сьогодні досліджується у трьох аспектах: клініко-генетичному, біохімічному і морфологічному. Отримані дані свідчать про генетичну природу патології, порушення регуляторних механізмів синтезу на рівні сигнальних молекул і рецепторного апарату. Вплив можливий на рівні клітинної та молекулярної інженерії [12,14].

Розглянемо деякі фактори, що впливають на процес формування піку кісткової маси у дитини.

### 1. Вплив здоров'я матері на МЩК скелета дитини.

Зі збільшенням терміну фізіологічної вагітності наростають частота остеопенічного синдрому та виразності кісткових змін. При остеопенії у матері концентрація Са у сироватці крові і в молоці знижена. Низький вміст мінералів у матері при вагітності відбивається і на скелеті дитини, остеопенія виявляється навіть у новонароджених. У дітей, народжених від матерів з остеопенією, порушення фосфорно-кальцієвого обміну можуть призвести до активного рахіту [1,3].

На МЩК у скелеті дитини впливає генетична конституція організму, гени рецептора естрогену, проколагену типу I, трансформуючого фактора росту b, рецептора вітаміну D (PD), зовнішнє середовище і спосіб життя. У дітей, народжених від жінок, які перенесли пізні токсикози, виявлена більша частота ознак недостатньої мінералізації, ніж у дітей, народжених від здорових жінок [6,12].

Іноземні прихильники епігенетики наголошують, що «несприятливі «змінювані» чинники, діючи в пренатальному, дитячому, юнацькому віці, знижують величину запрограмованої пікової маси кісткової тканини» [14].

**2. Вікові особливості формування пікової кісткової маси.** Пікова кісткова маса зазвичай визначається як найвище значення її, досягнуте в результаті нормального росту до неминучої з віком втрати МЩК. Визнані основні фактори, що впливають на розмір і масивність скелета: генетичний код, механічне навантаження, гормональний статус, харчування.

У дітей, на відміну від дорослих, існує прямий зв'язок між кістковою масою і ростом, який зникає з настанням пубертатного періоду. Невідповідність між збільшенням в рості і в кістковій масі, що виникає до 11–12 років у дівчаток і 13–14 років у хлопчиків, пояснює підвищену ламкість кісток у цьому віці.

Діти, що мають найбільшу масу кістки в препубертаті, зберігають її при статевому дозріванні і протягом наступних двох років [8,16].

Ніколи не досягають пікової кісткової маси кістки черепа, збільшуючись в масі протягом усього життя, а також деякі інші кістки (стегнова кістка, великий її вертел і тіла хребців), які продовжують рости.

Найбільша величина (85–90%) пікової маси мінералів у дорослих набувається у дівчаток до 16 років, у хлопчиків — до 18 років, незалежно від швидкості росту [6,12].

Пікові значення вмісту кісткового мінералу і МЩК в окремих ділянках скелета (наприклад, проксимальної третини стегнової кістки) досягаються до 20 років. У жінок це відбувається швидше, ніж у чоловіків. За даними інших авторів, МЩК поперекового відділу хребта та шийки стегнової кістки швидко підвищується під час статевого дозрівання і досягає плато відповідно в 15 і 17 років у дів-

чаток і хлопчиків. Відсутність належного контролю за вмістом кальцію і фосфору в їжі дитини призводить до ювенільного остеопорозу, що є підґрунтям для цього захворювання у підлітків і молодих (до 30 років) людей [1,4,16].

**3. Особливості накопичення пікової кісткової маси у підлітків.** У пубертаті свої відповідні високі темпи накопичення кісткової маси, тому необхідне споживання кальцію і білка за віком, нормальна функціональна активність рецепторів клітин кісткової тканини до статевих естрогенів і достатня їх концентрація.

Помітне збільшення щільності кісткової тканини починається після 9-річного віку. За деякими даними, у період пубертатного ростового стрибка відбувається максимальний приріст вмісту кальцію у кістках. За два роки, що відповідають піку скелетного росту (у дівчаток  $12,5 \pm 0,9$  р., у хлопчиків  $14,0 \pm 1,0$  р.), накопичується близько половини кісткової маси дорослої людини.

Одночасно з піком швидкості росту у пубертаті відбувається максимальний приріст кісткової маси, яка зростає у понад двічі у хлопчиків у період з 11 до 17 років. Надалі приріст мінералів не настільки значний [4,12].

**4. Процес ендостинальної апопозії** — період між припиненням росту кісток у довжину і часом максимального наростання скелетної маси, що призводить до консолідації скелета [13].

Близько 37% загальної кісткової маси може бути накопичено в другій і четвертій стадії (за Таннером) статевого дозрівання, і близько 10–12% — навіть за один рік стрибка зростання. Середні щорічні зміни росту між віковим періодом від 8 до 16 років становлять 4 см. Накопичення мінеральних речовин між 8 і 18 роками становить 146 г на рік (6% від загальної мінеральної щільності кожного року). При перекладі на загальний кальцій тіла щорічний приріст повинен становити 58 г, або 150 мг на день. У цьому випадку досягається середнє максимальне значення загального вмісту кальцію в 949 г [3,5,12].

Дівчатка, які проходять стадії статевого дозрівання від 2-ої до 4-ої за Таннером упродовж 12 місяців, здатні накопичити в середньому 128 г кальцію; при цьому їм необхідний позитивний кальцієвий баланс приблизно 350 мг на день [16].

Щоденний приріст кальцію під час стрибка росту у хлопчиків більший, настає пізніше і триває довше порівняно з дівчатками. Встановлено час піку швидкості росту: 11,4 року у дівчаток і 13,3 року у хлопчиків. Найбільша швидкість мінералізації скелета запізнюється по відношенню до піку швидкості росту на 1,6 року у дівчаток і 1,2 року у хлопчиків. Ці дані узгоджуються з даними інших авторів: після 17–18 років приріст кісткової маси відносно невеликий. Деякі дослідники вважають, що подальший приріст відсутній після 16–18 років [8,15].

**5. Роль фізичної активності у розвитку скелетної маси у дітей.** Це питання зазвичай постає у зв'язку з тим, що накопичення МЩК більше норми у молодих людей зменшує ризик остеопорозу у дорослих. Маса і сила м'язів збільшуються найбільш інтенсивно в інтервалі 16–18 років. Після завершення пубертатного стрибка (у хлопчиків у 16 років) специфічні вправи збільшують об'єм і масу м'язової тканини.

Деякі дослідження виявили більш високі значення МЩК всього тіла і хребта у школярів з підвищеною фізичною активністю. У гімнасток у препубертатному періоді МЩК всього тіла знижувалася. У пубертатному періоді у школярів зі зниженою фізичною активністю МЩК зменшувалася [2,7].

Гіподинамія та імобілізація — добре відомі причини значної і швидкої втрати кісткового мінералу. Швидкість



втрати при іммобілізації у 5–20 разів вища, ніж при інших причинах демінералізації. Реакція на ці фактори проявляється втратою мінеральної щільності в осьовому скелеті, яка в 10 разів більша, ніж у кістках додаткового скелету – кінцівок [8].

ВООЗ рекомендує помірний або високий рівень фізичної активності для умовно здорових дітей 5–17 років не менше 60 хвилин щодня. Фізична активність високої інтенсивності, спрямована на розвиток скелетно-м'язових тканин, повинна бути, як мінімум, три рази на тиждень.

**6. Залежність МЩК від росту, маси тіла, об'єму м'язких тканин.** Актуальним видається вивчення питання про мінеральну щільність кісток скелету з урахуванням типу конституції розвитку.

Помічено, що є різниця у формуванні м'язової, сполучної і жирової тканин у представників різних соматотипів. У даний час у публікаціях інтенсивно обговорюється питання: чи впливає на мінеральну щільність кісток скелета і великих його сегментів маса тіла, а також м'язової, сполучної і жирової тканин [7,11].

При вивченні цього питання в педіатрії підтвердилася гіпотеза про те, що у дітей та підлітків нежирова маса більшою мірою визначає сумарний вміст мінералів у скелеті, ніж жирова. Така залежність була виявлена у хлопчиків і дівчаток.

При щорічних вимірах маси кісткових мінералів, нежирової і жирової тканин А.А. Свешніковим був виявлений різний приріст їх маси у дітей. Найбільшим він був у віці 5 років у хлопчиків та у 6,5–7,5 років у дівчаток. Піковий приріст під час статевого дозрівання у дівчаток був у 12 років, у хлопчиків – між 13–14 роками. У цей час кількість жирової тканини у дівчаток збільшувалася на 17%, у хлопчиків – на 15%. Надалі значних змін м'язких тканин не виявлено у дівчат після 20 років, у юнаків – після 21–22 років [9].

У групі дівчаток нежирова маса тіла і сила м'язів у найбільшій мірі визначали мінеральну щільність всього скелета, поперекового відділу хребта, проксимальної третини стегнової кістки, а також подальший розвиток маси м'язів протягом періоду зростання до досягнення пікової кісткової маси [11].

У дівчат-підлітків кількість мінеральних речовин найбільше залежала від маси тіла. У дівчат пубертатного періоду естрадіол є важливим детермінантом збільшення мінералів кісткової тканини, відповідальним за їх зменшення у пізньому періоді статевого дозрівання.

У дівчаток встановлена значуща кореляція між масою м'язової, сполучної і жирової тканин і МЩК. Вік додавав 2% МЩК, а зростання – 1%. Маса тіла і жирова тканина не вносили ніяких коректив у дані. У хлопчиків МЩК була більше у ділянці голови і верхніх кінцівках, у дівчаток – у ділянці таза тільки у віковій групі 15–16 років [11].

Рівень рухової активності і ступінь розвитку м'язової тканини є прогностично сприятливими факторами для досягнення пікової кісткової маси у дівчат у віці 16–20 років [3].

Таким чином, на даний час є лише поодинокі розрізнені спостереження характеру впливу не тільки маси тіла, але й окремо м'язів, сполучної і жирової тканин на МЩК скелета. Можна вважати, що у дітей МЩК визначає маса тіла. У дорослих людей вирішальне значення належить м'язам і сполучній тканині. М'язи, здійснюючи локальний тиск на кістку, призводять до більшого накопичення мінералів у відповідній ділянці кістки. У жінок у постменопаузі на МЩК істотно впливає маса тіла і жирової тканини.

**7. Роль етнічної приналежності.** Мінеральна щільність кісткової тканини різна у представників кожної популяції, виходячи з географічних чинників, особливостей харчування, способу життя, а також схильності до стресів і ступеня зміни психологічного стану, фізичної активності та шкідливих факторів навколишнього середовища.

Етнічні і статеві відмінності у накопиченні кісткових мінералів вивчали в процесі тривалого спостереження у здорових азіатів, негрів, іспанців і білих суб'єктів чоловічої і жіночої статі (віком 9–25 років). Відмінності в локальній та об'ємній МЩК спостерігалися тільки між особами чорної і білої раси. Що стосується осіб жіночої статі, то у представниць чорної раси мінералів було більше в усіх ділянках скелета порівняно з білими жінками. Відмінності між азіатками, іспанками і білими особами жіночої статі були значущими для МЩК в шийці стегна, всьому тілі і для співвідношення вмісту кісткових мінералів всього тіла і зросту. В азіаток відзначали помітно нижчі показники. У представників чорної раси обох статей середні значення усіх показників МЩК були співвідносно вищими порівняно з представниками інших рас [14].

**Причини низької мінеральної щільності кісткової тканини у дітей та підлітків.** Основними причинами затримки формування піка кісткової маси в умовно здорової дитини є неправильне харчування (недостатня кількість білка, мінералів, вітаміну D3), полігіповітаміноз і гіпокінезія.

Значущий вплив на стан мінералізації скелету мають: зріст, маса тіла, індекс маси тіла, м'язова сила, кількість щодня уживаного кальцію і фізичне навантаження. У дівчаток істотне значення має вік початку менструацій.

Причини і механізм зниження МЩК у дитячому віці і пубертаті залишаються остаточно не з'ясованими і вимагають подальшого вивчення.

Результати деяких досліджень показали, що в міру дорослішання дітей відзначалися цілком закономірні зміни розмірів і площі кісток скелета і накопичення в них мінеральних речовин. У 11–13 років збільшувалися розміри, а інтенсивна мінералізація відбувалася в 14–16 років. У дівчат в 16 років вона близька до завершення. У юнаків розміри тіла і щільність мінералів близькі до остаточних параметрів у 20 років [4].

Деякі матеріали переконливо показали, що в період достатевого дозрівання МЩК скелета у хлопчиків і дівчаток однакова. У пубертатний період відбувався інтенсивний ріст кісток та їх мінералізація, причому мінералізація тривала у обох статей ще протягом року після статевого дозрівання. Час найбільш інтенсивного накопичення мінералів у дівчат склав три роки, у юнаків – чотири роки. Велика тривалість мінералізації у юнаків призводила до того, що накопичувалася більш висока маса мінералів. У 16 років у дівчат та у 18 років у юнаків скелет мінералізований на 93–95% порівняно з віком 21–25 років. Ці 5–7% добиралися під час розпочатої трудової діяльності за рахунок деякого зростання м'язової маси, що призводило до збільшення площі скелета, маси тіла і, відповідно, мінералів на зазначені відсотки [8,13].

Таким чином, триває вивчення МЩК скелета та окремих його сегментів у віці від народження і до 20 років. Цілком очевидним є питання про необхідність створення регіональних баз даних рентгенівської денситометрії. Тільки в цьому випадку дані конкретного обстеження будуть відображати справжню картину в тому чи іншому регіоні. Нормативні дані у віковій групі до 20 років необхідні для своєчасного виявлення остеопенії, призначення профілактичних заходів для того, щоб люди у віці 21–25 років мали не тільки нормальну, але й навіть трохи більшу МЩК. Це дасть можливість виключити появу остеопорузу в 30 років.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Квашніна Л. В. Особливості кальцій-фосфорного обміну у здорових дітей в сучасних умовах та оптимізація методів профілактики його порушень / Л. В. Квашніна, Л. І. Апуховська, В. П. Родіонов // Перинатол. та педіатр. — 2004. — № 1. — С. 29—32.
2. Малинин В. Л. Эпидемиологические аспекты остеопении у подростков и юношей Санкт-Петербурга / В. Л. Малинин // Травмат. и ортопед. России. — 2006. — № 2. — С. 192.
3. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция : пособ. для врачей / Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю., Коваленко М. В. [и др.]. — М., 2005. — 40 с.
4. Поворознюк В. В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті) : у 2 т. / В. В. Поворознюк. — К., 2004. — 480 с.
5. Поворознюк В. В. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей та підлітків України: дані ультразвукової денситометрії / В. В. Поворознюк // ПАГ. — 1999. — № 4. — С. 154.
6. Профілактика та лікування остеопорозу : метод. реком. / Поворознюк В. В., Баяндіна О. І., Терехова Г. М. [та ін.] ; МОЗ України, АМН України, Укр. центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. — Київ, 2001. — 26 с.
7. Свешников А. А. Взаимосвязь соматотипа с минеральной плотностью костей скелета, массой мышечной, соединительной и жировой тканями / А. А. Свешников, И. А. Парфенова // Гений ортопедии. — 2007. — № 2. — С. 79—83.
8. Свешников А. А. Возрастные изменения минеральной плотности костей скелета у людей с разными антропометрическими данными / А. А. Свешников // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 4. — Ч. 1. — С. 116—122.
9. Свешников А. А. Минеральная плотность костей скелета детей и подростков / А. А. Свешников, И. В. Репина, Т. А. Ларионова // Гений ортопедии. — 2008. — № 2. — С. 108—113.
10. Фролова Т. В. Оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини дітей шкільного віку та підлітків за результатами ультразвукової денситометрії : метод. реком. / Т. В. Фролова, М. О. Корж, С. П. Шкляр. — Х., 2006. — 26 с.
11. Шевцов В. И. Возрастные изменения массы мышечной, соединительной и жировой тканей у здоровых людей / В. И. Шевцов, А. А. Свешников, Е. Н. Овчинников // Гений ортопедии. — 2005. — № 1. — С. 58—66.
12. Щеплягина Л. А. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики / Л. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева // Рус. мед. журн. — 2003. — № 27 (199). — С. 1554—1556.
13. Association of lean tissue and fat mass with bone mineral content in children and adolescents / A. Pietrobelli [et al.] // *Obes. Res.* — 2002. — Vol. 10. — P. 56—184.
14. Epigenetic influences in the developmental origins of osteoporosis / C. Holroyd, N. Harvey, E. Dennison, C. Cooper // *International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation*, 2011.
15. Frank R. Greeg Optimizing Bone Health and Calcium Intakes of Infants, Children, and Adolescents / Frank R. Greeg, Nancy F. Krebs // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 117, № 2. — P. 578—585.
16. Kinuta K. Prevention of osteoporosis in childhood adolescence / K. Kinuta, Y. Seino // *Clin. Calcium.* — 2004. — Vol. 14 (11). — P. 1709—13.

### Остеопороз — педіатрична проблема з геріатричними наслідками

**Т.В. Буднік**

ДЗ «Луганський державний медичний університет», Україна

**Резюме.** У роботі наведено сучасні відомості щодо поширеності та перебігу остеопорозу у дітей. Особливу увагу приділено причинним факторам «омолодження» остеопорозу, віковим особливостям мінеральної щільності кісток та становленню піку кісткової маси. Наведено дані про вікові зміни маси м'язів, сполучної і жирової тканин, як у всьому кістяку, так і в окремих сегментах.

**Ключові слова:** остеопороз, діти, мінеральна щільність кістки, пікова кісткова маса

### Osteoporosis — pediatric problem with geriatric consequences

**T. Budnik**

SI «Lugansk State Medical University», Lugansk

**Summary.** The paper presents current information with respect to prevalence, clinical course of osteoporosis in children. Particular attention is paid to the causal factors of «rejuvenation» of osteoporosis, age-related features of bone mineral density and formation of peak bone mass. The data on age-related changes in muscle mass, connective and adipose tissue, as in the whole skeleton, and in some segments.

**Key words:** osteoporosis, children, bone mineral density, peak bone mass

### Сведения об авторах:

**Будник Татьяна Васильевна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии ФПО ГЗ «Луганский государственный медицинский университет».

Адрес: г. Луганск, ул. Советская, 68; тел. (0642) 585-503.

Статья поступила 20.04.2014 г.

УДК 616.24-002-053.5-06:616.839[-085.214.31]

С.Л. Няньковський, І.В. Бабік

## Ефективність ноотропних препаратів при лікуванні вегетативних порушень у дітей шкільного віку після перенесеної позалікарняної пневмонії

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

**Мета:** визначити ефективність ноотропного препарату «Ноофен» у комплексі лікування астеничного синдрому та вегетативних порушень у школярів після перенесеної позагоспітальної пневмонії.

**Пацієнти і методи.** У дослідженні взяли участь 80 дітей віком 7–14 років, які були розподілені на основну (з включенням препарату «Ноофен») та контрольну (стандартні схеми лікування) групи.

**Результати.** Встановлено, що протягом тривалого часу після перенесеної позагоспітальної пневмонії у дітей наявні порушення загального стану та астенизація організму, а також виразні зміни з боку вегетативної нервової системи. Включення у схему лікування препарату «Ноофен» призводило до скорочення тривалості загальної слабкості, втомлюваності, головного болю, порушення сну, емоційної лабільності, дратівливості. За даними опитувальника Вейна, у дітей основної групи прояви вегетативної дисфункції спостерігалися удвічі рідше, ніж у контрольній групі (17,5% проти 32,5%), покращилася працездатність, суттєво зменшився рівень депресії.

**Висновки.** Застосування ноотропного препарату «Ноофен» дозволяє швидше досягнути нормалізації клінічних, інструментальних та функціональних показників, зменшити прояви вегетативної дисфункції, покращити фізичний стан, адаптаційні властивості і стресову стійкість дитячого організму. Наявність виразного клінічного ефекту, відсутність побічних дій дозволяють рекомендувати включення препарату «Ноофен» у комплекс стаціонарного та амбулаторного лікування позагоспітальної пневмонії у дітей віком 7–14 років.

**Ключові слова:** діти, пневмонія, лікування, астеничний синдром, вегето-судинна дистонія, Ноофен.

### Вступ

Пневмонії залишаються у центрі уваги педіатрів, що пов'язано з високою питомою вагою цієї патології у структурі захворюваності, важкістю перебігу і прогнозом. Відомо, що патогенез пневмонії складний та багатфакторний, велику роль у ньому відіграють різноманітні механізми адаптації, значною мірою визначаючи розвиток та перебіг захворювання. Виникнення патологічного процесу в органах дихання, певною мірою, можна розглядати як нездатність організму протидіяти несприятливим чинникам навколишнього та внутрішнього середовища [2,5].

Гостра пневмонія є одним з найпоширеніших захворювань у дитячому віці. Дослідження, проведені з належним рентгенологічним контролем, показали, що захворюваність на пневмонію становить від 4 до 17 випадків на 1000 дітей. Незважаючи на запровадження протоколів діагностики та лікування пневмонії у практичну діяльність закладів охорони здоров'я, ведення дітей з пневмонією часто викликає труднощі у лікарів. Підходи до реабілітації дітей після перенесеної пневмонії останнім часом зазнали істотних змін. Сьогодні визнано необґрунтованим і недоцільним широке призначення так званих «біогенних стимуляторів». Значно звузилися показання до апаратної фізіотерапії, призначення якої затягує перебування дитини у стаціонарі та сприяє суперінфекції у поліклініці [3].

Одним із важливих симптомів при захворюванні на пневмонію є астеничний синдром — найбільш частий і неспецифічний патологічний стан, що визначається послабленням енергетичних можливостей центральної нервової системи, який значною мірою обумовлює характер і тривалість перебігу відновного періоду [12,13]. Крім того, астеничний синдром та відповідне нерво-психічне напруження значною мірою обумовлюють адекватне включення дитини у навчально-трудова діяльність після перенесеного захворювання [8], якість життя школяра, його працездатність та соціалізацію [7].

Астенія супроводжує більшість гострих і хронічних захворювань соматичного та інфекційного генезу. Вона характеризується низкою синдромів, провідними з яких є психовегетативні розлади та втомлюваність. Дані синдроми частіше проявляються зниженням загальної резистентності організму на фоні звичних фізичних та розумово-емоційних навантажень, супроводжуються виснаженням основних інтелектуальних, мнестичних та когнітивних функцій центральної нервової системи і зазвичай не зникають після відпочинку. Отже, якщо організм хворого школяра своєчасно та повністю не відновиться, виникає відчуття хронічної втоми і значного зниження працездатності [9]. Як правило, це супроводжується вегетативною дисфункцією — поліетіологічним синдромом, що характеризується порушенням функції вегетативної (автономної) нервової системи і функціональними порушеннями з боку різноманітних систем організму. Синдром вегетативної дисфункції є провідним патологічним станом серед соматичної патології дитячого віку та за своєю поширеністю поступається лише ГРВІ [10].

У чинних клінічних протоколах провідними при лікуванні пневмонії є антибактеріальна та муколітична терапія, а корекції астеничного синдрому та наявним проявам вегетативних порушень приділяється недостатньо уваги [1,4,6,11].

**Мета** дослідження: визначити ефективність ноотропного препарату «Ноофен» у комплексі лікування астеничного синдрому та вегетативних порушень у школярів після перенесеної позагоспітальної пневмонії.

### Матеріал і методи дослідження

За методикою представлено клінічне дослідження було відкритим одноцентровим, у якому взяли участь діти обох статей віком 7–14 років із діагнозом позагоспітальної пневмонії. Діагноз пневмонії встановлювався на основі рекомендацій ВООЗ, як захворювання нижніх відділів дихальних шляхів, що проявляється лихоманкою і/або задишкою із наявністю вогнищевого інфільтрату при рентгенографії грудної клітки.



Всього у дослідженні взяли участь 80 дітей. Усі діти були рандомізовані на дві групи. Основну групу склали 40 дітей (середній вік — 10,4±2,1 року), яким на тлі стандартного лікування відповідно до наказу МОЗ України №18 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям» додатково призначався ноотропний препарат «Ноофен» у дозі по 1 пакетику тричі на добу курсом 15 діб. Діти контрольної групи — 40 осіб (середній вік 10,1±1,3 року) — отримували стандартне лікування за протоколом.

Усі включені у дослідження діти були госпіталізовані на 2–4 день захворювання, у розпалі клінічної симптоматики позагоспітальної пневмонії. Загальний стан дітей під час госпіталізації можна було розцінити як середньої важкості. Критеріями включення у дослідження були: позалікарняна (негоспітальна) пневмонія, яка підтверджена рентгенологічно; вік від 7 до 14 років; відсутність алергічних реакцій на компоненти препарату; згода дитина та її батьків на прийом препарату. Критеріями виключення — відмова від прийому препарату; застосування інших адаптогенів і/або імуномодуляторів; важкі супутні гострі та хронічні захворювання, недотримання умов протоколу.

### Результати дослідження та їх обговорення

На початку дослідження пацієнти не відрізнялись за основними медико-соціальними параметрами та важкістю клінічних проявів пневмонії (табл. 1).

Оцінюючи тривалість клінічної симптоматики в групах спостереження, які досліджувались за записами батьків у спеціально розроблених щоденниках, ми визначили, що середня тривалість показників (загальна слабкість, втомлюваність, біль голови, порушення сну, емоційна лабільність, дратівливість, поганий апетит) була достовірно меншою у дітей основної групи порівняно з показниками дітей контрольної групи. Так, оцінюючи прояви астеничного синдрому, можна стверджувати, що у дітей основної групи на тлі прийому препарату «Ноофен» спостерігалася зменшення тривалості загальної слабкості — 12,2±1,9 дня проти 14,5±2,1 дня у дітей контрольної групи

Таблиця 1

#### Клінічна характеристика пацієнтів на початку дослідження

Ознака	Група	
	основна (n=40)	контрольна (n=40)
Вік, років	10,4±2,1	10,1±1,3
Стать, хлопців % (n)	60 (24)	50 (20)
Тривалість захворювання, днів	2,6±1,6	2,8±1,9
Лихоманка, % (n)	100 (40)	100 (40)
Тахіпноє, % (n)	90 (36)	90 (36)
Колір шкіри: блідість, % (n), почервоніння, % (n)	60 (24) 40 (16)	70 (28) 30 (12)
Утруднене носове дихання, % (n)	40 (16)	50 (20)
Притуплення легеневого звуку, % (n)	90 (36)	90 (36)
Крепітація, % (n) / хрипи, % (n)	40 (16) / 60 (24)	35 (14) / 65 (26)
Кашель, % (n)	100 (40)	100 (40)
Зниження апетиту, % (n)	90 (36)	85 (34)
Загальна слабкість, % (n)	100 (40)	100 (40)
Зниження працездатності, % (n)	100 (40)	100 (40)
Порушення сну, % (n)	80 (32)	70 (28)
Біль голови, % (n)	75 (30)	85 (34)
Емоційна лабільність, % (n)	80 (32)	85 (34)

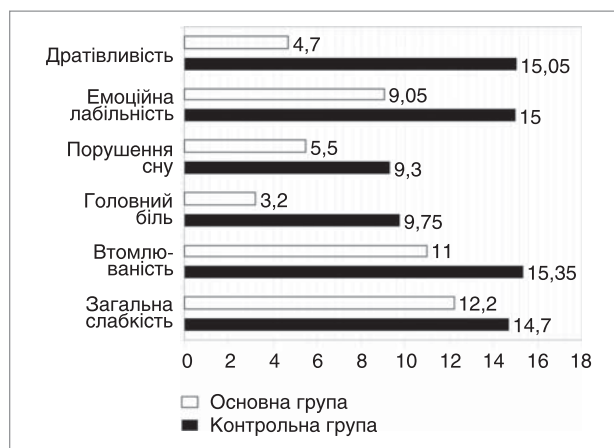


Рис.1. Середня тривалість клінічної симптоматики в групах дослідження залежно від отриманого лікування

( $p < 0,01$ ), втомлюваності — 11±1,8 і 15,3±2,7 ( $p < 0,01$ ), головного болю — 3,2±1,6 і 9,7±3,8 ( $p < 0,01$ ), порушення сну — 5,5±2,7 і 9,3±3,6 ( $p < 0,05$ ), емоційної лабільності — 9,05±2,9 і 15±2,7 ( $p < 0,01$ ), дратівливості — 4,7±2,02 і 15,05±2,73 ( $p < 0,01$ ) відповідно.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що діти основної групи, які в комплексі терапії приймали ноотропний препарат «Ноофен», мали значно кращу динаміку відновлення основних показників діяльності вегетативної нервової системи порівняно з дітьми контрольної групи (рис. 1).

Ступінь тяжкості вегетативної дисфункції визначали за допомогою запитальника-анкети О.М. Вейна (1998), оцінюючи кількість отриманих балів до та після лікування. Щоденники пацієнти заповнювали самостійно. Сума балів, що перевищувала 15, свідчила про наявність вегетативної дисфункції. На початку лікування загальна кількість набраних балів під час обстеження становила у 28 (35%) дітей 30±6,44 бала, у 36 (45%) — 20±1,6 бала та у 16 (20%) — менше 15 балів. Отримані нами дані свідчать про те, що у 77,5% дітей після перенесеної пневмонії були виразні клінічні прояви вегетативної дисфункції. Після лікування прояви вегетативної дисфункції спостерігалися у 17,5% дітей основної групи, а у дітей контрольної групи — 32,5% випадків (табл. 2). Це також підтверджує ефективність використання Ноофену для відновлення функ-

Таблиця 2

#### Результати обстеження дітей за допомогою запитальника Вейна після лікування позагоспітальної пневмонії

Бал	Група			
	основна (n=40)		контрольна (n=40)	
	%	абс.	%	абс.
Більше 15 балів	17,5	7	32,5	13
Менше 15 балів	82,5	33	67,5	27

Таблиця 3

#### Результати порівняльного обстеження дітей за допомогою ортостатичної проби після отриманого лікування

Реакція	Група			
	основна (n=40)		контрольна (n=40)	
	%	абс.	%	абс.
Незадовільна	10	4	15	6
Задовільна	90	36	85	34

Таблиця 4  
Результати обстеження дітей за допомогою проби Штанге після отриманого лікування

Реакція	Група			
	основна (n=40)		контрольна (n=40)	
	%	абс.	%	абс.
Відмінна	2,5	1	2,5	1
Добра	75	30	45	18
Задовільна	15	6	40	16
Незадовільна	7,5	3	12,5	5

цій вегетативної нервової системи після перенесеної пневмонії.

Важливим моментом нашого дослідження було визначення динаміки функціональних проб після перенесеної позагоспітальної пневмонії. Так, за даними ортостатичної проби під час фонового обстеження у 63 (78,75%) дітей простежувалась «незадовільна» реакція. Після отриманого лікування «незадовільна» реакція реєструвалась у 10% дітей основної групи та у 15% дітей групи контролю ( $p > 0,01$ ). Отримані дані свідчать про ефективність препарату «Ноофен» у комплексному лікуванні пневмонії (табл. 3).

За даними проби Штанге під час фонового обстеження у 95% дітей обох груп здатність організму протистояти нестачі кисню була низькою або дуже низькою. Після отриманого лікування показники покращились: у дітей основної групи «відмінна» реакція спостерігалась у 2,5%, а «добра» — у 75% випадків; у дітей контрольної групи «відмінна» реакція спостерігалась у 2,5%, а «добра» — у 45% випадків, що також підтверджує ефективність застосування ноотропного препарату (табл. 4).

Водночас за результатами розрахунків за формулою Баєвського у більшості дітей (90%) було визначено високий адаптивний патенціал, що теоретично свідчило про достатню рівновагу організму із довкіллям, внаслідок наявних адаптивних можливостей. Тільки у 6 (7,5%) дітей визначалося помірне функціональне напруження механізмів адаптації. Після лікування результати практично не змінились.

За результатами проби Мартіне у 66 (82,5%) дітей простежувалась проміжний тип реагування серцево-судинної системи на фізичне навантаження, у 8 (10%) дітей — несприятлива реакція серцево-судинної системи на фізичне навантаження і тільки у 6 (7,5%) дітей — нормотонічний тип реакції системи кровообігу на фізичне навантаження. Після отриманого лікування «нормальна» реакція серцево-судинної системи на фізичне навантаження визначалась у 35% дітей основної групи. У контрольній групі «нормальна» реакція була у 25% дітей і залишалися стабільними показники «несприятливої» реакції — 15% дітей. Можемо стверджувати, що після застосування Ноофену показники дітей основної групи були значно кращими (табл. 5).

За результатами Індекса Кердо у 44 (55%) дітей спостерігалось переважання симпатичної нервової системи

Таблиця 5  
Результати обстеження дітей за допомогою проби Мартіне після отриманого лікування

Реакція	Група			
	основна (n=40)		контрольна (n=40)	
	%	абс.	%	абс.
Проміжна	60	24	60	24
Норма	35	14	25	10
Несприятлива	5	2	15	6

Таблиця 6  
Результати обстеження дітей за даними індекса Кердо після отриманого лікування

ВНС	Група			
	основна (n=40)		контрольна (n=40)	
	%	абс.	%	абс.
парасимпатична	7,5	3	12,5	5
симпатична	22,5	9	25	10
нормостенічна	67,5	27	50	20
патологія	2,5	1	12,5	5

Таблиця 7  
Результати оцінки ефективності роботи, працьовитості та психічної стійкості дітей залежно від отриманого лікування

Показник	Група			
	основна (n=40)		контрольна (n=40)	
	%	абс.	%	абс.
<b>Ефективність роботи</b>				
5 балів	25	10	15	6
4 бали	50	20	55	22
3 бали	15	6	15	6
2 бали	7,5	3	10	4
1 бал	2,5	1	5	2
<b>Ступінь працьовитості</b>				
менша 1,0	75	30	75	30
більша 1,0	25	10	25	10
<b>Психічна стійкість</b>				
менша 1,0	75	30	75	30
більша 1,0	25	10	25	10

(НС), у 18 (22,5%) дітей — парасимпатичної НС. Патологічні зміни спостерігались у 30 (37,5%) дітей. Після отриманого лікування у 67,5% дітей основної групи реєструвався нормостенічний тип НС; в контрольній групі нормостенічний тип НС спостерігався у половини дітей, а у 12,5% дітей реєструвались патологічні зміни (табл. 6).

За результатами таблиці Шульце визначали темп сенсорних реакцій та рівень розумової працездатності на початку лікування та після його закінчення. При фоновому обстеженні ступінь виснаженості підвищувався на 2,3 таблиці (із п'яти таблиць). Хворі робили помилки, вказували хибні цифри, що свідчило про підвищену виснаженість та порушення темпу сенсорних реакцій. Ефективність роботи у всіх дітей була низькою, біля 1–2 балів. Ступінь працездатності у 52 (65%) дітей був меншим за 1,0, що свідчило про хорошу працездатність; відповідно у решти дітей показник був вищим 1,0, що свідчило про потребу у більшій кількості часу для відновлення розумової та фізичної працездатності. Психологічна стійкість у 60 (75%) дітей була нижчою 1,0, що свідчило про хорошу стійкість, відповідно у 20 дітей (25%) вона була низькою.

Після отриманого лікування ефективність роботи в основній групі оцінювалась як «відмінна» у 25% дітей, «добра» — у 50% дітей; у контрольній групі «відмінний» результат спостерігався тільки у 15% дітей і 15% дітей отримали «незадовільні» результати. Водночас показники ступеня працьовитості та психічної стійкості покращились в обох групах, що свідчить про високу здатність до відновлення дитячого організму (табл. 7).

За результатами тесту Бека (тест на депресію) при фоновому обстеженні хворі діти скаржились на головний біль, фізичне напруження. Спостерігалось зниження

Таблиця 8

**Результати обстеження дітей за тестом Бека та Перона-Рузера залежно від отриманого лікування**

Показник	Група			
	Основна (n=40)		Контрольна (n=40)	
Рівень депресії	%	абс.	%	абс.
легкий	15	6	37,5	15
немає	85	34	62,5	25
Рівень концентрації уваги				
дуже низький	15	6	25	10
середньонизький	65	26	62,5	25
високий	20	4	12,5	5
Індекс короткочасної пам'яті				
низький	20	6	50	20
середній	70	20	42,5	17
високий	10	4	7,5	2

показників за соматичними субшкалами. У 56 (70%) дітей виявлено легкий рівень депресії (від 10 до 17 балів), у решті дітей депресія не спостерігалась. Після лікування у дітей основної групи ознаки депресії практично не визначалися, натомість у контрольній групі частка дітей з депресією становила 37,5% (табл. 8).

За результатами тесту Перона—Рузера оцінювали рівень концентрації уваги, яка у 68 (85%) дітей була дуже низькою, у 4 (5%) дітей — середньонизькою і тільки у 8 (10%) дітей — високою. Після лікування у дітей основної групи дещо покращилась концентрація уваги, хоча різниця з показниками контрольної групи була недостовірною (табл. 8).

При аналізі індексу короткочасної пам'яті у 60 (75%) дітей виявлено дуже низький рівень короткочасного запам'ятовування, а у 12 (15%) дітей — середній. Коефіцієнт об'єму пам'яті відповідав рівню запам'ятовування.

Після лікування у дітей основної групи рівень запам'ятовування був значно вищим, ніж у дітей контрольної, — 80% і 50% відповідно ( $p < 0,01$ ).

**Висновки**

У дітей, які перенесли позагоспітальну пневмонію, протягом тривалого часу спостерігаються порушення загального стану та вираза астенізація організму на тлі вегетативних розладів нервової системи; притаманні такі порушення, як вегетативна дисфункція, недостатня нервова регуляція серцево-судинної системи, низька здатність організму протистояти нестачі кисню, несприятлива реакція серцево-судинної системи на фізичне навантаження.

Діти із такими порушеннями потребують, окрім стандартного лікування (включаючи фізіотерапевтичні та фізкультурні процедури), додаткових лікувальних заходів, спрямованих на корекцію обмінних, енергетичних процесів, порушень вегетативної регуляції.

Запропоноване лікування із застосуванням ноотропного препарату «Ноофен» дозволяє швидше досягнути нормалізації клінічних, інструментальних та функціональних показників, зменшити прояви вегетативної дисфункції (дисбаланс між парасимпатичною та симпатичною ВНС), покращити фізичний стан, адаптаційні властивості та стресову стійкість організму.

Наявність виразного клінічного ефекту, відсутність побічних дій дозволяють рекомендувати включення препарату «Ноофен» у комплекс стаціонарного та амбулаторного лікування позагоспітальної пневмонії у дітей віком 7–14 років.

Одержані результати є основою для подальшого вивчення особливостей перебігу та лікування астенічного синдрому та порушень з боку вегетативної нервової системи у період реабілітації після перенесеної пневмонії.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Антипкин Ю. Г. Принципы диагностики и лечения негоспитальных пневмоний у детей / Ю. Г. Антипкин, В. Ф. Лапшин // Здоров'я України. — 2008. — № 24. — С. 11—13.
2. Антипкин Ю. Г. Довідник з дитячої пульмонології: довідник лікаря / Ю. Г. Антипкин, В. Ф. Лапшин, Т. Р. Уманець. — К., 2011. — С. 49—118.
3. Ботьбот Ю. К. Нові можливості реабілітації дітей з гострою пневмонією / Ю. К. Ботьбот, Т. А. Бордій // ПАГ. — 2007. — № 3. — С. 27—31.
4. Вегетативные дисфункции у детей с острой внебольничной пневмонией и пути медикаментозной коррекции / С. Л. Няньковский, М. С. Яцула, И. В. Бабик [и др.] // Здоровье ребенка. — 2012. — № 2 (37). — С. 130136.
5. Долмашкина М. А. Клинико-диагностическое и прогностическое значение комплексной оценки активности воспаления при внебольничной пневмонии : дис. ...канд. мед. наук : 040122.08 / М. А. Долмашкина. — М., 2006. — 215 с.
6. Кузин В. В. Обоснование клеточно-ассоциированной антибактериальной и иммунокорректирующей терапии при внегоспитальной пневмонии: дис. ...канд. мед. наук: 040122.08 / В. В. Кузин. — М., 2007. — 148 с.
7. Леженко Г. О. Вегетативні дисфункції у дітей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова // Дитячий лікар. — 2011. — № 4. — С. 20—32.
8. Лембрик І. С. Особливості астенічного синдрому при хронічних соматичних захворюваннях в умовах навчальної діяльності / І. С. Лембрик // Здоров'я ребенка. — 2009. — № 1. — С. 52—56.
9. Парволюсова М. Ю. Возрастная динамика клинических и инструментальных проявлений синдрома вегетативной дисфункции у детей и подростков : дис. ... канд. мед. наук : 040122.08 / В. В. Кузин. — М., 2005. — 171 с.
10. Попик Г. С. Обоснование дифференцированного подхода к реабилитационным мероприятиям у пациентов с вегетативной дисфункцией / Г. С. Попик, Е. А. Гоженко // Мед. реабилитация, курортот. и физиотерапия. — 2007. — № 1. — С. 18—21.
11. Шаповалова В. А. Особливості та ефективність фізичної реабілітації хворих із патологією органів дихання / В. А. Шаповалов, В. М. Коршак, Л. І. Гончаренко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекції. — 2010. — № 3. — С. 54—59.
12. American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 173. — P. 1390—413.
13. Niederman M. S. Recent Advances in Community-Acquired Pneumonia: Inpatient and Outpatient / M. S. Niederman // Chest. — 2007. — Vol. 131 (4). — P. 1205—1215.



# НООФЕН® 100

(γ-аміно-β-фенілмасляної кислоти гідрохлорид)

порошок в саше  
для дітей з  
3-х років



**УНІКАЛЬНИЙ НООТРОПНИЙ  
ПРЕПАРАТ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ:**

- 1. НООТРОПНА** – стимулює процес навчання, покращує увагу, пам'ять, підвищує фізичну та розумову діяльність.
- 2. ПОМІРНА ТРАНКВІЛІЗУЮЧА** – зменшує відчуття тривоги, страху, усуває ознаки розгальмованості, гіперактивності та прояви невротів у дітей (заїкання, тики, енурез).
- 3. АНТИАСТЕНІЧНА** – поліпшує самопочуття, впевненість в собі, мотивації до активної діяльності.
- 4. ВЕГЕТОСТАБІЛІЗУЮЧА** – впорядковує симпато-вагальний баланс: нормалізує ритм серця, артеріальний тиск, знижує метеочутливість.
- 5. АНАЛЬГЕТИЧНА** – зменшує прояви вертебро-генного болювого синдрому при остеохондрозі, сколіозі та болю при неврогенних захворюваннях серця і шлунка.
- 6. ПОМІРНА ПРОТИСУДОМНА** – покращує стан пацієнтів після черепно-мозкових травм, усуває рухові та мовні розлади, попереджає мимовільні скорочення м'язів в тому числі при невротизації у дітей.

**НООФЕН® 100 –  
препарат вибору при астенічних  
та тривожно-невротичних станах у дітей з 3-х років:**

- ✓ Зручна форма випуску (порошок в саше) – швидко розчиняється, має приємний апельсиновий смак, не містить цукру;
- ✓ Клінічно доведений швидкий терапевтичний ефект з перших днів прийому та високий профіль безпеки;
- ✓ Не акумулює в організмі;
- ✓ Не викликає звикання й синдрому відміни;
- ✓ Відпускається без рецепта.

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Гостра ниркова недостатність. До складу препарату входить аспартам, джерело фенілаланіну. Його застосування протипоказане хворим на фенілкетонурію. Більш детальну інформацію читайте в інструкції по медичному застосуванню препарату Ноофен® 100 мг. Реклама лікарських засобів. Інформація призначена для лікарів і фармацевтів. Р.П. №UA/3773/02/01 від 09.07.2012 р. №503. \* Перелік літератури знаходиться в редакції

**Эффективность ноотропных препаратов при лечении вегетативных нарушений у детей школьного возраста после перенесенной внегоспитальной пневмонии**

*С.Л. Няньковский, И.В. Бабик*

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

**Цель:** определить эффективность ноотропного препарата «Ноофен» в комплексе лечения астенического синдрома и вегетативных нарушений у школьников после перенесенной внебольничной пневмонии.

**Пациенты и методы.** В исследовании приняли участие 80 детей в возрасте 7–14 лет, которые были распределены на основную (с включением препарата «Ноофен») и контрольную (стандартные схемы лечения) группы.

**Результаты.** Установлено, что в течение длительного времени после перенесенной внебольничной пневмонии у детей наблюдаются нарушения общего состояния и астенизация организма, а также выразительные изменения со стороны вегетативной нервной системы. Включение в схему лечения препарата «Ноофен» приводило к сокращению продолжительности общей слабости, утомляемости, головной боли, нарушений сна, эмоциональной лабильности, раздражительности. По данным опросника Вейна, у детей основной группы проявления вегетативной дисфункции наблюдались вдвое реже, чем в контрольной группе (17,5% против 32,5%), улучшилась трудоспособность, существенно снизился уровень депрессии.

**Выводы.** Применение ноотропного препарата «Ноофен» позволяет быстрее достичь нормализации клинических, инструментальных и функциональных показателей, уменьшить проявления вегетативной дисфункции, улучшить физическое состояние, адаптивные свойства и стрессовую устойчивость детского организма. Наличие выраженного клинического эффекта, отсутствие побочных действий позволяют рекомендовать включение препарата «Ноофен» в комплекс стационарного и амбулаторного лечения внебольничной пневмонии у детей в возрасте 7–14 лет.

**Ключевые слова:** дети, пневмония, лечение, астенический синдром, вегето-сосудистая дистония, Ноофен.

---

**The effectiveness of neuroprotective drugs in the treatment of autonomic disorders among school age children after an undergoing out of hospital pneumonia.**

*S.L.Nyankovskiy, I.V.Babik*

Lviv national medical university of Danilo Galytskyi, Ukraine

**Purpose:** to determine the effectiveness of the nootropic drug «Noofen» in the complex treatment of an asthenic syndrome and an autonomic disorders among school age children after an undergoing out of hospital pneumonia.

**Patients and methods:** there were 80 children aged 7-14 involved into the study and divided on the base group (with «Noofen» using) and the control one (the standard treatment scheme).

**Results:** it was established that during the time after an undergoing out of hospital pneumonia among children there was observed the violations of the general state of the organism, and asthenia, also the changes from the vegetative nervous system. Inclusion in the scheme the «Noofen» drug led to the reduction in the duration of the overall weakness, fatigue, headache, sleep disturbances, emotional lability. According to the Wayne questionnaire the main group of children had the vegetative dysfunction half as often than the control one (17,5% against 32,5%), the work capacity was improved, significantly reduced the level of depression.

**Conclusion:** the nootropic drug «Noofen» using makes it easier to achieve the normalization of clinical, instrumental and functional indicators, to reduce manifestations of autonomic dysfunction, improve physical condition, adaptive properties and stress resistance of the child's body. The presence of the clinical effect, the lack of side effects make it possible to recommend the inclusion of the «Noofen» drug into the inpatient and outpatient treatment complex in an undergoing out of hospital pneumonia among children aged 7-14 years.

**Key words:** children, pneumonia, treatment, asthenic syndrome, vegetative-vascular dystonia, «Noofen».

---

**Сведения об авторах:**

**Няньковский Сергей Леонидович** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел. 032-2917851.

**Бабик И.В.** — ассистент каф. педиатрии Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел. 032-2917851.

Статья поступила в редакцию 22.08.2014 г.



УДК 616.2-022-085-035.015.8-053.2

Г.О. Леженко<sup>1</sup>, О.Є. Пашкова<sup>1</sup>, Л.І. Пантюшенко<sup>2</sup>

## Вибір раціональної антибактеріальної терапії у дітей з бактеріальними захворюваннями органів дихання в умовах зростання рівня антибіотикорезистентності

<sup>1</sup> Запорізький державний медичний університет, Україна

<sup>2</sup> КУ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР

**Резюме.** У роботі розглядаються проблеми етіології бактеріальних респіраторних захворювань у дітей, а також антибактеріальної резистентності клінічних штамів збудників даної патології. Встановлено, що у 52,7% випадках збудником бактеріальних захворювань органів дихання у дітей виступали бактерії роду *Haemophilus*. Проведений аналіз антибіотикограм показав, що на сучасному етапі стартовими антибактеріальними препаратами емпіричної терапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів у дітей є цефалоспорины III покоління.

**Ключові слова:** бактеріальні інфекції дихальних шляхів, рецидивуючий бронхіт, діти, антибіотикорезистентність, цефподоксима проксетил.

### Вступ

Респіраторні інфекції — розповсюджена проблема, що виникає у клінічній педіатричній практиці. Довгий час препаратом вибору для терапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів у дітей і дорослих були пеніциліни, але з часом все більше стало з'являтися резистентних до цих антибіотиків штамів. Резистентність збудників інфекцій дихальних шляхів становить глобальну проблему у всьому світі. Сьогодні відмічається тенденція до стирання межі між госпітальними та позалікарняними штамми мікроорганізмів у зв'язку з розвитком стійкості до цілих груп антибіотиків та формуванням мультирезистентності. Найпоширенішим механізмом бактеріальної резистентності — близько 80% усіх випадків — є ферментативне розщеплення антибіотика [2]. Резистентність мікроорганізмів може бути пов'язана і зі зниженням проникності зовнішніх структур бактеріальної клітини, що сприяє формуванню стійкості одночасно до кількох груп антибіотиків. Найчастіше причиною цього явища стає повна або часткова втрата поринових білків [1]. Стійкість може виникнути внаслідок мутацій. Найчастіше антибактеріальна резистентність розповсюджується шляхом горизонтального переносу генів під час трансдукції, трансформації або кон'югації. Причому обмін генами може відбуватися навіть між бактеріями різних видів. Набута таким чином стійкість розповсюджується дуже швидко за рахунок розмноження стійких штамів.

Однією з причин появи стійкості до протимікробних препаратів виступає необґрунтоване та неадекватне їх застосування, внаслідок чого раніше чутливі штами стають резистентними. Стійкість бактерій до антибіотиків є основною причиною, що обмежує ефективність антибактеріальної терапії при інфекційних захворюваннях. Ефективна антибактеріальна терапія неможлива без визначення чутливості патогенів до протимікробних засобів, однак її починають ще до отримання результатів визначення чутливості патогенів до антибіотиків. Тому знання рівня резистентності патогенних бактерій до антимікробних препаратів вкрай важливе для проведення адекватної емпіричної терапії.

**Метою** даного дослідження було вивчення активності антибіотиків по відношенню до патогенних та умовно-патогенних штамів мікроорганізмів, виділених у пацієнтів з бронхолегеневими захворюваннями.

### Матеріал і методи дослідження

Бактеріологічний моніторинг збудників бронхолегеневих захворювань проведено у 332 дітей віком від 3 до 14

років — мешканців м. Запоріжжя та Запорізької області, які перебували на лікуванні у Запорізькій ОДКЛ у 2013–2014 рр. Висів патогенів здійснювали на готові поживні середовища, виготовлені у заводських умовах: кров'яний агар Колумбійський («Біомер'є», Франція), селективний шоколадний агар («Біомер'є», Франція). Чутливість до антибіотиків гемофілів визначалася диско-дифузним методом на шоколадному агарі з факторами росту, який був виготовлений компанією «Біомер'є» (Франція). Чутливість до пеніцилінів визначалася диско-дифузним методом з використанням оксацилінового диску (1 мкг). Визначення видів та чутливості до антибіотиків грампозитивних та грамегативних бактерій проводилося на бактеріологічному аналізаторі VITEK 2 COMPACT («Біомер'є», Франція) з використанням програмного забезпечення AES: GlobalCLSI-based+Phenotypic: 19.04.2012. Чутливість до антибіотиків вираховувалася за таблицями SLSI та EUCAST [22].

### Результати дослідження та їх обговорення

Етіологічна структура збудників респіраторних захворювань у дітей, що перебували під спостереженням, наведена у таблиці 1. Встановлено, що, основну роль в етіології інфекцій дихальних шляхів відіграють бактерії роду *Haemophilus*, на долю яких припадає 52,7% випадків.

Таблиця 1

Етіологічна структура збудників бронхолегеневих захворювань у дітей

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

Таблиця 2

**Чутливість до антибіотиків штамів *Staphylococcus haemoliticus* та *Staphylococcus aureus*, виділених з бронхіального аспірату у дітей з бронхолегеневою патологією**

Антибіотик	Кількість штамів, %					
	<i>Staphylococcus haemoliticus</i>			<i>Staphylococcus aureus</i>		
	R	I	S	R	I	S
Пеніцилін G	100	0	0	95,7	0	4,3
Оксацилін	100	0	0	62,5	0	37,5
Гентаміцин	94,4	0	5,6	20,8	0	79,2
Рифампіцин	100	0	0	100	0	0
Ципрофлоксацин	88,9	0	11,1	70,8	0	29,2
Левовфлоксацин	88,9	0	11,1	45,8	37,5	16,7
Моксифлоксацин	88,9	0	11,1	50	4,2	45,8
Триметоприм/сульфаметоксазол	100	0	0	100	0	0
Кліндаміцин	27,8	0	72,2	25	0	75
Еритроміцин	88,9	0	11,1	33,3	0	66,7
Лінезолід	27,8	0	72,2	45,8	0	54,2
Ванкоміцин	38,9	0	61,1	39,1	0	60,9
Квінуприсин/дальфоприсин	0	0	100	0	0	100
Тетрациклін	77,8	22,2	0	12,5	16,7	70,8
Тігециклін	77,8	0	22,2	4,2	0	95,8

Примітка: R — резистентні штами, I — помірно резистентні штами, S — чутливі штами.

Проведені дослідження чутливості патогенної мікрофлори до антибіотиків показали, що основна частина бактерій роду *Haemophilus* (92%) була здатна до синтезу цефінази, що обумовлювало резистентність мікроорганізмів до амінопеніцилінів, карбоксипеніцилінів та уреїдопеніцилінів. У 24% випадків виділені штами гемофільної палички проявляли стійкість до амоксициліну клавуланату та у 74% штамів відмічена резистентність до ампіциліну. Набута резистентність до ампіциліну бактерій роду *Haemophilus* обумовлена продукцією плазмідних  $\beta$ -лактамаз TEM-1 і ROB-1. Окрім ампіциліну вказані ферменти частково гідролізують цефалоспорино I покоління, але не активні по відношенню до препаратів II–III покоління [21]. Останнім часом стали з'являтися дані про штами *H. influenzae*, що стійкі до ампіциліну та амоксициліну і не продукують  $\beta$ -лактамази [17]. Такі мікроорганізми отримали назву BLNAR ( $\beta$ -lactamasee negative ampicillin-resistance). Їх стійкість пов'язана зі зміною пеніцилінозв'язуючих білків або зниженням проникності зовнішньої клітинної мембрани, у результаті чого вони стають резистентними до інгібіторозахищених пеніцилінів і до окремих цефалоспориноів [19]. За наявності капсульованих штамів *Haemophilus* виділені мікроорганізми мали високу чутливість до цефалоспориноів II–III покоління. L-форми гемофільної палички у 63,6% випадків мали набуту резистентність до всіх типів  $\beta$ -лактамаз, однак проявляли чутливість до фторхінолонів та левоміцетину і у 36,4% випадків були помірно чутливими до цефалоспориноів II–III покоління на тлі високої чутливості до фторхінолонів та левоміцетину. Частота виявлення резистентних штамів *Haemophilus influenzae* до макролідів складала 89%. Резистентність до макролідів пов'язують з наявністю у *Haemophilus influenzae* фонові активності механізмів активного виведення [14]. Переважна більшість штамів *Haemophilus influenzae* з мікробіологічної точки зору належать до «дикої» популяції, позбавленої додаткових детермінант резистентності до цих антибактеріальних препаратів. Однак *in vivo*, при прийомі у рекомендованих дозах, концентрації макролідів в органах і тканинах виявляються недостатніми для забезпечення ерадикації патогена [2].

Проведена оцінка чутливості грампозитивних бактерій *Staphylococcus haemoliticus* та *Staphylococcus aureus*

до дії антибактеріальних препаратів показала резистентність до пеніциліну, оксациліну/метициліну (табл. 2).

Стійкість стафілококів до  $\beta$ -лактамних антибактеріальних препаратів пов'язують або з продукцією  $\beta$ -лактамаз, або з наявністю додаткового пеніцилінзв'язуючого білка — ПЗБ2а. Встановлення та диференціювання цих двох механізмів резистентності дозволяє надійно прогнозувати активність усіх  $\beta$ -лактамних антибіотиків без безпосередньої оцінки чутливості до кожного з цих препаратів [9]. Резистентність стафілококів до метициліну часто обумовлена іншими механізмами резистентності. Метицилінрезистентні стафілококи часто проявляють мультирезистентність [2]. Виявлено високу частоту резистентності даних мікроорганізмів до рифампіцину та фторхінолонів. Відповідальними механізмами стійкості стафілококів до рифампіцину виступають мутації гена, що кодує мРНК-полімеразу. Механізми стійкості до хінолонів у *Staphylococcus* повністю невідомі [1]. Стафілококи є природно резистентними до хінолонів першого покоління. Резистентність до фторхінолонів інших поколінь виникає при селекції резистентних мутантів. Вони проявляють перехресну резистентність до усіх аналогів препарату [2].

Резистентність до еритроміцину проявляли 88,9% штамів *Staphylococcus haemoliticus* та 33,3% штамів *Staphylococcus aureus*, що пов'язано з продукцією метилази, відповідальної за диметилування специфічного аденіна на 23 S РНК. Це спричиняє зміну у структурі РНК, знижуючи спорідненість до макролідів [2]. Рівень резистентності до триметоприму/сульфаметоксазолу склав 100%. Стійкість мікроорганізмів до цих двох компонентів відбувається за допомогою кількох механізмів: зміною ферментних мішеней (ди- та тетра-гідрофолатредуктаз для триметоприму та дигідрофолатсинтази для сульфаниламідів) і гіперпродукуванням цих ферментів [2].

Серед протестованих антибіотиків найбільшу активність по відношенню до *Staphylococcus haemoliticus* та *Staphylococcus aureus* мали кліндаміцин, тетрациклін, тігециклін та квінуприсин/дальфоприсин. *Staphylococcus haemoliticus* у 94,4% випадках був стійкий до гентаміцину, що зумовлено придбанням інактивуючих ферментів. Гентаміцин зберігав активність по відношенню до *Staphylococcus aureus*, хоча рівень резистентності склав



Таблиця 3

**Чутливість до антибіотиків штамів *Klebsiella pneumoniae*, виділених з бронхіального аспірату у дітей з бронхолегеневою патологією**

Антибіотик	Кількість штамів, %		
	R	I	S
Ампіцилін	100	0	0
Піперацилін	93,8	0	6,2
Амоксицилін/клавуланат	87,5	0	12,5
Піперацилін/тазобактам	56,7	16,7	26,7
Цефтазидим	70	20	10
Цефтриаксон	24	13	63
Цефотаксим	70	20	10
Цефепім	25,5	13,4	61,1
Іміпінем	10	40	50
Меропінем	7,1	0	92,9
Амікацин	26,7	23,3	50
Гентаміцин	48,3	3,4	48,3
Тобраміцин	39,1	4,3	56,5
Ципрофлоксацин	26,7	3,3	70
Левовфлоксацин	21,4	0	78,6
Норфлоксацин	75	0	25
Триметроприм/ сульфаметоксазол	100	0	0

Примітка: R – резистентні штами, I – помірно резистентні штами, S – чутливі штами.

20,8%. Нечутливість до ванкоміцину була встановлена у 38,9% ізолятів *Staphylococcus haemolyticus* та 39,1% штамів *Staphylococcus aureus*. Точний механізм резистентності стафілококів до ванкоміцину на сьогодні не встановлено, хоча його пов'язують зі збільшенням товщини клітинної стінки та концентрації пеніцилінзв'язуючих білків 2 та 2a [4]. Механізм розвитку стійкості стафілококів до лінезоліду, яку було виявлено у 27,8% штамів *Staphylococcus haemolyticus* та 45,8% штамів *Staphylococcus aureus*, пов'язаний з модифікацією рибосомальної мішені дії, що реалізується в мутаціях гена 23SrRNA [18].

Найбільші рівні резистентності було виявлено в умовно-патогенних збудників *Klebsiella pneumoniae*. *Klebsiella pneumoniae* не завжди володіє антибіотикорезистентністю, але легко набуває цієї властивості за допомогою плазмід [20].

Було зареєстровано високу частоту штамів, резистентних до цефтазидиму та цефотаксиму (70%) (табл. 3), що збільшого було обумовлено продукцією плазмідних β-лактамаз розширеного спектра (БЛРС). Не дивлячись на те, що БЛРС пригнічуються тазобактамом, чутливість до піперациліну/тазобактаму не перевищила 26,7%, що можна пояснити гіперпродукцією ферментів. Значну поширеність стійких штамів *Klebsiella pneumoniae* було зареєстровано і до не-β-лактамних антибіотиків.

Рівень резистентності до норфлоксацину склав 75%. Антибактеріальна дія хінолонів обумовлена інгібуванням реплікації бактеріальної ДНК за допомогою впливу на ДНК-гіразу. Стійкість бактерій до хінолонів пов'язують з двома причинами: змінами в генах, що призводять до зміни структури ДНК-гірази – ферменту, що викликає реплікацію бактеріальної ДНК, або знижують проникнення хінолонів через клітинну стінку грамнегативних бактерій. В обох випадках це відбувається внаслідок мутації хромосомних генів. Мутації, що пов'язані зі структурними змінами в ДНК-гіразі, обумовлені дезорганізацією в гір-А та гір-В-генах, що кодують функцію субодиниць гірази А і В [13].

Було встановлено 100% резистентність *Klebsiella pneumoniae* до триметроприму/сульфаметоксазолу. Найбільш частим механізмом резистентності до сульфаніламідів у клінічних штамів *Klebsiella pneumoniae* виступає плаз-

мідна резистентність, обумовлена наявністю альтернативних сульфаніламід-резистентних варіантів дигідроптерат синтетаз [2].

Також встановлено низьку активність, амікацину (50%) гентаміцину (48,3%) та тобраміцину (56,5%) за рахунок наявності резистентних та помірно резистентних штамів. Основним механізмом, що визначає стійкість *Klebsiella pneumoniae* до аміноглікозидів, є утворення специфічних ферментів аміноглікозид-ацетилтрансферазою AAC (3)-I та AAC (6')-I, що інактивують ці антибіотики. Модифікований у результаті реалізації зазначеного механізму антибіотик втрачає здатність зв'язуватися з рибосомами і пригнічувати біосинтез білка [15]. Найменшу частоту стійких штамів *Klebsiella pneumoniae* було зареєстровано до меропінему (резистентність 7,1%), ципрофлоксацину (резистентність 26,7%) та левофлоксацину (резистентність 21,4%).

Таким чином, аналіз антибіотикорезистентності дозволив виявити певні тенденції та найбільш перспективні антибактеріальні препарати для лікування інфекцій респіраторного тракту до визначення антибіотикочутливості їх збудників. Отримані дані свідчать, що на сучасному етапі оптимальним стартовим антибактеріальним препаратом емпіричної терапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів у дітей виступають цефалоспорины III покоління. При виборі препарату з даного покоління слід враховувати, що інфекційні процеси дихальних шляхів переважно потребують амбулаторної допомоги. Тому препаратами вибору виступають пероральні форми цефалоспоринов III покоління. У зв'язку з цим нашу увагу привернув препарат «Цефодокс», який активний щодо грамположитивної і грамнегативної флори та проявляє стійкість до дії β-лактамаз.

Особливості фармакокінетики препарату забезпечують збереження необхідної концентрації діючої речовини у плазмі крові протягом 12 годин, що обумовлює можливість ерадикації збудників [5,14]. Цефодокс – препарат, створений за технологією PRODRUG, тобто це – проліки, які стають активними лише у стінці тонкої кишки, де вони перетворюються на активну форму, тобто цефодоксим. Означена технологія дозволяє підвищити біодоступність препарату та мінімізує побічні дії, що при-

таманні антибактеріальним препаратом, — порушення мікробіоценозу шлунково-кишкового тракту. Крім того, технологія PRODRUG дозволяє підвищити оральну абсорбцію препарату, захистити активну речовину від руйнування, вирішити питання захисту від дії соляної кислоти шлунка, забезпечити високу швидкість всмоктування. Після одноразового і багаторазового прийому препарату через 1,9–3,1 години досягається терапевтична концентрація 1,0–4,5 мг/л. Препарат добре розподіляється в органах і тканинах. У легеневій тканині протягом 3–6 годин концентрація препарату складає 0,6–0,9–0,5–0,8 мг/кг, що становить 70–80% від концентрації в плазмі крові, у слизовій бронхів — 0,9 мг/кг (50%), в альвеолярних клітинах — 0,1–0,2 мг/кг (10%), а в плевральній і запальній рідині накопичується до 70–100% від концентрації у плазмі крові [11]. Концентрація цефподоксиму у легеневій тканині через 6–8 годин вище МПК90 для таких респіраторних збудників, як *M.(B.) catarrhalis* — у два рази, *H. influenzae* і *S.pneumoniae* — у 20 разів, *S. pyogenes* — приблизно у 70 разів [16]. Цефодоксу притаманний тривалий період напіввиведення. Цефодокс призначається перорально у вигляді таблеток або суспензії з розрахунку 10 мг на 1 кг маси тіла на добу. Розрахункова доза приймається в два прийоми через дві години після їжі протягом 7–10 днів.

Власний досвід застосування цефподоксиму проксетилу у терапії дітей, хворих на пневмонію, рецидивний бронхіт, синусит, викликані найбільш поширеними збудниками, у тому числі і *Haemophilus influenzae*, показав високу ефективність препарату, здатність до повної ерадикації патогену та його безпечність [6–8]. Крім того, накопичена велика доказова база ефективності застосування цефподоксиму проксетилу в терапії бактеріальних

респіраторних захворювань у дітей. Передусім це вітчизняне проспективне дослідження «Цеф-ПРОСТО», де було показано високу ефективність препарату (88% висока та 10,2% помірної ефективності) у лікуванні бактеріальних захворювань органів дихання у дітей, а також доведено високий рівень безпеки препарату [3]. У проспективному дослідженні «Центр» ефективність застосування препарату «Цефодокс» у хворих на позагоспітальну пневмонію становила 93,1% [12].

Слід зазначити добру переносимість препарату «Цефодокс», приємний смак та зручність у дозуванні. Побічних ефектів у хворих, що знаходилися під спостереженням, не спостерігалось.

Відсутність ефекту при застосуванні цефалоспоринів III покоління з високим ступенем вірогідності є свідченням наявності резистентної мікрофлори, що потребує застосування інших препаратів з урахуванням даних про антибіотикорезистентність.

### Висновки

1. На сучасному етапі відбувається зміна мікробного спектра та зростання резистентності основних збудників респіраторних інфекцій до антибактеріальних препаратів.
2. Основу адекватної етіотропної терапії бактеріальних захворювань органів дихання у дітей становить емпірична стартова антимікробна терапія з урахуванням збудника, наявності якого припускається, та його можливої антибіотикорезистентності.
3. Застосування цефалоспорина III покоління «Цефодокс» у якості стартової антибактеріальної терапії захворювань органів дихання у дітей є раціональним та ефективним і може бути використано в якості препарату вибору.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия (руководство для врачей) / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. — М.: Универсум, 2006. — 920 с.
2. Від антибіотикограми до рецепту / Ф. Жель, М. Шомара, М. Уебер [та ін.]. — : Логос, 2007. — С. 87–89.
3. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae* (Метод. рекомендации для микробиологов) // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия. — 2000. — № 2. — Т. 2. — С. 93–109.
4. Дехнич А. В. Выявление резистентности к метициллину и другим бета-лактамам антибиотикам методом скрининга: метод. пособ. / А. В. Дехнич. — М., 1998.
5. Диференційоване застосування антибактеріальних препаратів в педіатрії (по матеріалах IX Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії») // Нов. медицини і фармації. — 2007. — № 21–22. — С. 230–231.
6. Леженко Г. О. Досвід застосування Цефодоксу в лікуванні позалікарняних пневмоній та рецидивуючих бронхітів у дітей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова // Здоров'я ребенка. — 2010. — № 4. — С. 29–31.
7. Леженко Г. О. Обґрунтування вибору тактики фармакотерапії гострих синуситів у дітей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, Л. І. Пантюшенко // Совр. педиатрия. — 2012. — № 3. — С. 95–98.
8. Леженко Г. О. Роль *Haemophilus influenzae* у формуванні інфекційної патології в дітей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, Л. І. Пантюшенко // Здоров'я ребенка. — 2013. — № 1. — С. 67–72.
9. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации. — Методические указания. МУК 4.2. 1890 — 04. Москва 2004.
10. Нові перспективи використання пероральних цефалоспоринов в педіатрії. По матеріалах V Конгресу педіатрів України, 15–17 жовтня, м. Київ // Здоров'я України. — 2008. — № 24/1. — С. 36–37.
11. Опыт использования препарата «Цефодокс» в комплексной терапии гнойных синуситов у детей / В. В. Бережной, В. Г. Козачук, И. Б. Орлюк [и др.] // Совр. педиатрия. — 2007. — № 3. — С. 88–92.
12. Опыт применения цефподоксима у больных с внегоспитальными пневмониями (Результаты проспективного открытого исследования «ЦЕНТР») / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, Н. Л. Суровцева [и др.] // Ліки України. — 2009. — № 8. — С. 73–75.
13. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
14. Результаты многоцентрового исследования «Цеф-ПРОСТО» (цефподоксима проксетил в стартовой терапии внебольничной пневмонии у детей) в Украине / А. П. Волосовец, А. Е. Абатуров, Л. В. Беш [и др.] // Совр. педиатрия. — 2011. — № 2(36). — С. 107–112.
15. Семёнов В. М. Микробиологические и биологические аспекты резистентности к антимикробным препаратам / В. М. Семёнов, Т. И. Дмитраченко, И. В. Жильцов // Мед. нов. — 2004. — № 2. — С. 10–17.
16. Цефодокс (цефподоксима проксетил): трехлетний анализ клинического использования в педиатрии / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, О. Л. Дзюба [и др.] // Совр. педиатрия. — 2009. — № 4. — С. 34–38.

Cefpodoxime Proxetil

# Цефодокс

Дружній,  
завдяки технології Prodrug\*



### \* Проліки

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг. Лікарська форма: порошок для оральної суспензії, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: протимікробні засоби для системного застосування, інші β-лактамні антибіотики, цефалоспорины III покоління, Код АТС J01D D13. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-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 цефалоспоринові, пеніциліни, дитячий вік до 5 місяців (суспензія) або до 12 років (таблетки); суспензія: спадкова непереносимість галактози, дефіцитом лактази або синдром мальабсорбції глюкози/галактози. Спосіб застосування та дози: слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Дітям віком від 5 місяців до 12 років призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у два прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: Інфекції ЛОР-органів: синусит - 200 мг двічі на добу, інші інфекції (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) - 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) - 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції сечовивідних шляхів: верхніх (гострий пієлонефрит) - 200 мг двічі на добу; нижніх (цистит) - 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) - 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретрит - 200 мг одноразово. Побічні реакції: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, нечутливими до цефподоксиму, еозинофілія, гіперчутливість, анафілактичні реакції, зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла, міалгія, вертиго, астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит, діарея, відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відривка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт, холестатичне ураження печінки, висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макулозні висипання, грибовий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовидлення, протеїнурія, вагінальний кандидоз, застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах, дискомфорт, втомлюваність, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у 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, псевдопозитивна реакція Кумбса; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія, дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія; нечасто – цефалгія, біль у животі, нудота.

Р.п.-№UA/4152/01/01, №UA/4152/02/01, №UA/4152/01/02, №UA/4152/02/02

**MEGAKOM**  
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розширення 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.



17. 1994–95 survey of Haemophilus influenzae susceptibility to tenorally administered agents / R. Jones, M. Jacobs, J. Washington, M. A. Pfaller // *Diagn Microbiol Infect Dis.* — 1997. — Vol. 27. — P. 75–83.
  18. Bouza E. Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies / E. Bouza, P. Munoz // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2001. — Vol. 7 (Suppl. 4). — P. 75–82.
  19. Burry A. Susceptibility of  $\beta$ -lactamase producing and nonproducing ampicillin-resistance strains of Haemophilus influenzae to ceftibuten, cefaclor, cefuroxime, cefixime, cefotaxime and amoxicillin clavulanic acid / A. Burry, P. Fuchs, M. Pfaller // *Antimicrob Agents Chemother.* — 1993. — Vol. 37. — P. 14–18.
  20. European NDM-1 Survey Participants: New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe / M. J. Struelens, D. L. Monnet, A. P. Magiorakos [et al.] // *Euro Surveill.* — 2010. — Vol. 15 (46). — P. 19716.
  21. Hoban D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis from community-acquired respiratory tract infections / D. Hoban, D. Felmingham // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2002. — Suppl. 1. — P. 49–59.
  22. Routine internal quality control as recommended by EUCAST. Version 3.1, valid from 2013–01–01.
- 

**Выбор рациональной антибактериальной терапии у детей с бактериальными заболеваниями органов дыхания в условиях роста уровня антибиотикорезистентности**

*Г.А. Леженко<sup>1</sup>, Е.Е. Пашкова<sup>1</sup>, Л.И. Пантюшенко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Запорожский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> КУ «Запорожская областная клиническая детская больница» ЗОС

**Резюме.** В работе рассматриваются проблемы этиологии бактериальных респираторных инфекций у детей и антибактериальной резистентности клинических штаммов возбудителей данной патологии. Установлено, что в 52,7% случаях возбудителем бактериальных инфекций дыхательных путей у детей были бактерии рода Haemophilus. Проведенный анализ антибиотикограмм показал, что на современном этапе стартовыми антибактериальными препаратами эмпирической терапии бактериальных инфекций дыхательных путей у детей являются цефалоспорины III поколения.

**Ключевые слова:** бактериальные инфекции дыхательных путей, рецидивирующий бронхит, дети, антибиотикорезистентность, цефподоксима проксетил.

---

**The rational antibacterial therapy in children with bacterial diseases of respiratory organs in the conditions of antibiotic resistance growing rate**

*G. Lezhenko<sup>1</sup>, O. Pashkova<sup>1</sup>, L. Pantyushenko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Zaporizkzhya State Medical University

<sup>2</sup> MI «Zaporszhzhyia Regional Clinical Children's Hospital» of Zaporszhzhyia Regional Council

**Abstract.** In the study the problems of bacterial respiratory infections etiology in children and their causative agents clinical strains bacterial resistance are considered. There was established the 52,7% of cases of respiratory bacterial infections in children were represented by Haemophilus bacterooids. The conducted analysis of antibioticogrammes has revealed that the modern initial antibacterial preparation in empiric therapy of respiratory tract bacterial infections in children is the third generation cephalosporins.

**Key words:** children, cefpodoxim proxitel, bacterial infections of respiratory tract, recurrent bronchitis, antibiotic resistance.

---

**Сведения об авторах:**

**Леженко Геннадий Александрович** — д.мед.н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии Запорожского государственного медицинского университета. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26; тел. (061) 224-64-69.

**Пашкова О.Е.** — к.м.н., ассистент каф. госпитальной педиатрии Запорожского государственного медицинского университета. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26; тел. (061) 224-64-69.

**Пантюшенко Л.И.** — КУ «Запорожская областная клиническая детская больница» ЗОР.

Статья поступила в редакцию 10.06.2014 г.

УДК 616.211-002-093.5-07-08

**Т.А. Крючко, О.Я. Ткаченко, Ю.А. Вовк, А.В. Луканин**

## Лечение аллергического ринита: путь от доказательной к практической медицине

ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

**Цель:** оценка качества жизни детей, страдающих аллергическим ринитом, на фоне использования интраназальной терапии препаратом «Аква Марис Сенс».

**Пациенты и методы.** Исследование включало скрининговый визит, учет по шкале симптомов и пять плановых визитов. Комплекс лечения включал кромоны местно и интраназальные антигистаминные препараты. В основную группу вошли 38 детей, которым с целью ухода за полостью носа назначался «Аква Марис Сенс». В группу сравнения были включены 22 ребенка, которым для этой цели использовался раствор обычной морской соли.

**Результаты.** Терапевтический эффект в обеих группах пациентов наблюдался уже с третьего дня лечения, но был более выражен у детей основной группы. Применение спрея «Аква Марис Сенс» способствовало быстрой регрессии симптомов аллергического ринита, повысило качество жизни пациентов, а также снизило необходимость в интраназальной антигистаминной терапии.

**Выводы.** «Аква Марис Сенс» является эффективным и безопасным средством интраназальной терапии при аллергическом рините у детей.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, дети, интраназальная терапия.

### Введение

На сегодняшний день сложилась парадоксальная, на первый взгляд, ситуация: с одной стороны — это большие научные достижения, новые технологии и лекарственные средства, с другой — неуклонный рост заболеваемости, в частности аллергической патологии. Если посмотреть через призму десятилетий, можно выделить около десятка причин, которые нарушают функциональное состояние слизистой оболочки полости носа, способствуют сенсibilизации и развитию аллергического ринита (АР): ухудшение экологической ситуации, недостаточное и несбалансированное питание, широкое применение консервантов, красителей, увеличение количества новых стойких к антибиотикам штаммов патогенной микрофлоры, резкое снижение сопротивляемости организма, воздействие факторов внешней среды (физических, химических, ионизирующей радиации) [2,3].

Проблема классификации и рационального лечения различных форм аллергического ринита интенсивно пересматривается в последние годы. Научной базой для этого является огромное число работ, посвященных изучению патогенеза заболевания и эффективности различных методов его лечения с позиций доказательной медицины [1].

Согласно последней версии международного консенсуса по лечению аллергического ринита 2000 года, необходимо выделять три формы заболевания: сезонный, круглогодичный и профессиональный. Сегодня эксперты ВОЗ предлагают изменения, которые аргументируются следующими моментами [5]:

- если появление симптомов сезонного аллергического ринита имеет четкие временные рамки, связанные с сезонами пыления различных растений, то выраженность проявления симптомов круглогодичного аллергического ринита (особенно вызванного плесневыми грибами) может сильно варьировать в течение года в зависимости от сезона и погодных условий;
- пыльца некоторых растений в отдельных регионах (например, *Parietaria* в Средиземноморье) является круглогодичным аллергеном;
- симптомы круглогодичного аллергического ринита не всегда присутствуют в течение всего года;

- у большинства больных имеется сенсibilизация к нескольким аллергенам;
- у многих больных с сезонным аллергическим ринитом имеется сенсibilизация к плесени, и у них симптомы могут появляться не только в четкой связи с сезоном цветения.

Таким образом, выраженность симптомов круглогодичного аллергического ринита может сильно меняться в течение года, и эта форма также может иметь волнообразное течение и сопровождаться сезонными вспышками. С другой стороны, появление симптомов при сезонном аллергическом рините не всегда ограничено четкими временными рамками. Все эти причины подтолкнули группу экспертов ВОЗ к созданию новой классификации аллергического ринита по аналогии с делением бронхиальной астмы. Последняя классификация ВОЗ предлагает выделять интермиттирующую и персистирующую формы, однако это не отрицает сезонную форму аллергического ринита, когда имеется только сенсibilизация к пыльце растений.

Причинами сезонного аллергического ринита является пыльца различных деревьев (ольхи, орешника, дуба, вяза, березы) и пыльца травянистых растений (в основном тимфеевки луговой, ржи, подорожника и др.). В нашей стране сезон цветения может начаться уже в марте (ольха и орешник). В мае основным аллергеном является пыльца березы, в июне-июле — пыльца полевых трав, осенью — пыльца сорной травы. В южных и центральных регионах Украины поздним летом и ранней осенью преобладает аллергия к пыльце амброзии.

Круглогодичный ринит вызывает, в основном, клещ домашней пыли. Это паукообразное питается перхотью человека, присутствующей в матрасах, подушках и коврах. Действительным аллергеном являются не сами клещи домашней пыли, а их экскременты, в частности пищеварительные ферменты или содержащиеся в них пептиды. Кроме того, круглогодичный аллергический ринит может вызываться эпидермисом и засохшей слюной домашних животных, грибковыми аллергенами и целым рядом других факторов.

И каким бы ни казалось, на первый взгляд, простым и понятным это заболевание, к сожалению, до сих пор многие формы аллергического ринита не диагностируют-

Таблица 1

**Эффективность элиминационных мероприятий бытовых аллергенов при профилактике АЗ**

Аллерген/поллютант	Тип исследования и уровень доказательности	Разъяснение
Домашние животные	2 МА (А), 13 КИ (В)	Нет единого мнения об эффективности элиминации аллергенов при профилактике АЗ. Большинство авторов считает, что необходимо убрать кошку из дома, где находится ребенок
Клещи домашней пыли	2 РКИ (А), 6 КИ (В), 1 ОКИ (В)	При первичной профилактике элиминация аллергенов не очень эффективна. Рекомендуется для вторичной и третичной профилактики
Грибы	1 МА (А), 4 КИ (В), 2 ОКИ (В)	Необходимо проводить элиминационные мероприятия
Табачный дым	1 МА (А), 7 КИ (В), 2 ОКИ (В)	Необходимо проводить элиминационные мероприятия
«Домашние поллютанты»	1 МА (А), 4 КИ (В), 7 ОКИ (В)	Рекомендуется проводить элиминационные мероприятия

Примечание: МА — мета-анализ (уровень доказательности А); РКИ — рандомизированные контролируемые исследования (уровень доказательности А); КИ — когортные исследования (уровень доказательности В); ОКИ — отдельные контролируемые исследования (уровень доказательности В).

ся и протекают под маской других заболеваний. Если вы убедились, что у пациента аллергический ринит, выяснили характер его течения, тогда до начала лечения необходимо уточнить степень тяжести заболевания, а также эпизодичность появления симптомов [6].

Определение «лёгкая форма» означает, что у пациента имеются лишь незначительные клинические признаки болезни, не нарушающие дневную активность и/или сон. Пациент осознает наличие проявлений заболевания и хочет лечиться, но, если надо, может обойтись без этого.

Определение «среднетяжелая форма» означает, что симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом. Качество жизни существенно ухудшается.

Термин «тяжелая форма» означает, что симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или досугом в течение дня и спать ночью, если не получает лечения.

Термин «эпизодический (или интермиттирующий)» означает, что проявления аллергического ринита беспокоят больного менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году.

Термин «длительное (персистирующее) присутствие симптомов» означает, что пациент отмечает проявление симптомов заболевания более 4 дней в неделю или более 4 недель в году.

Учитывая в целом обоснованность новой классификации ВОЗ, мы все-таки считаем, что в настоящее время не следует полностью уходить от старого, ставшего привычным, деления на сезонные и круглогодичные аллергические риниты. Климатические условия Украины таковы, что полностью исключают возможность неоднократного или перманентного пыления растений в течение года.

Согласно рекомендациям ВОЗ, основными направлениями в лечении пациентов с аллергическими заболеваниями (АЗ) являются:

- образование больных;
- элиминационная терапия;
- фармакотерапия;
- алерговакцинация.

Применительно к алергопатологии элиминацией называется удаление из окружающей пациента среды различных факторов, прежде всего причинно-значимых аллергенов, способных вызвать обострение заболевания и усугубить тяжесть его клинических проявлений. В связи с этим элиминация аллергенов относится к чрезвычайно важным патогенетическим методам лечения и профилактики аллергических состояний, особенно ингаляционной, пищевой, лекарственной, инсектной, а также латексной.

Общеизвестно, что риск развития и тяжесть клинического течения АЗ связаны с наличием и концентрацией аллергенов в окружающей среде. Это определяет настоятельную необходимость проведения элиминационной терапии в жилых помещениях, где имеются больные АЗ дети и взрослые, а также в местах проживания здоровых в отношении АЗ лиц, поскольку длительный контакт с бытовыми аллергенами потенциально опасен для формирования сенсibilизации к ним [4]. Необходимо отметить, что среди разнообразных направлений лечения больных АЗ одним из наименее исследованных, но потенциально наиболее эффективных, является именно элиминационная терапия [7].

В последние годы в качестве своеобразного элиминационного мероприятия при АЗ органов дыхания, а также при ринитах и синуситах инфекционной природы, все шире используются увлажняющие и гигиенические процедуры в форме носового душа, в основе которого лежит промывание, орошение полости носа солевыми растворами с лечебной или профилактической целью [3]. Носовой душ (промывание полости носа, носовой лаваж, назальная ирригация) является одной из самых древних терапевтических процедур, которая была описана еще в древнеиндийских ведических книгах. В настоящее время в ряде исследований с высоким уровнем доказательности [8] показана эффективность и безопасность назальной ирригации, поскольку она способствует:

- очищению слизистой оболочки носа от вязкой, густой, стойкой слизи, корок;
- устранению застойных явлений в полости носа;
- усилению мукоцилиарной активности и лучшему очищению слизистой оболочки носа от аллергенов, инфекционных агентов, химических веществ, медиаторов воспаления, метаболитов оксида азота;
- уменьшению длительности контакта патогенных частиц с поверхностью слизистой оболочки полости носа и ограничению воспаления;
- уменьшению сухости слизистой оболочки полости носа, ее увлажнению;
- усилению репарации клеток слизистой оболочки носа;
- улучшению носового дыхания;
- устранению кашля, вызванного затеканием слизи по задней стенке глотки;
- обеспечению подготовки слизистой оболочки полости носа к лучшему восприятию лекарственных средств для интраназального применения (глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты);



- уменьшению потребности в лекарственных препаратах для интраназального применения.

Эффективным и безопасным средством для проведения назальной ирригации является назальный спрей «Аква Марис Сенс» (эктоин + морская соль). Уникальность этого средства обеспечивается эктоином — циклической аминокислотой, синтезируемой в природе микроорганизмами, которые научились существовать в чрезвычайно неблагоприятных условиях среды (солончаки, очень высокая или чрезмерно низкая температура, засуха). Благодаря способности «притягивать» молекулы воды, эктоин образует с ними прочные связи, формируя своеобразный защитный слой на слизистой оболочке. Гидрослой, получивший название эктоин-гидрокомплекс, стабилизирует мембраны клеток и защищает их от повреждающих агрессивными факторами среды (в том числе аллергенами), которые теряют способность проникать вглубь клетки. Таким образом, блокируется дальнейшее развитие аллергической реакции и снижается выраженность проявлений аллергического ринита. При этом аллергены фиксируются на поверхности гидрокомплекса и могут быть эффективно удалены из носовой полости при промывании или высмаркивании.

Эктоин является 100% природным компонентом, полученным из экстремофильных организмов. Экстремофилы — это организмы, которые могут выжить в крайне суровых условиях окружающей среды (например, предельно высокие и низкие температуры, давление, высокая концентрация солей, УФ-излучение...). Чтобы защитить себя от этих вредных внешних воздействий, экстремофилы синтезируют эктоин. Эктоин может защищать клетки человека от неблагоприятных внешних факторов, таких как аллергены и раздражающие вещества. Эктоин защищает и стабилизирует мембраны, создавая защитный слой на слизистой оболочке носа. Запатентованное название такого слоя — эктоин-гидрокомплекс. Он предотвращает доступ аллергенов и раздражителей к клеткам и, таким образом, ослабевает аллергическая реакция.

Благодаря раствору морской соли, которая также входит в состав препарата «Аква Марис Сенс», происходит механическое удаление аллергенов, очищается поверхность слизистой оболочки от осевшей на ней уличной и домашней пыли. А микроэлементы и минералы улучшают функцию мерцательного эпителия, оказывают противовоспалительное и восстановительное действие на слизистую оболочку полости носа.

### Материал и методы исследования

На базе нашей клиники было проведено исследование, целью которого стала оценка качества жизни детей, страдающих аллергическим ринитом, на фоне использования интраназальной терапии, включающей спрей «Аква Марис Сенс», кромоны и антигистаминный препарат при необходимости (n=38).

В группу сравнения были включены дети с аллергическим ринитом, которые получали ежедневный уход за полостью носа раствором обычной морской соли, местно кромоны и тот же интраназальный антигистаминный препарат (n=22).

Модель пациента, включенного в исследование, выглядела следующим образом:

- нозологическая форма — сезонный аллергический ринит;
- стадия — легкое или средней тяжести течение;
- фаза — обострение;
- осложнение — без осложнений;
- код по МКБ-10-J30.0

Критерии и признаки, определяющие модель пациента:

- дети 6–14 лет с сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам при условии удовлетворительного комплаенса с пациентом и его родителями/опекунами;
- появление или усиление симптомов аллергического ринита при контакте с аллергеном;
- симптомы аллергического ринита наблюдались не менее 4 дней в неделю при продолжительности обострения не менее 4 недель;
- оценивался сон, повседневная активность, занятия спортом, учеба в школе;
- при необходимости пациенты принимали антигистаминные препараты.

Исследование включало скрининговый визит, учет по шкале симптомов и пять плановых визитов: 1-й, 3-й, 7-й, 10-й, 14-й день наблюдения. Соответствие критериям определяли на скрининговом визите, в ходе которого происходило получение письменного информированного согласия. Участники исследования в течение всех запланированных визитов проходили соответствующее обследование, при этом симптомы записывались в дневниках с подсчетом по шкале оценки общих назальных симптомов Total Four Symptom Score (T4SS) и опросника качества жизни детей с аллергическими ринитами (PRQLQ).

Пациенты были скринированы согласно требованиям опросника PRQLQ: один предназначен для детей до 12 лет, а другой — для подростков. Опросник состоит из 23 пунктов по пяти основным критериям (носовые симптомы, глазные симптомы, другие симптомы, практические проблемы и ограничения активности). Каждый пункт оценивался по 7-балльной шкале.

Выраженность симптомов аллергического ринита — затруднение носового дыхания, ринорея, чихание, зуд в носу — оценивалась по стандартной четырехбалльной шкале, используя T4SS (табл. 2). Для включения в исследование во время периода скрининга общая сумма баллов по T4SS у детей должна была составить не менее 6 баллов. Симптомы оценивались ежедневно и записывались пациентами и/или родителями в дневник на протяжении всего периода обострения.

### Результаты исследования и их обсуждение

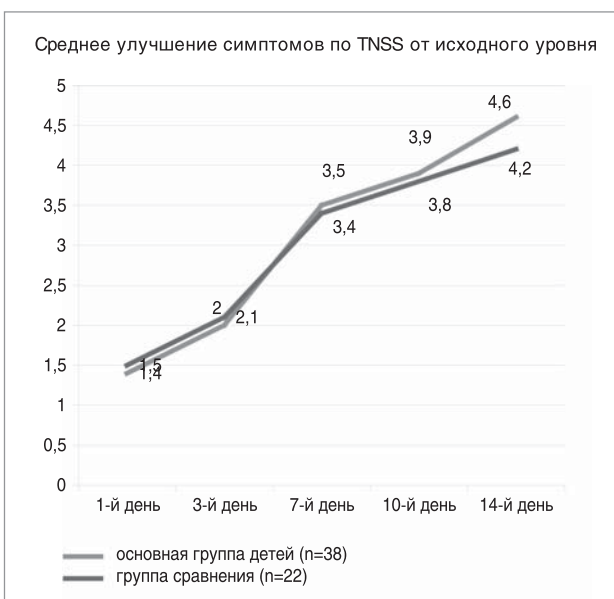
Первичным параметром эффективности было наступление положительного эффекта, измеряемое разницей с исходным уровнем по T4SS. Для каждой группы начало терапевтического эффекта было определено как время после начала лечения, когда определялись статистически значимые изменения, которые сохранялись до следующего визита пациента.

Терапевтический эффект в обеих группах пациентов наблюдался уже с третьего дня лечения: регрессия сим-

Таблица 2

Определение шкалы симптомов T4SS

Балл	Степень	Определение
0	Нет	Признаки/симптомы отсутствуют
1	Легкая	Признаки/симптомы явно выражены, но чувствительность минимальна; легко переносимы
2	Средняя	Определенное ощущение признаков/симптомов, которые раздражают, но терпимы
3	Тяжелая	Труднопереносимые признаки/симптомы, мешающие повседневной активности



**Рис. 1.** Оценка TNSS при применении комбинации «Аква Марис Сенс» и интраназального антигистаминного препарата

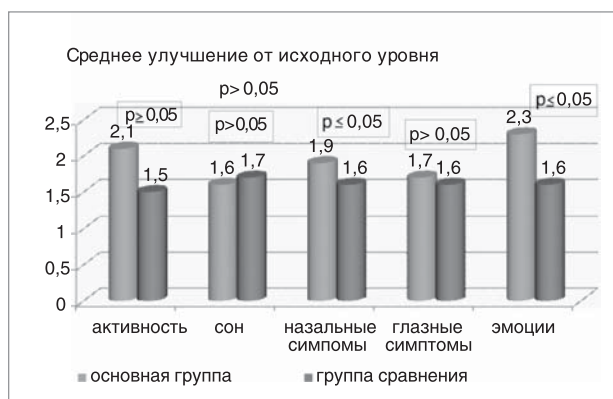
птомов аллергического ринита в обеих клинических группах происходила параллельно, и достоверных различий в динамике не было.

К концу первой недели лечения положительная динамика наблюдалась у большинства пациентов, о чем свидетельствует улучшение T4SS в 3,5 раза в первой группе и в 3,4 раза во второй (рис. 1). По окончании курса терапии состояние улучшилось в обеих группах детей, но изменение показателя стандартной четырехбалльной шкалы было лучше у пациентов, получавших ежедневно Аква Марис Сенс ( $p < 0,05$ ).

Параметры эффективности терапии измерялись с помощью четырех компонентов: изменение от исходного уровня для отдельных симптомов (чихание, зуд в носу и насморк); среднее изменение по сравнению с исходным RQLQ, облегчение заложенности носа, слезотечения, зуда в глазах; общая оценка эффективности.

На рисунке 2 показаны средние баллы по назальным и глазным симптомам, дневной активности, эмоциям и сну. В обеих группах было значительное улучшение показателя качества жизни, но пациенты, получавшие спрей Аква Марис Сенс, в динамике имели достоверное улучшение назальных симптомов, эмоционального состояния и сна.

Немаловажным показателем эффективности Аква Марис Сенс является снижение необходимости интраназальной антигистаминной терапии у каждого



**Рис. 2.** Динамика общего RQLQ у пациентов при применении Аква Мариса и местного антигистаминного препарата

третьего пациента основной группы. Это снизило медикаментозную нагрузку на пациента с аллергическим ринитом и способствовало приверженности родителей и детей протокольной терапии.

Побочных эффектов при использовании спрея Аква Марис Сенс не наблюдалось, что свидетельствует о хорошей переносимости во всех возрастных категориях детей.

В основной группе результат лечения как «хорошо» оценили 81,5% пациентов, как «удовлетворительно» — 15,8%, и только 2,7% продолжали регулярно использовать местные антигистаминные препараты, что было связано с поливалентной сенсибилизацией и персистирующим течением аллергического ринита. В группе сравнения 58% пациентов оценили терапевтический эффект как «хорошо» и 25% — «удовлетворительно», в то время как 17% детей, ввиду стойких симптомов, продолжали интраназальную терапию.

### Выводы

Ведение пациентов с аллергическим ринитом должно быть ориентировано на своевременное лечение и обучение правильному использованию лекарственных препаратов, что даст возможность не только эффективно устранять симптомы, но и путем профилактики контролировать обострение.

Применение спрея «Аква Марис Сенс» способствует быстрой регрессии симптомов аллергического ринита, улучшает качество жизни пациентов, а также снижает необходимость в интраназальной антигистаминной терапии.

Уменьшение сопутствующей терапии, отсутствие побочных эффектов способствует высокой приверженности к лечению пациентов и их родителей, что имеет неоспоримое преимущество в педиатрии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алергічний риніт у дітей: сучасний погляд на проблему // Здоров'я України. — 2010. — № 2 (13). — С. 48—50.
2. Беш Л. В. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування алергічного риніту / Л. В. Беш // Здоров'я України. — 2011. — № 1 (16). — С. 13.
3. Зайков С. В. Возможности элиминационной терапии аллергических заболеваний / С. В. Зайков, А. П. Гришило // Астма та алергія. — 2013. — № 1. — С. 22—31.
4. Пухлик Б. М. Профилактика аллергических заболеваний, вызванных бытовыми аллергенами / Б. М. Пухлик // Клініч. імунол. Алергол. Інфектол. — 2009. — № 3 (22). — С. 57—60.
5. Рязанцев С. В. Аллергический ринит — этиология, патогенез, особенности фармакотерапии: метод. реком. / С. В. Рязанцев. — 2006. — 28 с.
6. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) // Allergy. — 2008. — Vol. 63 (Suppl. 86). — P. 1—160.
7. Muche-Borowski C. Allergy prevention / C. Muche-Borowski, M. Kopp, I. Reese // DtschArzteblnt. — 2009. — Vol. 106(39). — P. 625—631.
8. Slapak I. Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children / I. Slapak, J. Skoupa, P. Strnad // Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. — 2008. — Vol. 134. — Vol. 67—74.

**Лікування алергічного риніту:**

**шлях від доказової до практичної медицини**

*Т.А. Крючко, О.Я. Ткаченко, Ю.А. Вовк, А.В. Луканин*

ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

**Мета:** оцінка якості життя дітей, що страждають на алергічний риніт, на тлі використання інтраназальної терапії препаратом «Аква Марис Сенс».

**Пацієнти і методи.** Дослідження включало скринінговий візит, облік за шкалою симптомів і п'ять планових візитів. Комплекс лікування включав кромони місцево та інтраназальні антигістамінні препарати. В основну групу увійшли 38 дітей, яким з метою догляду за порожниною носа призначався «Аква Марис Сенс». У групу порівняння було включено 22 дитини, яким з цією метою застосовувався розчин звичайної морської солі.

**Результати.** Терапевтичний ефект в обох групах пацієнтів спостерігався вже з третього дня лікування, але був більш виразним у дітей основної групи. Застосування спрею «Аква Марис Сенс» сприяло швидкій регресії симптомів алергічного риніту, підвищило якість життя пацієнтів, а також знизило необхідність в інтраназальній антигістамінній терапії.

**Висновки.** «Аква Марис Сенс» є ефективним і безпечним засобом інтраназальної терапії при алергічному риніті у дітей.

**Ключові слова:** алергічний риніт, діти, інтраназальна терапія.

---

**An allergic rhinitis treatment: the way from an evidence to practical medicine.**

*T.A. Kryuchko, O.Y. Tkachenko, Y.A. Vovk, A.V. Lukanin*

HSEI «Ukrainian medical stomatology academy», Poltava

**Purpose:** the evaluation of the children lifestyles suffering from allergic rhinitis, using intranasal drug therapy «Aqua Maris Sense».

**Patients and methods:** The study included a screening visit, registration according to symptom scale and five scheduled visits. The complex included cromones local and intranasal antihistamines. The main group consist of 38 children who were appointed «Aqua Maris Sense.» The comparative group included 22 children who were appointed an ordinary sea salt solution.

**Results:** the therapeutic effect in both groups of patients was observed already on the third day of the treatment but it was more pronounced in the main group children. «Aqua Maris Sense» spray use contributed to the fast regression of the allergic rhinitis symptoms. It increased the quality of the patients lifestyle and reduced the need for a nasal antihistamine therapy.

**Conclusion:** «Aqua Maris Sense» is an effective and safe remedy of an intranasal therapy among children with an allergic rhinitis.

**Key words:** allergic rhinitis, children, intranasal therapy

---

**Сведения об авторах:**

**Крючко Татьяна Александровна** — проф., д-р мед. н., зав. каф. педиатрии №2 ВДНЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия».

Адрес: 36040, Украина, г. Полтава, ул. Шевченко 36, р.т. (0532)606-491; E-mail: drkryuchko@gmail.com

**Ткаченко Ольга Ярославовна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 ВДНЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия».

Адрес: 36040, Украина, г. Полтава, ул. Шевченко 36, р.т. (0532)606-491

**Вовк Юлия Александровна** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №2 ВДНЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия».

Адрес: 36040, Украина, г. Полтава, ул. Шевченко 36, р.т. (0532)606-491

**Луканин Андрей Вячеславович** — ассистент каф. педиатрии №2 ВДНЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия».

Адрес: 36040, Украина, г. Полтава, ул. Шевченко 36, р.т. (0532)606-491

Статья поступила в редакцию 16.08.2014 г.



УДК 616.321-002-036.11-053.2-08:615.281

**А.Л. Косаковский, В.А. Шатец, В.П. Биц**

## **О применении препарата септолете плюс В форме спрея у детей при остром фарингите на фоне простуды и орви и с острым фарингитом на фоне обострения хронического аденоидита**

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

**Резюме.** Представлены материалы клинических исследований препарата Септолете плюс в форме спрея производства фирмы «KRKA d.d.» (Словения). Клинические исследования проведены у 30 амбулаторных пациентов детского возраста с острым фарингитом на фоне простуды и ОРВИ и с острым фарингитом на фоне обострения хронического аденоидита. Результаты наблюдений позволяют сделать вывод о том, что исследуемый препарат эффективен при лечении данной нозологии у детей.

**Ключевые слова:** Спрей Септолете плюс, острый фарингит, дети.

### **Введение**

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) верхних дыхательных путей относятся к наиболее часто диагностируемым заболеваниям во всем мире. Основную роль в их возникновении играют вирусы. Одним из частых проявлений инфекции верхних дыхательных путей является острый фарингит, который сопровождается болью в горле различной интенсивности, особенно при глотании [5]. При обострении хронического аденоидита отделяемое из полости носа стекает по задней стенке глотки и также может быть причиной острого фарингита, особенно если обострение аденоидита наступило на фоне вирусной инфекции.

Лечение острого фарингита у детей направлено на устранение вирусных агентов и повышение сопротивляемости организма. Устранение боли при глотании также является очень важной частью симптоматического лечения острого фарингита. Для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся болью в горле, используются различные препараты [1–6]. Как правило, все они обладают антисептическим и болеутоляющим действием.

**Целью** данного исследования являлась оценка эффективности антисептического и обезболивающего действия, оценка переносимости и вкуса препарата «Септолете плюс в форме спрея» для ротовой полости производства фирмы «KRKA d.d.» (Словения) при лечении детей с острым фарингитом на фоне простуды и ОРВИ и с острым фарингитом на фоне обострения хронического аденоидита.

### **Материал и методы исследования**

Препарат спрей Септолете плюс для ротовой полости в 1 мл содержит 10 мг бензокаина и 2 мг цетилпиридиния хлорида. При однократном нажатии крышки спрея выпускается 0,15 мл раствора, содержащего 1,54 мг бензокаина и 0,3 мг цетилпиридиния хлорида. Вспомогательные вещества: этанол (96%), глицерин, сахарин натрия, масло мяты перечной, вода очищенная.

Цетилпиридиния хлорид — это антисептическое средство из группы четвертных соединений аммония. Он действует как катионный детергент. Четвертные соединения аммония связываются с поверхностью бактериальных клеток, проникают сквозь нее и связываются с цитоплазматической мембраной микроба. В результате связывания цитоплазматическая мембрана микробов увеличивает проницаемость для низкомолекулярных ингредиентов, главным образом ионов калия. Затем четвертные соедине-

ния аммония проникают в клетку, нарушая ее функции и, таким образом, уничтожая ее. Бензокаин блокирует проводимость нервных импульсов, включая проводимость болевых импульсов, и, таким образом, устраняя чувство боли. Блокировка проводимости болевых импульсов происходит благодаря снижению проницаемости мембран нервных клеток для ионов натрия.

Цетилпиридиния хлорид обладает широким спектром противомикробного действия, наиболее выраженным является бактерицидное действие на грамположительные бактерии (например, *Staphylococcus*). Грамотрицательные бактерии умеренно чувствительны к цетилпиридиния хлорида, в то время как некоторые штаммы *Pseudomonas* являются относительно нечувствительными. Цетилпиридиния хлорид также обладает противогрибковой активностью (например, против *Candida* и *Saccharomyces*) и вирусной активностью против некоторых вирусов с оболочкой.

Спрей Септолете плюс применяют для симптоматического лечения заболеваний полости рта, горла и глотки: гингивит, стоматит, фарингит, ларингит, первые проявления ангины, при простуде и гриппе.

Данное клиническое исследование проводилось как открытое несравнительное неконтролируемое и выполнялось в соответствии с требованиями, предъявляемыми Государственным фармакологическим центром МЗ Украины к ограниченному клиническим испытаниям. Согласно протоколу ограниченных клинических исследований, исследуемое лекарственное средство использовалось в лечении больных с острым фарингитом на фоне простуды и ОРВИ и с острым фарингитом на фоне обострения хронического аденоидита.

Критерии включения пациентов в исследование: пол (мальчики и девочки); возраст от 6 до 15 лет; диагноз (острый фарингит на фоне простуды и ОРВИ и острый фарингит на фоне обострения хронического аденоидита); письменное согласие родителей пациента участвовать в исследовании и выполнять его требования.

Критерии исключения: дети в возрасте до 6 лет и после 15 лет; повышенная чувствительность к цетилпиридиния хлориду и другим компонентам препарата; органические заболевания ротоглотки (опухоль, гнойно-некротический процесс и др.); тяжелые бактериальные инфекции; пациенты, принимающие другие противомикробные и обезболивающие препараты; пациенты, не способные или не желающие выполнять требования протокола, включая соблюдения графика визитов и подписание информированного согласия.

Критерии преждевременного выбывания пациентов из исследования: выраженные и серьезные нежелатель-

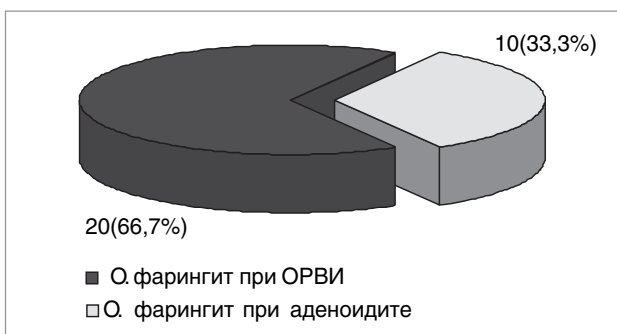


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от заболевания

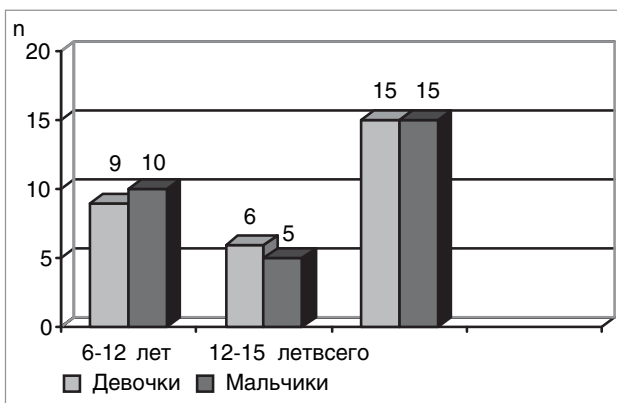


Рис. 2. Распределение больных по возрасту и полу

ные явления; отказ больного от дальнейшего приема тестируемого препарата; развитие более тяжелых инфекций, сопровождающихся высокой температурой, головной болью и рвотой; желание пациента или родителей.

В исследование было включено 30 амбулаторных больных детского возраста с острым фарингитом на фоне простуды и ОРВИ (20 человек) и с острым фарингитом на фоне обострения хронического аденоидита (10 человек), находящихся на амбулаторном лечении в ЛОР-отделении Национальной детской специализированной больницы «ОХМАТДЕТ», на базе которого располагается кафедра детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии НМАПО имени П.Л. Шупика (рис. 1).

В период набора пациентов в группы проводилось их клиническое обследование. В испытание включались пациенты, родители которых дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, и соответствующие критериям включения/исключения, описанным в данном протоколе. Все пациенты выбраны случайным методом. На рисунке 2 видно, что вышеуказанная патология встречается с одинаковой частотой как у девочек, так и у мальчиков.

В процессе испытания у всех пациентов оценивались клинические проявления заболевания. Эффективность исследуемого препарата оценивалась по динамике клинических проявлений заболевания. Переносимость препарата оценивалась на основании субъективных ощущений, сообщаемых пациентом, и объективных данных, полученных исследователем в процессе лечения. Также учитывалась частота возникновения и характер побочных реакций.

Исследование включало следующие этапы: скрининг (период набора пациентов) и период лечения (5 дней). Для обследования пациентов были использованы следующие клинические методы: объективное обследование, фарингоскопия, риноскопия. Все данные обследования вносились в «Индивидуальную регистрационную форму больного».

Лечение острого фарингита исследуемым препаратом проводилось в виде монотерапии. Пациенты в возрасте от 6 до 12 лет получали спрей Септолете плюс по 1 дозе (одно нажатие) каждые 2–3 часа, до 8 раз в сутки; в возрасте от 12 до 15 лет – по 1 дозе (два нажатия) каждые 2–3 часа, до 8 раз в сутки. Курс лечения составил 5 дней.

Пациенты, участвующие в исследовании, могли принимать препараты, постоянно используемые для лечения сопутствующих заболеваний, в установленных дозах. Все препараты, используемые для сопутствующей терапии (название, доза, способ и частота приема, даты начала и окончания терапии), записывались в амбулаторную карту и Индивидуальную регистрационную форму. В процессе исследования не разрешалось применение других лекарственных средств общего и местного действия для лечения острого фарингита.

После включения в исследование пациенты получали на руки исследуемый препарат и посещали лечащего врача в 1, 3 и 5 дни лечения. Регистрация данных наблюдения производилась исследователем согласно схеме, представленной в таблице 1.

При объективном осмотре глотки и полости носа учитывалась степень выраженности следующих признаков: гиперемия слизистой оболочки, увеличение небных миндалин и аденоидных вегетаций. Показатели, выражаемые в баллах, регистрировались по следующей шкале: 0 – отсутствие признака, 1 – умеренная степень выраженности, 2 – сильная степень выраженности.

При опросе больного учитывалась степень выраженности следующих признаков: боль в горле, жжение и чувство сухости в горле.

Анализ эффективности препарата спрей Септолете плюс при лечении больных с острым фарингитом на фоне простуды и ОРВИ и с острым фарингитом на фоне обострения хронического аденоидита проводился на основании сравнительной оценки данных, полученных до и после лечения. Данные клинических исследований статистически обрабатывались методом вариационной статистики с учетом критерия Стьюдента.

Таблица 1

Схема исследования

Визит (точка наблюдения)	День наблюдения	
	1	3, 5
Сбор анамнеза и предварительная оценка соответствия пациента критериям включения/исключения	*	
Получение письменного информированного согласия	*	
Объективное обследование	*	*
Регистрация субъективных жалоб	*	*
Выявление и регистрация возможных побочных эффектов		*
Оценка эффективности и переносимости препарата		*

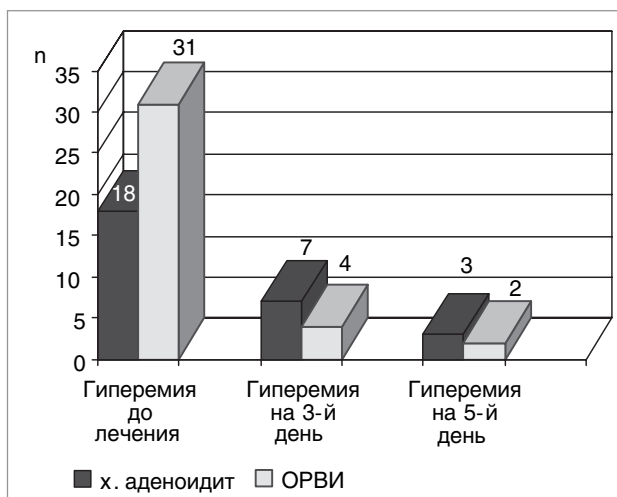


Рис. 3. Динамика гиперемии горла до и после лечения (суммарно в баллах)

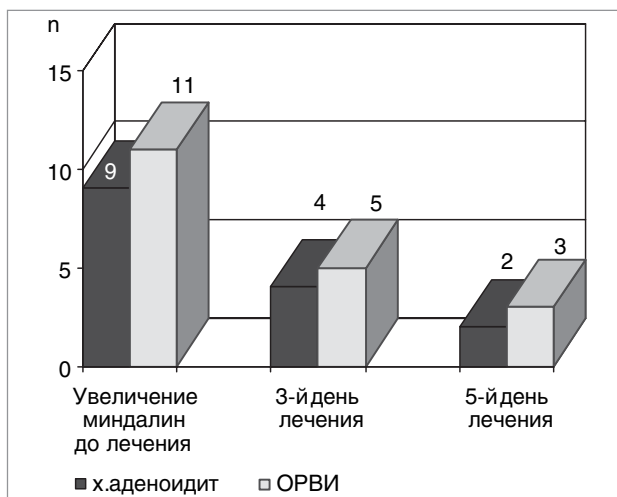


Рис. 4. Динамика размеров небных миндалин до и после лечения (суммарно в баллах)

### Результаты исследования и их обсуждение

При объективном исследовании больных с острым фарингитом на фоне простуды и ОРВИ и с острым фарингитом на фоне обострения хронического аденоидита в первый день лечения наблюдались такие симптомы: гиперемия слизистой оболочки ротоглотки — у всех 30 больных (рис. 3), увеличение небных миндалин — у 19 пациентов, аденоидных вегетаций — у 10 (рис. 4). На рисунках проявление симптомов приведено суммарно в баллах: до лечения гиперемия слизистой оболочки ротоглотки у больных с хроническим аденоидитом оценена суммарно в 18 баллов, а при ОРВИ — в 31 балл; на 3-й день данный показатель был соответственно 7 и 4 балла, на 5-й день — 3 и 2 балла. Увеличение небных миндалин до лечения у 19 пациентов с хроническим аденоидитом суммарно было оценено в 9 баллов, при ОРВИ — в 11 баллов. На 3-й день данные показатели были соответственно 4 и 5, а на 5-й день — 2 и 3 балла.

Покраснение слизистой оболочки глотки у всех 30 (100%) пациентов уменьшалось к 3-му дню, у 25 (83,3%) детей гиперемия отсутствовала к 5 дню лечения ( $p < 0,05$ ).

К 3-му дню отек тканей небных миндалин уменьшился у 15 больных, что составляет 50% от общей группы.

Таблица 2

### Характеристика болевого синдрома (количество обследованных в группе), %

День применения	Балл			
	3	2	1	0
1-й день	60,0	40,0		
2-й день		96,7		3,3
3-й день			93,4	6,6
4-й день			53,3	46,7
5-й день			10,0	90,0

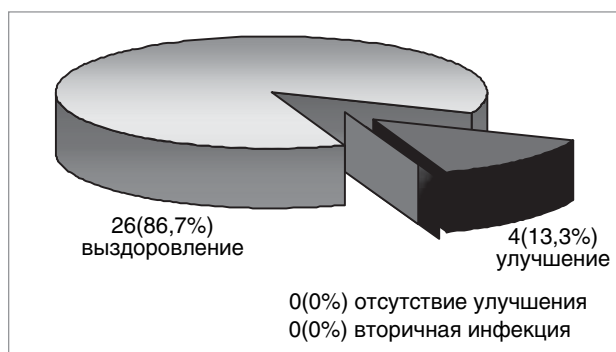


Рис. 5. Эффективность исследуемого препарата Септолете плюс в форме спрея

А на 5-й день отек тканей небных миндалин уменьшился у 86,7% пациентов.

Для оценки интенсивности боли применили субъективные ощущения пациентов на основании анкет. Отсутствию боли соответствует 0 баллов. Оценка болевых ощущений: сильная (3 балла), средняя (2 балла), слабая (1 балл), отсутствие болей (0 баллов).

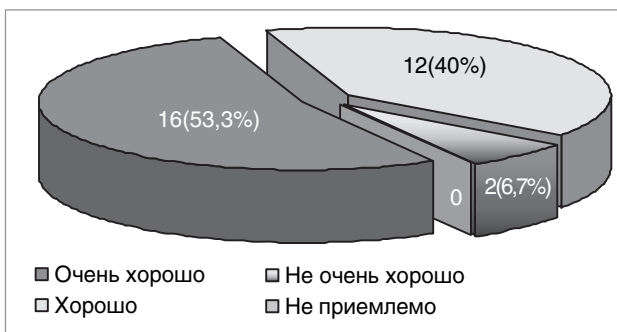
При первичном осмотре 60% пациентов страдали от сильной боли в горле, 40% жаловались на умеренную боль. На второй день после начала терапии сильная боль имела место у 0% пациентов, умеренная — у 96,7%. На третий день лечения у 93,4% детей наблюдалась слабая боль. На четвертый день у 53,3% пациентов была слабая боль, а на пятый день лечения только 10% пациентов имели слабую боль.

Оценка эффективности исследуемого препарата производилась исследователем на основании вышеперечисленных критериев в баллах по следующей шкале: выздоровление в конце курса лечения, улучшение, отсутствие улучшения, вторичная инфекция. Критерии переносимости и вкуса препарата Септолете плюс в форме спрея при оценке пациента оценивались по шкале: очень хорошо, хорошо, не очень хорошо, неприятно.

На рис. 5 приведены результаты оценки терапевтической эффективности исследуемого препарата Септолете плюс в форме спрея производства фирмы KRKA d.d. Словения при лечении больных с вышеуказанной патологией.

Таким образом, при использовании препарата спрея Септолете плюс для лечения больных с острым фарингитом на фоне простуды и ОРВИ и с острым фарингитом на фоне обострения хронического аденоидита выздоровление наблюдалось у 86,7%, а улучшение — у 13,3% пациентов. Случаев вторичной инфекции не наблюдалось.

Переносимость препарата оценивалась на основании субъективных ощущений, сообщаемых пациентом, и объективных данных, полученных исследователем в процессе лечения. Учитывалась динамика возникновения и характер побочных реакций.



**Рис. 6.** Переносимость и вкус препарата Септолете плюс в форме спрея по оценке пациента

Переносимость препарата оценивалась исследователем в баллах по следующей шкале: хорошая, удовлетворительная, неудовлетворительная.

На рис. 6 приведены результаты переносимости и вкуса исследуемого препарата Септолете плюс в форме спрея при лечении больных с вышеуказанной патологией по оценке пациента.

Как показали результаты исследования, препарат Септолете плюс спрей переносился больными хоро-

шо, не вызывал побочных эффектов и аллергических реакций.

### Выводы

1. На фоне применения препарата Септолете плюс спрей наблюдалась быстрая положительная динамика симптомов фарингита: боль в горле значительно ослабевала ко 2-му дню лечения, на 5-й день терапии устранялась боль в горле у 90% пациентов, гиперемия слизистой оболочки глотки уменьшалась у 83,3% больных, отек тканей небных миндалин — у 86,7% пациентов.

2. Препарат Септолете плюс в форме спрея производства фирмы «KRKA d.d.» (Словения) при лечении острого фарингита на фоне простуды, ОРВИ и обострения хронического аденоидита хорошо переносится больными и не вызывает патологических изменений в организме, выявляемых при клиническом обследовании.

3. При использовании препарата Септолете плюс в форме спрея для лечения больных с острым фарингитом на фоне простуды, ОРВИ, обострения хронического аденоидита выздоровление наблюдалось у 86,7%, а улучшение — у 13,3% пациентов.

4. На фоне применения препарата Септолете плюс в форме спрея не отмечено развития вторичных инфекций.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Довідник з дитячої оториноларингології : [навч. посібн.] / Лайко А. А., Заболотний Д. І., Шидловська Т. А., Шух Л. А. — К. : Логос, 2006. — 246 с.
2. Довідник із захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей : [навч. посібн. для лікарів-інтернів] / Лайко А. А., Заболотний Д. І., Синяченко В. В., Шух Л. А. — К. : Логос, 2005. — 176 с.
3. Клінічна анатомія, фізіологія та методи обстеження ЛОР-органів : [навч. посібн.] / Заболотний Д. І., Лайко А. А., Косаковський А. Л., Мостова Т. С. — К. : Логос, 2004. — 240 с.
4. Лайко А. А. Дитяча амбулаторна оториноларингологія : [навч.-метод. посібн.] / А. А. Лайко, Д. І. Заболотний. — К. : Логос, 2005. — 458 с.
5. Лайко А. А. Дитяча оториноларингологія : [підр.] / А. А. Лайко. — К. : Логос, 2004. — 899 с.
6. О применении препарата «Септолете» со вкусом лимона, яблока, дикой черешни у пациентов с болью в горле / А. Л. Косаковский, О. А. Панченко, И. А. Косаковская [и др.] // Нов. медицины и фармации. — 2008. — № 16 (255).

### Про застосування препарату Септолете плюс у формі спрею. Спрей у дітей при гострому фарингіті на тлі застуди та ГРВІ та з гострим фарингітом на тлі загострення хронічного аденоїдиту

**А.Л. Косаковський, В.А. Шатец, В.П. Битс**

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

**Резюме.** Наведено матеріали клінічних досліджень препарату Септолете плюс у формі спрею виробництва фірми «KRKA d.d.» (Словенія). Клінічні дослідження проведено у 30 амбулаторних пацієнтів дитячого віку з гострим фарингітом на тлі застуди та ГРВІ та з гострим фарингітом на тлі загострення хронічного аденоїдиту. Результати спостережень дозволяють зробити висновок про те, що досліджуваний препарат ефективний при лікуванні даної нозології у дітей.

**Ключові слова:** Септолете плюс у формі спрею, гострий фарингіт, діти.

### About application of septotele plus spray in children during the acute pharyngitis associated with the cold and arvi and with acute pharyngitis associated with exacerbation of chronic adenoiditis

**A.L. Kosakovsky, V.A. Shatets, V.P. Bits**

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

**Summary.** The materials from clinical studies of Septotele plus spray produced by «KRKA d.d.» (Slovenia) are presented. Clinical studies were conducted in 30 outpatient pediatric patients with acute pharyngitis associated with colds and acute respiratory viral infections and acute pharyngitis associated with exacerbation of chronic adenoiditis. The results of observations allow making decision that the examined preparation is effective during the treating of present nosology in children.

**Key words:** Septotele plus spray, acute pharyngitis, children.

### Септолете плюс.

**Склад лікарського засобу\*:** діюча речовина: 1 мл спрею для ротової порожнини містить 10 мг бензокаїну та 2 мг цетилпіридинію хлориду; допоміжні речовини: етанол (96 %), гліцерин, сахарин натрію, олія м'яти перцевої, вода очищена. **Лікарська форма\*.** Спрей для ротової порожнини. **Фармакотерапевтична група\*.** Препарати, що застосовуються при захворюваннях горла, антисептики. Код АТС R02A A20. Показання для застосування\*. Симптоматичне лікування захворювань горла та глотки (ларингіт, перші прояви ангіни, фарингіт), порожнини рота (стоматит, гінгівіт), при застуді та грипі. **Спосіб застосування та дози\*.** Дорослі та діти старше 12 років: однією дозою є два натискання. Повторювати кожні 2-3 години до 8 разів на добу. Діти віком від 6 до 12 років: однією дозою є одне натискання. Повторювати кожні 2-3 години до 8 разів на добу. Застосування спрею слід проводити під наглядом дорослих. Септолете плюс не рекомендується призначати дітям віком до 6 років через недостатність даних щодо безпеки застосування. Препарат не слід застосовувати довше 7 днів поспіль. Спосіб застосування. Перед першим застосуванням Септолете плюс, або якщо Септолете плюс не застосовували протягом тривалого періоду часу, слід натиснути на головку пульверизатора кілька разів (5-9 разів) та випустити невелику частину препарату у повітря або раковину. Розпиляти доти, поки не буде відповідне розпилення. Перед застосуванням слід зняти пластикову кришку. Широко відкрити рот, насадку пульверизатора направити у напрямку горла та натиснути на його головку. Затримати дихання під час розпилювання. Після кожного застосування слід закрити головку пульверизатора пластиковою кришкою. Септолете плюс має застосовувати тільки 1 пацієнт. При одноразовому натисненні кришечки спрею випускається 0,15 мл розчину, який містить 1,54 мг бензокаїну та 0,3 мг цетилпіридинію хлориду. **Протипоказання\*.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якого іншого компонента препарату. Відома підвищена чутливість до інших місцевих анестетиків. Зловживання алкоголем. Метгемоглобінемія. Дитячий вік до 6 років. **Побічні ефекти\*.** Порушення з боку крові та лімфатичної системи (метгемоглобінемія; рідко). Порушення з боку шлунково-кишкового тракту (шлунково-кишкові розлади; рідко). Порушення з боку імунної системи (реакції підвищеної чутливості (висипання, свербіж, набряк шкіри, утруднене дихання); нечасто). **Упаковка\*.** По 30 мл спрею для ротової порожнини у пластиковому флаконі з поліетилену високої щільності, з пульверизатором із клапаном та закритому поліпропіленовою кришкою, яку вміщують у картонну коробку. **Категорія відпуску\*.** Без рецепта.

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

\*Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.



УДК 616.327.2:616.523/-02-092-08

В.І. Попович, І.В. Кошель\*

## Гострий вірусний назофарингіт: особливості етіопатогенезу, клінічного перебігу та лікування в сучасних умовах

Івано-Франківський національний медичний університет

**Гострий назофарингіт (ринофарингіт, риновірусна інфекція, риноназофарингіт, епіфарингіт) – запалення слизової оболонки носоглотки. Пусковим моментом у розвитку захворювання майже завжди є вірусна інфекція [1].**

Усе частіше в поле зору оториноларинголога потрапляє інфекція, спричинена ДНК-вмісним  $\gamma$ -герпесвірусом 4 типу Епштейна–Барр (ВЕБ), що має виражену лімфотропність [2–4].

Як відомо, носовий відділ глотки за морфофункціональною організацією принципово відрізняється від носової порожнини та відділів глотки, розміщених нижче. Асоціація лімфоїдної тканини глоткового мигдалика з респіраторним епітелієм є морфологічним субстратом герпетичного вірусного ураження саме носоглотки, тобто є вхідними воротами. Повітряно-крапельним шляхом ВЕБ проникає в епітеліальні клітини носоглотки, руйнування яких призводить до поширення вірусу на суміжні структури, зокрема лімфоїдну тканину глоткового мигдалика [5]. У минулому лікар зазвичай стикався лише з маніфестними формами ВЕБ-інфекції, що клінічно діагностувалися як інфекційний мононуклеоз [6]. Разом з цим така клінічна картина при первинному інфікуванні має місце лише у невеликій частині (<7,1%) хворих. Інфекційний процес, окрім гострих форм (короткий інкубаційний період із подальшим розвитком характерних симптомів), може мати інспарантний (мало- або безсимптомний) перебіг. Як правило, виникає гострий назофарингіт. У заражених епітеліальних клітинах носоглотки триває репродукція ВЕБ. Під час реплікації вірусу уражається лімфоретикулярний апарат, що клінічно проявляється гіперплазією лімфоїдної тканини. Характерне збільшення глоткового мигдалика і шийних лімфатичних вузлів. Як внутрішньоклітинний паразит ВЕБ пригнічує функціональну активність лімфоїдних клітин, він здатний репродукуватися в них упродовж тривалого часу, що зумовлює зниження їх функціональної активності з формуванням вторинного імунодефіцитного стану. Тому реплікація вірусу в організмі людини і формування імунної відповіді можуть мати безсимптомний перебіг або проявлятися помірними катаральними явищами з боку верхніх дихальних шляхів, які характеризуються тривалим рецидивуючим перебігом і наявністю клінічних та лабораторних ознак вірусної активності [7–9].

У зв'язку з цим можливі різні клінічні наслідки гострого інфекційного ВЕБ-процесу: одужання, безсимптомне вірусносієство, латентна ВЕБ-інфекція, реактивація ВЕБ, хронічна рецидивуюча ВЕБ-інфекція.

Таким чином, мішенню для ВЕБ є клітини війчастого епітелію, а в подальшому – імунної системи, зокрема носоглоткового мигдалика, Т-лімфоцити, макрофаги, в яких вірус здатний репродукуватися впродовж тривало-

го часу, що зумовлює зниження їх функціональної активності з формуванням вторинного імунодефіцитного стану. Надалі в інфікованих епітеліальних клітинах і лімфоцитах можлива реактивація латентної інфекції.

При цьому необхідно мати на увазі, що форми з короткочасним і тривалим (персистенція) перебуванням вірусу в організмі нерідко тісно пов'язані між собою – одна форма інфекції переходить в іншу [10, 11].

Ці зміни призводять до розвитку хронічного назофарингіту. При цьому імунна система не реагує на низьку концентрацію патогенів, дозволяючи їм довго зберігатися в тканині мигдаликів (феномен імунологічної толерантності, характерний для низки вірусів, зокрема ВЕБ). Як тільки віруси починають активно розмножуватися, імунна система знову ініціює боротьбу з ними – розвивається загострення процесу. Але коли мікроорганізм майже переможений, імунна система раптом перестає боротися і знову ігнорує їх. Настає тимчасова ремісія. При цьому самі по собі повторні запальні процеси можуть призводити до імунодепресії. Розвивається замкнуте коло – імунологічна толерантність призводить до хронізації фарингіту, хронічний фарингіт, у свою чергу, спричиняє імунодепресію, імунодепресія посилює імунологічну толерантність [12]. Це стало приводом для виокремлення хронічного епіфарингіту (назофарингіту) як самостійної нозологічної одиниці в Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду («Захворювання J.31.1»).

Імунна система організму здатна лише частково контролювати ВЕБ-інфекцію. Вирішальну роль у цьому відіграє лізис інфікованих клітин цитотоксичними Т-лімфоцитами і природними кілерами [13]. Однак при дослідженні імунного статусу у хворих спостерігається зміна вмісту і функції специфічних цитотоксичних лімфоцитів, природних кілерів, а більше ніж у половини хворих відмічається знижена здатність до стимульованої продукції інтерферону (ІФН) [14,15].

Труднощі щодо етіологічного лікування вірусного назофарингіту очевидні, оскільки протівірусні засоби використовують тільки у разі тяжкого перебігу захворювання [16]. Пацієнтам з легким або середньотяжким ступенем перебігу захворювання протівірусна терапія не показана. Антибактеріальна терапія доцільна лише при відомій чи передбачуваний бактеріальній (стрептококовій) етіології гострого назофарингіту. Разом з цим, ураховуючи обмежені можливості етіологічного лікування гострого небактеріального назофарингіту, виникає проблема вибору препарату, який би мав комплексну дію, спрямовану на основні ланки етіопатогенезу: протівірусну, протизапальну, імуномодулюючу та протимікробну. Важливою вимогою до таких препаратів є ефективність та висока безпеність. Такими властивостями володіє комбінований препарат Імупрет. Діючі компоненти препарату сприяють підвищенню протівірусного

\*Опубліковано: D/LINA/ZU-NEW-2014/ZU-15-16/IMUPRET-PEDIATR-15-16-2014;  
[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com) – 2012, січень. – 2 (279).

захисту, переважно за рахунок підвищення продукції ІФН $\gamma$  та ІФН $\alpha$ , а його протівірусна активність розповсюджується на широкий спектр вірусів, здатних уражати верхні дихальні шляхи [19,20]. Імупрет належить до групи високоєфективних засобів, здатних стимулювати неспецифічні фактори захисту, зокрема цитотоксичні Т-лімфоцити і природні кілери. Протизапальні властивості Імупрету сприяють зменшенню больових відчуттів, набряку слизової оболонки, а місцева обволікаюча дія зменшує подразнення слизової оболонки дихальних шляхів.

Наявність у пацієнтів, інфікованих ВЕБ, змін в імунитеті, індукованих цим вірусом, що має лімфотропну імуносупресивну активність, обґрунтовує збалансований протівірусний, протизапальний та імунорегулюючий вплив, без якого вилікувати фарингіт досить проблематично [21].

**Метою** нашого дослідження було вивчення терапевтичного потенціалу рослинного імунomodulatory з протівірусною дією Імупрет при лікуванні гострого назофарингіту.

### Матеріал і методи

У дослідження включено 50 дітей, хворих на гострий вірусний назофарингіт. Клінічний діагноз зіставляли з серологічним профілем реакції ІФА до антигенів

ВЕБ – IgM-VCA/IgG-EA/IgG-EBNA. Виявлення підвищеного титру антитіл VCA або EA за наявності антитіл EBNA свідчить про хронічну або реактивовану ВЕБ-інфекцію, оскільки IgG-EBNA-антитіла виявляються на тлі безсимптомної інфекції, а також при реактивації хронічної інфекції. Відсутність антитіл EBNA свідчить про гостру форму захворювання [22,23].

Критеріями включення в дослідження були: встановлений діагноз гострого вірусного назофарингіту тривалістю не більше 3 діб, вік від 6 до 12 років. Критерії виключення: ускладнений перебіг, що потребує призначення антибіотиків чи нестероїдних протизапальних засобів; анатомічні дефекти верхніх дихальних шляхів; алергічний риносинусит; імунodefіцитні стани; пізня діагностика гострого назофарингіту (більше ніж 3 дні до звернення до лікаря).

Методом випадкового розподілу хворі були поділені на дві групи. Пацієнти основної групи (n=25) отримували назальний деконгестант, іригаційну терапію (3 р/день), топічний назальний антибіотик, Імупрет у стандартному дозуванні в режимі прийому 6 р/день до зникнення гострої симптоматики з подальшим переходом у режим 4-разового прийому протягом 4 тиж. Учасникам групи порівняння (n=25) призначали назальний деконгестант, іригаційну терапію (3 р/день) і топічний назальний антибіотик.



Рис. 1. Динаміка регресії основних клінічних проявів назофарингіту у пацієнтів основної групи

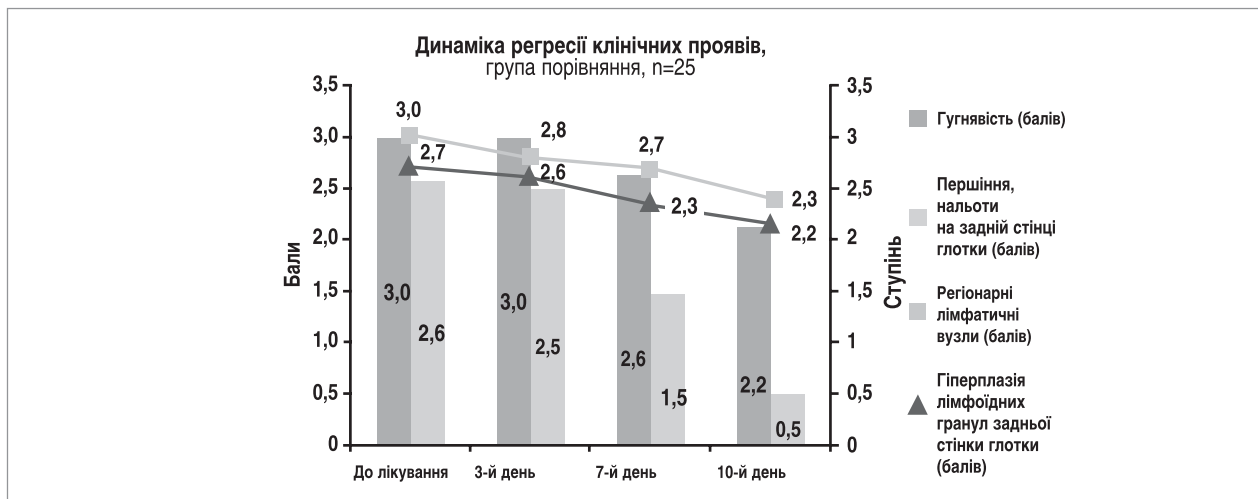


Рис. 2. Динаміка регресії основних клінічних проявів назофарингіту у пацієнтів групи порівняння

Оцінка ефективності лікування ґрунтувалася на аналізі динаміки основних симптомів на 3-й, 7-й та 10-й день лікування. Вираженість симптоматики оцінювалася в балах. У всіх дітей симптоматика не проявлялася значними системними клінічними проявами (високою лихоманкою, явищами інтоксикації), тому показань до проведення системної противірусної терапії не було.

### Результати та обговорення

Серед обстежених нами 50 дітей, хворих на гострий вірусний назофарингіт, виявлено 13 (26%) осіб, у яких спостерігався серопрофіль (IgM-VCA+/IgG-EA-/IgG-EBNA+), що свідчило про реактивацію латентної ВЕБ-інфекції. Серопрофіль (IgM-VCA+/IgG-EA+/IgG-EBNA+), який виявлено у 23 (46%) пацієнтів, дав підставу діагностувати загострення хронічної персистуючої ВЕБ-інфекції. У 14 (28%) хворих із серопрофілем (IgM-VCA+/IgG-EA-/IgG-EBNA-) мала місце гостра форма захворювання. Таким чином, на основі проведеної комплексної оцінки результатів обстеження можна констатувати, що тільки у 14 (28%) пацієнтів із 50 з клінічним діагнозом гострий назофарингіт отримано лабораторне підтвердження гострого процесу.

При лабораторному уточненні діагнозу у 36 (72%) пацієнтів із 50 відмічається хронічний перебіг герпесвірусної інфекції, який має малосимптомний характер, а загострення процесу маніфестує як гострий назофарингіт. Ретроспективна оцінка анамнезу свідчить, що практично у всіх цих пацієнтів були ознаки хронічного характеру перебігу процесу, оскільки 64% із них перебували на диспансерному обліку як діти, які часто хворіють.

Важливим критерієм ефективності будь-яких лікарських засобів є динаміка клінічних проявів захворювання. Оскільки при вірусному назофарингіті запальний процес у носоглотці можна умовно розділити на дві складові: запалення слизової оболонки і запалення лімфоїдної тканини, то за таким принципом розділені клінічні симптоми, виявлені у досліджуваних пацієнтів з метою вивчення їх динаміки в процесі лікування. Для зручності у роботі лікаря-педіатра виділені характерні симптоми, що не потребують у процесі їх оцінки практичних навичок чи обладнання лікаря-отоларинголога. Для запалення слизової оболонки характерними були відчуття закладеності, першіння в носоглотці, виділення на задній стінці глотки у вигляді нальоту, що звисає з носоглотки. Для запалення лімфоїдної тканини характерні гугнявість, що пов'язана із запальним збільшенням глоткового мигдалика, збільшення регіонарних лімфатичних вузлів (задня шийна група) та гіперплазія лімфоїдних елементів задньої стінки глотки (рис. 1, 2).

У процесі лікування оцінювалася динаміка регресії симптомів, характерних для запалення слизової оболонки. У пацієнтів основної групи, які приймали Імупрет, при фарингоскопії виявлено зменшення кількості і густини виділень, що стікали з носоглотки, з 2,8 до 2,5 бала на 3-й день, до 1,4 — на 7-й і до практичної їх відсутності (0,5 бала) на 10-й день лікування, що було об'єктивним підтвердженням зменшення вираженості суб'єктивних скарг. Аналогічна динаміка спостерігалась і у пацієнтів групи порівняння, які отримували стандартну терапію. На 3-й день кількість і густина виділень, що стікали з носоглотки, зменшилися з 2,6 до 2,5 бала, на 7-й — до 1,5 і на 10-й — до 0,5 бала, що також слугувало об'єктивним підтвердженням зменшення вираженості суб'єктивних скарг.

Таким чином, порівняльний аналіз динаміки клінічних проявів, характерних для запалення слизової обо-

лонки, показав зіставні результати між групами, хоча на рівні тенденції в основній групі зазначені показники були дещо кращими.

За критеріями вираженості запалення лімфоретикулярної тканини глотки в процесі лікування пацієнтів основної групи, які додатково до стандартної терапії приймали Імупрет, виявлено значне зменшення інтенсивності гугнявості — з 3 балів на початку лікування до 1,8 — на 7-й і до 0,9 бала на момент завершення лікування (10-й день). У групі порівняння динаміка регресії цього симптому була значно повільніша: з 3 балів на початку лікування до 2,6 — на 7-й і до 2,2 бала на 10-й день терапії.

На 10-й день у пацієнтів основної групи, які отримували лікування з використанням Імупрету, значно зменшилися розміри шийних лімфатичних вузлів задньої групи — до 0,8 порівняно з 3 балами на початку лікування. На момент завершення практично безболісні лімфатичні вузли. У пацієнтів групи порівняння вираженість зазначеного симптому залишалася без динаміки: 3 бали на початку лікування і 2,3 бала на 10-й день терапії. Аналогічно з динамікою зменшення збільшення лімфатичних вузлів була динаміка зменшення гіперплазії лімфоїдних елементів задньої стінки глотки. На момент оцінки результатів (10-й день лікування) у пацієнтів основної групи відмічались поодинокі рожеві та незначні за розміром лімфоїдні гранули в товщі слизової оболонки задньої стінки глотки. Вираженість симптому становила 1,3 проти 2,7 бала на початку лікування. Натомість у пацієнтів групи порівняння відмічались яскраві та збільшені лімфоїдні гранули, дифузно розкидані в товщі слизової оболонки задньої стінки глотки. Вираженість симптому практично не змінилася, оскільки становила 2,2 бала на момент завершення лікування проти 2,7 бала на початку терапії.

Як відомо, етіологічним фактором розвитку гострого назофарингіту є вірусна інфекція, а асоціація лімфоїдної тканини глоткового мигдалика з респіраторним епітелієм є морфологічним субстратом саме герпетичного, зокрема ВЕБ, ураження носоглотки. Його наслідками можуть бути як одужання, так і латентна чи хронічна рецидивуюча ВЕБ-інфекція, що забезпечує наявність недіагностованих форм хронічного ВЕБ-назофарингіту. Саме цим пояснюється, що в результаті комплексного клініко-лабораторного обстеження тільки у 14 (28%) пацієнтів із 50 отримано лабораторне підтвердження гострого процесу. У 36 (72%) із 50 хворих відмічається хронічний малосимптомний перебіг, а загострення процесу маніфестує як гострий назофарингіт.

Порівняльний аналіз динаміки інтенсивності скарг, характерних для запалення слизової оболонки, зокрема відчуття закладеності, першіння в носоглотці, виділення на задній стінці глотки у вигляді нальоту, що звисає з носоглотки, показав дещо кращу ефективність лікування пацієнтів основної групи порівняно з групою порівняння. Така динаміка регресії симптоматики пов'язана з поєднанням у комплексному фітоніринговому препараті Імупрет (на відміну від топічного антибактеріального препарату) додаткової дубильної, ранозагоювальної, імуномодуючої та антиоксидантної дії. Кращий клінічний ефект Імупрету пов'язаний з його додатковим комплексним впливом на запалену слизову оболонку.

Динаміка клінічного ефекту за критеріями регресії симптомів, характерних для запалення лімфоретикулярної тканини: вираженість гугнявості, яка, як відомо, пов'язана зі ступенем збільшення глоткового мигдалика, лімфатичних вузлів задньої шийної групи та гіперплазії лімфоїдних елементів задньої стінки глотки, у пацієнтів








Bionorica®

Захворювання органів дихання?

Імупрет®

7 рослинних компонентів



-  перешкоджає поширенню інфекції<sup>1</sup>
-  зміцнює імунітет<sup>2</sup>
-  захищає від рецидивів та ускладнень<sup>3</sup>

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. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) лютий 2004.
2. Імуномодулюючі властивості препарату Тонзилгон Н (О. Мельников) «Здоров'я України» № 5 (136) Лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодулюючих властивостей Тонзилгона Н in vitro (О. Мельников, О.Рильская), ЖУНГБ № 3/2005, (стр 74-76).
3. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) Лютий 2004; саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних рослинних імуномодуляторів (О. Цодікова, К. Гарбар) «Сучасна педіатрія» № 3 (43) / 2012; Здоров'я у сезон застуд завдяки комбінованому рослинному препарату (M. Rimmele) Naturamed 5/2010, Medical Nature № 5/2011.

**Імупрет® краплі:** Р.С. №UA/6909/01/01 від 26.07.12. **Імупрет® таблетки:** Р.П. №UA/6909/02/01 від 26.07.12.

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

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



основної групи виявилася значно інтенсивнішою порівняно з групою порівняння. Відмічено достовірно швидше зменшення вираженості вказаних симптомів у пацієнтів, які приймали Імупрет. Суттєва різниця в ефективності лікування за наведеними критеріями пов'язана з тим, що на відміну від топічного назального антибактеріального препарату Імупрет володіє вираженою протівірусною та імунологічною активністю, що у пацієнтів, хворих на вірусний назофарингіт, має визначальне значення. Так, екстракт кореня алтея стимулює реакції фагоцитозу. Квітки ромашки аптечної та трава хвоща польового і кульбаби мають імуномодулюючу дію. Листя горіха і кора дуба володіють протизапальною та протівірусною активністю. Ефірне масло трави деревію також має протівірусну активність. Завдяки вказаним властивостям комплексний фітоніринговий препарат Імупрет фактично є препаратом вибору для лікування гострого вірусного назофарингіту. Жоден із компонентів лікування хворих групи порівняння не має ні протівірусної, ні імуномодулюючої дії. Фактично, клінічний ефект у пацієнтів цієї групи досягався шляхом зменшення запальних проявів на слизовій оболонці носоглотки, що в умовах вірусного назофарингіту є по суті симптоматичним лікуванням. Терапія Імупретом виконує роль етіопатогенетичного лікування, оскільки завдяки своїй комплексній дії засіб впливає на основні ланки етіопатогенезу вірусного назофарингіту і може застосовуватися в режимі монотерапії.

Важливим критерієм ефективності лікування є відсутність рецидивів у віддаленому періоді. За період 4-місячного спостереження повторних епізодів гострого вірусного назофарингіту не зареєстровано в жодного пацієнта основної групи. У пацієнтів групи порівняння повторний епізод захворювання відмічався практично у всіх учасників дослідження — у 21 (84%) із 25 осіб, а рецидив виник у середні терміни  $28 \pm 2,15$  дня.

Отже, Імупрет є високоефективним та безпечним лікарським засобом, в якому в одній лікарській формі на основі 7 лікарських рослин раціонально поєднуються протизапальна, антибактеріальна та протівірусна дія з основною — імуномодулюючою дією. Завдяки його комплексному впливу на основні ланки етіопатогенезу досягається швидкий і значимий терапевтичний ефект, який зберігається у віддаленому періоді. Препарат є фактично безальтернативним комплексним препаратом вибору для лікування гострого вірусного назофарингіту з 1-го дня захворювання.

### Висновки та рекомендації

1. Асоціація лімфоїдної тканини глоткового мигдалика з респіраторним епітелієм є морфологічним субстратом герпетичного, зокрема ВЕБ, ураження носоглотки, при якому поряд з ураженням слизової оболонки носоглотки розвивається вірусне запалення лімфоїдної тканини, що супроводжується реакцією лімфоретикулярного апарату.

2. Стандартне лікування без імуномодулюючої та протівірусної терапії носить симптоматичний характер, оскільки не впливає на механізм вірусного запалення лімфоїдної тканини глотки та сприяє хронізації. Лабораторне підтвердження гострого вірусного процесу отримано тільки у 28% хворих, в інших осіб діагностований хронічний характер герпесвірусної інфекції, що і пояснює те, що 64% із обстежених пацієнтів перебували на диспансерному обліку як діти, які часто хворіють.

3. Включення в схему лікування Імупрету з комплексним імуномодулюючим та протівірусним впливом на етіопатогенез запалення лімфоретикулярної тканини забезпечує достовірно кращий порівняно з контролем регрес клінічних проявів, тривалий безрецидивний період, а Імупрет може бути рекомендований як препарат вибору для лікування та профілактики гострого вірусного назофарингіту з 1-го дня захворювання.

Стаття друкується скорочено.  
Список літератури знаходиться в редакції.

УДК 616.441-008.63-08-053.2-053.5

С.И. Турчина

## Комплексный подход к коррекции нарушений соматополового развития детей и подростков с диффузным нетоксическим зобом

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

**Цель:** обосновать комплексный подход к терапии детей и подростков с диффузным нетоксическим зобом.

**Пациенты и методы.** Обследованы 163 девочки и 192 мальчика 8–17 лет с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ) I–III степени. Оценивали физическое и половое развитие. Выполняли УЗИ щитовидной железы. В сыворотке крови определяли концентрацию тиреотропина, свободных фракций тиреоидных гормонов (fT<sub>4</sub> и fT<sub>3</sub>) радиоиммунным методом. Рассчитывали величину соотношения ТТГ/fT<sub>4</sub>. Значения ТТГ/fT<sub>4</sub> более 0,29 у.е. расценивали как значимый признак субклинического гипотиреоза. Все пациенты осмотрены педиатром, психоневрологом, психологом, отоларингологом, окулистом. При необходимости проводили расширенный комплекс обследования для верификации сопутствующей патологии. Выполнено клинико-генеалогическое исследование.

**Результаты.** У 59,4% пациентов выявили дисгармоничное физическое развитие. Наиболее часто определяли дефицит массы тела (37,5%) и/или низкий рост (28,0%). У 32,8% мальчиков-подростков и 8,3% девушек диагностирована задержка полового развития, которая у большинства подростков (83,8%) сопровождалась дефицитом массы тела и низким ростом.

**Выводы.** Обоснована необходимость комплексного подхода к терапии детей и подростков с ДНЗ и целесообразность применения препарата Триметабол у пациентов с дефицитом массы тела и задержкой роста, как при физиологическом, так и патологическом течении пубертата.

**Ключевые слова:** дети и подростки, диффузный нетоксический зоб, лечение.

### Введение

Обсуждая вопросы профилактики и лечения диффузного нетоксического зоба (ДНЗ) у детей и подростков, в подавляющем большинстве случаев указывают на необходимость проведения массовой, групповой и индивидуальной йодопрфилактики, а также использование препаратов йода при лечении в виде монотерапии или в комбинации с левотироксином [3,11]. Именно такой подход нашел свое отражение в Протоколах оказания медицинской помощи детям и подросткам с эндокринной патологией [17]. В то же время в последние годы все чаще появляются работы, в которых представлены данные, свидетельствующие о мультифакториальной природе ДНЗ. Среди факторов, способных привести к манифестации заболевания, а также неблагоприятному его течению, называют дисбаланс витаминов и микроэлементов, отягощенный перинатальный анамнез, сопутствующую соматическую патологию, состояние хронического стресса, пубертатную гормональную перестройку, особенно при условии наследственной отягощенности по тиреопатиям [3,13,18,19,23]. Сочетанное воздействие указанных факторов не только приводит к формированию ДНЗ, но и негативно сказывается на процессах роста и полового развития [12,23].

В этой ситуации терапия, направленная исключительно на ликвидацию дефицита йода, к сожалению, малоэффективна. Динамическое наблюдение за детьми и подростками с ДНЗ, получавшими традиционную терапию, позволило диагностировать нормализацию размеров щитовидной железы через три-четыре года с момента манифестации заболевания лишь у трети обследованных [16,23]. Более того, в группе пациентов, у которых зоб был впервые выявлен в пре- и раннем пубертате, в отдаленном анамнезе установлено увеличение числа подростков с дисгармоничным физическим развитием [24], у четверти мальчиков-подростков (26,3%) и 12,5% девушек диагностировали задержку полового развития (ЗПР), у 28,0% девушек — нарушение менструальной функции.

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости комплексного подхода к лечению детей и подростков с ДНЗ, а также индивидуализации выбора фармакологических препаратов и тактики динамического наблюдения.

**Цель** исследования — обосновать комплексный подход к терапии детей и подростков с диффузным нетоксическим зобом.

### Материал и методы исследования

В эндокринологическом отделении ГУ «Институт охраны детей и подростков НАМН Украины» (ГУ «ИОЗДП НАМН») проведено комплексное обследование 163 девочек и 192 мальчиков 8–17 лет с ДНЗ I–III ст. Оценивали физическое и половое развитие [14,17]. Выполняли УЗИ щитовидной железы. В сыворотке крови определяли концентрацию тиреотропина (ТТГ), свободных фракций тиреоидных гормонов (fT<sub>4</sub> и fT<sub>3</sub>) радиоиммунным методом с использованием наборов Immunotech (Чехия). Рассчитывали величину соотношения ТТГ/fT<sub>4</sub>. Значения ТТГ/fT<sub>4</sub> более 0,29 у.е. расценивали как значимый признак субклинического гипотиреоза [21].

Все пациенты осмотрены педиатром, психоневрологом, психологом, отоларингологом, окулистом. При необходимости проводили расширенный комплекс обследования для верификации сопутствующей патологии. Выполнено клинико-генеалогическое исследование.

Полученные результаты исследований статистически обработаны с использованием пакета программ Excel и SPSS Statistics 17,0.

### Результаты исследования и их обсуждение

По результатам индивидуального анализа росто-весовых показателей гармоничное физическое развитие (ГФР) определено у 54,0% девочек и у 29,2% мальчиков с ДН. Дисгармоничное физическое развитие, обусловленное низким ростом (ЗТР) и дефицитом массы тела (ДМТ), значительно чаще диагностировали у пациентов мужского пола: у мальчиков ЗТР — 57,5% и ДМТ — 49,0%,



**Рис.** Алгоритм обследования и терапии детей и подростков с ДНЗ (ГФР — гармоничное физическое развитие; ЗТР — низкий рост; ДМТ — дефицит массы тела)

у девочек: ЗТР — 17,0%, ДМТ — 24,0%. Избыточную массу тела (ИЗМТ) определяли практически с одинаковой частотой у девочек и мальчиков (11,1% и 8,3% соответственно). Наиболее характерно дисгармоничное физическое развитие было для подростков с ЗТР, которую диагностировали у 32,8% мальчиков и 8,3% девушек. Среди подростков с ЗТР подавляющее число мальчиков-подростков и девушек имели ЗТР и/или ДМТ (89,1% и 78,6% соответственно).

Проведенные ранее исследования подтвердили существование четкой зависимости между характером соматополового развития и состоянием тиреоидной системы [22,24,25]. Так, анализ показателей тиреоидного статуса с учетом характера соматополового развития выявил у 23,4% подростков с дисгармоничным физическим развитием и у 20,7% с ЗТР увеличение соотношения ТТГ/ТГ4 более 0,29 у.е. У пациентов с гармоничным физическим развитием и нормальным характером полового созревания симптомы субклинического гипотиреоза определяли в два раза реже (10,9% и 10,6% соответственно). Доказано, что среди пациентов с признаками тиреоидной недостаточности в период пре- или раннего пубертата в отдаленном анамнезе значительно увеличивается частота задержки полового развития (40,0%), против 12,5% у пациентов с эутиреоидным увеличением щитовидной железы.

Следует также отметить, что в результате расширенного комплексного обследования у подавляющего большинства пациентов с дисгармоничным физическим развитием, обусловленным ЗТР и/или ДМТ, как при физиологическом, так и замедленном течении пубертата, диагностировали различную хроническую соматическую патологию. Практически все дети и подростки предъявляли жалобы на снижение аппетита, повышенную утомляемость, раздражительность, головные боли и кардиалгии. У 85,9% обследованных выявили признаки вегетативной дисфункции, у 83,2% — патологию желудочно-кишечного тракта и/или гепатобилиарной системы. У 43,7% пациентов имелись признаки недифференцированной систем-

ной дисплазии соединительной ткани, у половины (53,3%) отмечались частые простудные заболевания и хроническая ЛОР-патология, у 28,6% — аллергические состояния в анамнезе.

Учитывая тот факт, что физическое и половое развитие является интегральным показателем, отражающим состояние здоровья ребенка, указанные выше нарушения соматополового развития детей и подростков с ДНЗ можно расценивать как результат сочетанного негативного воздействия тиреоидной недостаточности и сопутствующей соматической патологии, что свидетельствует о необходимости комплексной терапии, основанной на индивидуальном подходе при выборе лечебных мероприятий.

Согласно разработанному алгоритму, характер терапии определяется не только морфофункциональным состоянием щитовидной железы, но и характером физического и полового развития, состоянием соматического и психического здоровья ребенка, индивидуальным прогнозом течения ДНЗ в пубертате (рис.).

Определяя прогноз течения зоба, обращают внимание на такие факторы, как наследственная предрасположенность к тиреопатиям, особенности перинатального анамнеза, наличие сопутствующей патологии, характер физического и уровень полового развития, морфофункциональное состояние щитовидной железы и напряженность антитиреоидного иммунитета при первичном обследовании [16].

Несмотря на то, что выбор терапии определяется, прежде всего, морфофункциональным состоянием щитовидной железы, в лечении пациентов с ДНЗ рекомендовано использовать не только препараты йода и/или левотироксина, но и витамины с микроэлементами, которые по своему действию являются «синергистами йода» и участвуют в обеспечении функциональной активности тиреоидной системы [6,26,31]. Так, доказано, что витамин А модулирует метаболизм гормонов щитовидной железы и производство тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизом. Рибофлавинзависимый фермент йодотирозин дейодиназа (ген IYD) высвобождает йодид из моно- и дийодтиро-

зина, образующихся в процессе биосинтеза гормонов щитовидной железы. Рост и развитие щитовидной железы происходят при участии таких факторов роста, как витамин А, фолаты (В9) и В12. Установлена взаимосвязь между уровнем фолатов и продукцией ТТГ [27]. Цинк входит в состав рецептора к Т3. Цинксодержащий фермент супероксиддисмутаза обеспечивает антиоксидантную защиту щитовидной железы, а снижение активности этого фермента увеличивает риск ее гиперплазии [28]. Микроэлементная пара «йод и селен» имеет важнейшее значение для функционирования щитовидной железы, прежде всего для метаболизма тиреоидных гормонов [29,30]. Несомненным является и тот факт, что дефицит меди и железа негативно воздействует на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось. Обсуждается роль кальция, который является кофактором тиреопероксидазы и двойной оксидазы 2, и магния, участвующего в передаче сигнала от рецепторов тиролиберина, в метаболизме и реализации биологических эффектов йода.

Перечисленные выше микронутриенты также оказывают благоприятное воздействие на соматическое здоровье ребенка и входят в состав разработанных ранее комплексов неспецифической стимулирующей и гормоноредукционной терапии, которые являются базовыми и сочетаются с патогенетическими методами при лечении подростков с ЗПР [7,8]. К последним следует отнести применение ципрогептадина ацефиллината в терапии мальчиков-подростков с ЗПР, имеющих уровень серотонина более 0,75 мкмоль/л. Ципрогептадин не только способствует активации гипофизарно-гонадной системы, оказывая антисеротониновое действие, но и стимулирует аппетит у подростков с ЗТР и ДМТ, что благотворно влияет на эффективность лечения.

Следует отметить, что длительное время ципрогептадин использовался в виде монокомпонентного препарата «Перитол». В последние годы в педиатрической практике широко используется комплексный препарат «Триметабол», преимущество которого обусловлено тем, что, наряду с ципрогептадином ацефиллинатом (метопином), в его состав входят DL-карнитина хлорид, обладающий анаболическим действием и стимулирующий участие в процессах ассимиляции роста, стимулирующий митоз клеток и являющийся основой биосинтеза белков, а также комплекс витаминов группы В (В1, В6, В12), которые выполняют роль коферментов в метаболизме липидов, белков и углеводов на клеточном уровне, участвующих в процессах роста и развития щитовидной железы, биосинтезе тиреоидных гормонов [27].

Известно, что основным показанием к назначению Триметабола является снижение аппетита и отставание в прибавке массы тела. Тем не менее, есть сведения о его успешном использовании у детей с проявлениями дисплазии соединительной ткани и хронической соматической патологией, вторичной вегетативной дисфункцией, различными аллергиями, ацетонемическим синдромом и функциональной диареей [1,2,4,5,9,10,15].

Результаты постмаркетингового клинического исследования, проведенного в клинике Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины [1], свидетельствуют о выраженном кардио- и гепатопротекторном эффекте Триметабола у детей с хронической соматической патологией. Отмечено уменьшение проявлений астено-вегетативного синдрома вследствие нормализации обмена холина и пировиноградной кислоты в организме под влиянием лизина и витаминов группы В, входящих в состав Триметабола. У пациентов регистрировали улуч-

шение настроения, уменьшение утомляемости и нормализацию сна, обусловленные влиянием препарата на обмен биогенных аминов, и уменьшение кортико-лимбической дисфункции. У детей с врожденной недифференцированной дисплазией — повышение активности анаболических процессов и уменьшение напряженности катаболизма белковых компонентов волокнистых структур (коллагена), усиление активности антиоксидантной защиты и тканевого дыхания.

Перечисленные фармакологические эффекты Триметабола позволяют сделать вывод о целесообразности его использования у детей и подростков с ДНЗ, имеющих дисгармоничное физическое развитие, характеризующееся ДМТ и/или ЗТР, особенно при ЗПР. В результате комплексного влияния ципрогептадина и карнитина происходит не только усиление аппетита, но и активное выделение желудочного сока и секрета поджелудочной железы, что обеспечивает оптимальные условия для полноценного усвоения витаминов, микроэлементов, питательных веществ и имеет значение как для профилактики, так и лечения ДНЗ. Оказывая кардиопротекторное, нейропротекторное, антиоксидантное действие, Триметабол обеспечивает повышение адаптационных возможностей организма ребенка и позитивные изменения в соматическом здоровье, что особенно важно в период активного роста и пубертатной гормональной перестройки. Указанные эффекты Триметабола обусловлены как антисеротониновым действием ципрогептадина, так и положительным синергическим влиянием других компонентов, входящих в состав препарата, на основные метаболические процессы в организме.

Следует отметить, что позитивные изменения в соматическом здоровье позволяют улучшить прогноз течения ДНЗ, что, в свою очередь, положительно сказывается и на соматополовом развитии подростка.

### Выводы

1. Учитывая мультифакториальную природу ДНЗ, а также многообразие причин, влияющих на течение заболевания, терапия зоба у детей и подростков должна подбираться индивидуально в каждом конкретном случае и носить комплексный характер.
2. Лечение препаратами йодида калия и/или левотироксином следует проводить в сочетании с комплексами витаминов и микроэлементов, являющихся синергистами йода, особенно в случае их дефицита у ребенка.
3. Диффузный нетоксический зоб у детей и подростков сопровождается формированием дисгармоничного физического развития и высоким риском задержки полового созревания, особенно у пациентов с тиреоидной недостаточностью.
4. Низкий рост и дефицит массы тела у пациентов с ДНЗ являются следствием сочетанного негативного воздействия субклинического гипотиреоза и сопутствующей соматической патологии.
5. Лечение пациентов с дисгармоничным физическим развитием, проявляющимся дефицитом массы тела, как при физиологическом, так и замедленном пубертате, предусматривает назначение комплексного препарата Триметабола.
6. Лечение ЗПР у подростков с ДНЗ, наряду с коррекцией тиреоидной дисфункции, предусматривает проведение симптоматической терапии, направленной на санацию сопутствующей соматической патологии; курсов неспецифической общестимулирующей и гормоноредукционной терапии.



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Антипкин Ю. Г. Применение Триметабола в педиатрической практике / Ю. Г. Антипкин, Л.И. Омельченко, Л. В Квашина // Ліки України. — 2008. — № 1. — С. 53—56.
2. Ацетонемический синдром у детей — возможности оптимизации терапии / Корнева В. В., Козачок В. В., Курило Л. Г. [и др.] // Суч. гастроентерол. — 2011. — № 2. — С. 45—48.
3. Буряк В. Н. Особенности формирования, клинических проявлений и терапии диффузного нетоксического зоба у детей / В. Н. Буряк, Е. С. Мурашко // Врачеб. дело. — 2012. — № 3—4. — С. 31—35.
4. Використання препарату Триметабол з метою корекції метаболічних порушень у дітей з вродженою та набутою патологією сполучиною тканини / Омельченко Л. І., Ніколаєнко В. Б., Ошлянська О. А. [та ін.] // Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. — К., 2008. — С. 460—465.
5. Використання препарату Триметабол у дітей з дисфункцією жовчного міхура на тлі лямбліозу / Абатуров О. Є., Герасименко О. М., Леоненко Н. Й. [та ін.] // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания: материалы I конгресса педиатров стран СНГ. — 2009. — С. 22—23.
6. Громова О. А. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. Г. Кошелева // РМЖ. — 2011. — Т. 19, № 1. — С. 51—59. — (Мать и дитя. Акушерство и гинекология).
7. Задержка полового развития мальчиков : монография / Плехова Е. И., Хижняк О. О., Левчук Л. П. [и др.]. — М. : Знание, 2000. — 112 с.
8. Избранные лекции по клинической андрологии / под ред. Е. В. Лучицкого и В. А. Бондаренко. — К., Х. : Изд-во ООО фирма «Нова Софт», 2010. — 144 с. : ил.
9. Крючко Т. О. До питання оптимізації лікування дітей з синдромом подразненого кишечника / Т. О. Крючко, І. М. Несіна, С. М. Зінковська // ПАГ. — 2009. — Т. 71, № 2. — С. 45—49.
10. Лапшин В. Ф. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата «Триметабол» в комплексном лечении детей с аллергическими заболеваниями / В. Ф. Лапшин, Т. Р. Умане // Здоровье Украина. — 2009. — № 12. — С. 23—25.
11. Маменко М. Є. Методи корекції йодного дефіциту: порівняльний аналіз ефективності / М. Є. Маменко // Міжнар. ендокрин. журн. — 2009. — № 1 (19). — С. 46—50.
12. Миронюк Н. І. Вплив йодного дефіциту на показники фізичного розвитку та його гармонійність у дітей шкільного віку / Н. І. Миронюк, І. Ю. Федчишин // Ендокринолог. — 2008. — Т. 3, № 2. — С. 191—198.
13. Особенности клинико-анамнестических данных у детей с диффузным нетоксическим зобом, проживающих в условиях слабого йододефицита / Турчина С. И., Плехова Е. И., Багацкая Н. В. [и др.] // Перинатол. и педиатрия. — 2012. — № 3. — С. 121—124.
14. Оцінка статевого розвитку хлопців (вікові нормативи): метод. рек. / ДУ «ОЗДП АМНУ»; уклад. : О.І. Плехова [та ін.]. — Х., 2010. — 25 с.
15. Полковничено Л. М. Патогенетичний підхід до лікування функціональної діареї у дітей раннього віку : інформ. лист / Л. М. Полковничено. — 2011. — 4 с.
16. Прогноз перебігу дифузного нетоксичного зоба у підлітків, що мешкають в умовах легкого йододефіциту: метод. рек. / Плехова О. І., Турчина С. І., Багацька Н. В. [та ін.] // Укр. журн. дитячої ендокринолог. — 2013. — № 1. — С. 43—49.
17. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» / МОЗ України. — К., 2006. — 94 с.
18. Рустембекова С. А. Элементарный дисбаланс при патологии щитовидной железы / С. А. Рустембекова, А. С. Аметов, А. М. Тлиашинова // РМЖ. — 2008. — № 16. — С. 1078—1081.
19. Рустембекова С. А. Многокомпонентная система в развитии заболеваний щитовидной железы (йод и эндо-экзогенные факторы) / С. А. Рустембекова, А. М. Тлиашинова // РМЖ. — 2005. — Т. 54, № 28. — С. 1924—1926.
20. Савченко О. В. Содержание микроэлементов в крови городских детей с диффузным нетоксическим зобом / О. В. Савченко, П. А. Тюпелев, С. С. Гололобова // Гигиена и санитария. — 2010. — № 1. — С. 27—29.
21. Сорокман Т. В. Спосіб діагностики функції гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей // Пат. 47072А, UA, МКВ А61В10/00, G01N33/78.— № 2001075037; заяв. 17.07.01; опубл. 17.06.02, Бюл. № 6. — С. 4.
22. Турчина С. И. Влияние тиреоидной недостаточности на характер физического развития у детей и подростков с диффузным нетоксическим зобом / С. И. Турчина // Суч. педиатрія. — 2010. — № 5. — С. 201—204.
23. Турчина С. И. Диффузный нетоксический зоб и половое созревание // Укр. журн. дитячої ендокринолог. — 2013. — № 1. — С. 23—28.
24. Турчина С. И. Отдаленный катамнез физического и полового созревания детей с диффузным нетоксическим зобом / С. И. Турчина, Е. И. Плехова, А. В. Косовцова // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания: материалы IV конгресса педиатров стран СНГ. — Л., 2012. — С. 266.
25. Турчина С. І. Перебіг пубертатного періоду у хлопців, хворих на дифузний нетоксичний зоб / С. І. Турчина, О. І. Плехова, Г. В. Косовцова // Здоровье мужчины. — 2012. — № 3. — С. 189—192.
26. Hess S. Y. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies / S. Y. Hess // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. — 2010. — Vol. 24, № 1. — P. 117—132.
27. Lippi G. Prevalence of folic Acid and vitamin B12 deficiencies in patients with thyroid disorders / G. Lippi, M. Montagnana // Am. J. Med Sci. — 2008. — Vol. 336, № 1. — P. 50—52.
28. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation / Ertek S., Cicero A. F., Caglar O., Erdogan G. // Hormones (Athens). — 2010. — Vol. 9, № 3. — P. 263—268.
29. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders / Triggiani V., Tafaro E., Giagulli V. A. [et al.] // Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. — 2009. — Vol. 9, № 3. — P. 277—294.
30. Schomburg L. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health / L. Schomburg, J. Kohrle // Mol. Nutr. Food Res. — 2008. — Vol. 52, № 11. — P. 1235—1246.
31. Zimmermann M. B. Interactions of vitamin A and iodine deficiencies: effects on the pituitary—thyroid axis / M. B. Zimmermann // Int. J. Vitam Nutr Res. — 2007. — Vol. 77, № 3. — P. 236—240.

# Триметабол

Гармоничное развитие организма

Сбалансированный состав обеспечивает 3х-уровневое действие:

- ☀ Ципрогептадина ацефиллинат (метопин) - стимулирует аппетит
- ☀ DL-карнитин, витамины B1, B6, B12 увеличивают желудочную секрецию, улучшают усвоение пищи
- ☀ L-лизин - основа биосинтеза белков, оказывает негормональное анаболическое действие

- ✓ Триметабол является **патогенетическим методом в терапии** мальчиков-подростков с ЗТР, имеющих уровень серотонина более 0,75 мкмоль/л.
- ✓ Ципрогептадин, не только способствует **активации гипофизарно-гонадной системы**, оказывая антисеротониновое действие, но и стимулирует аппетит у подростков с ЗТР и ДМТ, что благотворно влияет на эффективность лечения.
- ✓ Оказывая **кардиопротекторное, нейропротекторное, противооксидантное действие**, Триметабол обеспечивает позитивные изменения в соматическом здоровье ребёнка, что **улучшает прогноз течения ДНЗ**, и особенно важно в период активного роста и пубертатной гормональной перестройки

Турчина С.И. «Комплексный подход к коррекции нарушений соматополового развития детей и подростков с диффузным нетоксическим зобом» ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины»

## Дозировка:

- Дети от: {
- Дети от 2х до 3х лет - 2,5 мл 3 раза в день
  - Дети от 3х до 6 лет - 5 мл 3 раза в день
  - Дети от 6 лет и взрослые - 5-10 мл 3 раза в день

Рекомендуется принимать за 30-60 минут до еды



Grupo Uriach

“Би-фарма” т./ф.(044)501-69-79, info@b-pharma.com.ua

Производитель: Х.Уриак і Сиа,С.А, Испания.

Информация для специалистов здравоохранения, для распространения на специализированных семинарах, конференциях симпозиумах по медицинской тематике.

**Комплексний підхід до корекції порушень соматостатевого розвитку дітей та підлітків із дифузним нетоксичним зобом**

*С.І. Турчина*

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

**Мета:** обґрунтувати комплексний підхід до терапії дітей і підлітків з дифузним нетоксичним зобом.

**Пацієнти і методи.** Обстежено 163 дівчат та 197 хлопців 8–17 років з дифузним нетоксичним зобом (ДНЗ) I–III ступеня. Виконували УЗД щитоподібної залози. У сироватці крові визначали концентрацію тиреотропіну, вільних фракцій тиреоїдних гормонів (fT4 і fT3) радіоімунним методом. Розраховували величину співвідношення ТТГ/fT4. Значення ТТГ/fT4 понад 0,29 у.о. розцінювали як значущу ознаку субклінічного гіпотиреозу. Усі пацієнти оглянуті педіатром, психоневрологом, психологом, отоларингологом, окулістом. За потреби проводили розгорнутий комплекс обстеження для верифікації супутньої патології. Проведено клініко-генеалогічне дослідження.

**Результати.** У 59,4% пацієнтів виявлено дисгармонійний фізичний розвиток. Найчастіше визначали дефіцит маси тіла (37,5%) та/або низький зріст (28,0%). У 32,8% хлопців-підлітків і 8,3% дівчат діагностовано затримку статевого розвитку, яка у більшості підлітків (83,8%) супроводжувалась дефіцитом маси тіла та низьким зростом.

**Висновки.** Обґрунтовано необхідність комплексного підходу до терапії дітей і підлітків, хворих на ДНЗ, та доцільність застосування препарату Триметабол у хворих із дефіцитом маси тіла та затримкою зросту, як при фізіологічному, так і патологічному перебігу пубертата.

**Ключові слова:** діти та підлітки, дифузний нетоксичний зоб, лікування.

---

**The complex approach to the violations correcting of the somatic sexual development among children and adolescents with diffuse nontoxic goiter**

*S.I. Turchina*

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

**Purpose:** to justify the complex method to the children and adolescents therapy with the diffuse nontoxic goiter.

**Patients and methods:** there were observed 163 girls and 192 boys from 8–17 years the diffuse nontoxic goiter (DNG) I–III degree. The physical and sexual development was evaluated. The thyroid ultrasound was performed. It was determined in the blood serum the concentration of thyrotropin, free fractions of thyroid hormones (fT4 and fT3) with the radioimmune method. The ratio value was calculated TTH/fT4. Its value more than 0,29 u.e. was regarded as a significant sign of subclinical hypothyroidism. All the patients were examined by a pediatrician, psychoneurologist, psychologist, otolaryngologist, ophthalmologist. If necessary, it was done a wide research complex for the verification of comorbidity. The clinical and genealogical research was done.

**Results:** among 59.4% of patients it was identified a disharmonious physical development. The most often it was determined an underweight body (37.5%) and /or lower growth (28.0%). It was diagnosed among 32.8% boys teenagers and 8.3% girls the sexual development retardation that the majority of them (83.8%) was accompanied by body weight deficit and low growth

**Conclusion:** it was justified the necessity of a complex method in children and teenagers therapy with DNG and the usefulness of the drug Trimetabol among the patients with the body weight deficit and retardation growth, both in physiological and pathological course of puberty.

**Key words:** children and teenagers, diffuse nontoxic goiter, treatment

---

**Сведения об авторах:**

**Турчина С.И.** — ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». Адрес: г. Харьков, пр. 50-летия ВЛКСМ, 52-А.

Статья поступила в редакцию 18.08.2014 г.



УДК 616.441-008.-64-056.7-053.31-036

**В.А. Клименко, Т.В. Сиренко, О.Н. Плехотная,  
М.И. Перхун, И.В. Гребеник, Т. А. Халтурина**

## **Клиническое наблюдение новорожденного с врожденным гипотиреозом**

Харьковский национальный медицинский университет, Украина  
Харьковская областная детская клиническая больница №1, Украина

**Резюме.** Приведен клинический случай врожденного гипотиреоза. Показано, что диагностика врожденного гипотиреоза у новорожденного без скрининга при рождении представляет трудности. Течение врожденного гипотиреоза при наследии интеркуррентного заболевания воспалительной природы требует мониторинга ТТГ, Т4, коррекции терапии.

**Ключевые слова:** новорожденный, врожденный гипотиреоз, диагностика, лечение.

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — заболевание щитовидной железы, встречающееся с частотой 1 случай на 4000–5000 новорожденных. У девочек заболевание выявляется в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков. В основе заболевания лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, вырабатываемых щитовидной железой, которая приводит к задержке развития всех органов и систем.

Врожденный гипотиреоз — достаточно гетерогенная по этиологии группа заболеваний. В подавляющем большинстве случаев (85–90%) имеет место первичный ВГ. Примерно 85% случаев первичного гипотиреоза являются спорадическими, 15% — наследственными. Большинство спорадических случаев обусловлено дисгенезией щитовидной железы, причем случаи эктопии встречаются чаще, чем полное ее отсутствие (агенезия) или гипоплазия. В 22–42% случаев встречается агенезия, в 35–42% — эктопия, в 24–36% — гипоплазия щитовидной железы.

Причиной дисгенезии щитовидной железы могут быть как генетические факторы, так и факторы внешней среды. На сегодняшний день идентифицированы три транскрипционных фактора, участвующих в закладке и дифференцировке щитовидной железы — PAX-8 (paired domain homeobox), TTF-1 и TTF-2 (thyroid transcription factors 1 и 2). В эксперименте на мышах показана роль TTF-1 в развитии агенезии щитовидной железы, тяжелых пороков легких и передних отделов мозга. Ген TTF-1 локализован в регионе 14q13.

TTF-2 необходим для нормального морфогенеза щитовидной железы. Экспериментально доказано участие TTF-2 в миграции щитовидной железы и зарастании твердого неба. Кроме того, TTF-2 регулирует экспрессию тиреоглобулина и тиреоидной пероксидазы в щитовидной железе, как и PAX-8.

Наиболее распространенная на сегодняшний день классификация причин ВГ включает:

### **Первичный гипотиреоз:**

Дисгенезия щитовидной железы: агенезия (атиреоз); гипогенезия (гипоплазия); дистопия.

Нарушения гормоногенеза в щитовидной железе: дефициты (дефекты) рецепторов к ТТГ, транспорта йодидов, пероксидазной системы, синтеза или транспорта тиреоглобулина; нарушение дейодиназы йодтирозинов.

### **Вторичный гипотиреоз:**

Пангипопитуитаризм.

Изолированный дефицит синтеза ТТГ.

Резистентность к тиреоидным гормонам. Транзиторный гипотиреоз.

Медикаментозный гипотиреоз (прием матерью анти-тиреоидных средств).

Гипотиреоз, индуцированный материнскими антителами, блокирующими рецепторы ТТГ.

Воздействие йода в пре- или постнатальном периоде.

До начала эры скрининга по врожденному гипотиреозу, широкого внедрения в клиническую практику радиоиммунологических методов определения гормонов в сыворотке крови, диагноз ВГ ставился на основании клинико-анамнестических данных, чем и объяснялось достаточно позднее начало заместительной терапии.

Типичная клиническая картина врожденного гипотиреоза у новорожденных, детей первого месяца жизни, когда крайне важно поставить диагноз, наблюдается в 10–15% случаев. Типичными признаками заболевания в ранний постнатальный период являются: переносная беременность (более 40 нед); большая масса тела при рождении (более 3500 г); отечное лицо, губы, веки, полуоткрытый рот с широким, распластанным языком; локализованные отеки в виде плотных подушечек в надключичных ямках, тыльных поверхностях кистей, стоп, признаки незрелости при доношенной по сроку беременности, низкий, грубый голос, позднее отхождение мекония, позднее отпадение пупочного канатика, плохая эпителизация пупочной ранки; затаившаяся желтуха.

В дальнейшем, на 3–4-м месяце жизни, если не начато лечение, появляются другие клинические симптомы заболевания: сниженный аппетит, затруднения при глотании, плохая прибавка в весе, метеоризм, запоры, сухость, бледность, шелушение кожных покровов, гипотермия (холодные кисти, стопы), ломкие, сухие, тусклые волосы; мышечная гипотония.

После 5–6-го месяца жизни на первый план выступает нарастающая задержка психомоторного, физического развития ребенка, позднее прорезывание зубов.

Пропорции тела у детей с гипотиреозом приближаются к хондродистрофическим, отстает развитие лицевого скелета (широкая запавшая переносица, гипертелоризм, позднее закрытие родничков), поздняя смена зубов. Обращают на себя внимание кардиомегалия, глухость сердечных тонов, снижение АД, уменьшение пульсового давления, брадикардия. Для детей с ВГ характерен низкий, грубый голос, у них часто встречаются цианоз носогубного треугольника, стридорозное дыхание.

В настоящее время только скрининг по врожденному гипотиреозу позволяет поставить диагноз в первые дни жизни ребенка. Скрининг новорожденных на врожденный гипотиреоз основан на определении содержания ТТГ в крови ребенка. На 4–5-й день жизни в родильном доме, а у недоношенных детей — на 7–14-й день определяют уровень его в капле крови, нанесенной на специальную бумагу



с последующей экстракцией сыворотки. При концентрации ТТГ выше 20 мкЕД/мл необходимо исследование содержания ТТГ в сыворотке венозной крови.

Критерий врожденного гипотиреоза — уровень ТТГ в сыворотке крови выше 20 мкЕД/мл. План обследования больного включает:

- определение содержания тироксина в сыворотке крови;
- клинический анализ крови — нормохромная анемия;
- биохимический анализ крови — гиперхолестеринемия и повышенное содержание липопротеидов характерно для детей старше 3 мес.;
- ЭКГ-изменения в виде брадикардии и снижения вольтажа зубцов;
- рентгенологическое исследование лучезапястных суставов — задержка темпов окостенения, выявляется после 3–4 мес.

Для верификации порока развития щитовидной железы проводят УЗИ.

В раннем детском возрасте дифференциальную диагностику следует проводить с рахитом, синдромом Дауна, родовой травмой, желтухой различного генеза, анемиями. У более старших детей необходимо исключать заболевания, сопровождающиеся задержкой роста (хондродисплазии, гипопитарный нанизм), мукополисахаридоз, болезнь Гиршпрунга, врожденную дисплазию тазобедренных суставов, пороки сердца.

Основной метод лечения — пожизненная заместительная терапия тиреоидными препаратами с регулярным контролем дозы. Препарат выбора — синтетический левотироксин натрия (депонируется и превращается в активный Т3). После однократного утреннего приема левотироксина натрия физиологический уровень его сохраняется в течение суток. Подбор оптимальной дозы строго индивидуален и зависит от степени тиреоидной недостаточности. Начальная доза составляет 10–15 мкг в сутки. В последующем дозу еженедельно увеличивают до необходимой. Показателями адекватности дозы служат отсутствие симптомов гипо- или гипертиреоза, нормальный уровень ТТГ. В комплексе лечебных мероприятий можно включать витамины.

При своевременной начатой (1-й месяц жизни) и последующей адекватной заместительной терапии под контролем уровня ТТГ в сыворотке крови прогноз для физического и умственного развития благоприятный. При запоздалой диагностике — после 4–6 месяцев жизни — прогноз сомнительный, при полноценной заместительной терапии достигаются физиологические темпы физического развития, но сохраняется отставание в формировании интеллекта.

Приводим клинический случай врожденного гипотиреоза.

Новорожденная девочка в возрасте шести дней поступила в хирургическое отделение Харьковской областной детской клинической больницы №1 из Харьковского городского перинатального центра с диагнозом: «Болезнь Гиршпрунга?, ВПС — ДМЖП, конъюгационная желтуха».

Из анамнеза известно, что ребенок родился от I беременности, протекавшей с угрозой преждевременных родов, анемии. Роды в сроке гестации 41 неделя, самостоятельные. Оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. Масса тела 3 кг 200 г, рост 50 см, окружность головы 34 см, окружность грудной клетки 33 см.

С первых суток жизни состояние ребенка оценивалось как тяжелое за счет выраженной неврологической симптоматики синдрома угнетения ЦНС. Рефлексы периода новорожденности угнетены. Ребенок не сосал, живот вздут, стул после клизмы. На 6 день жизни новорожденный

в urgentном порядке переведен в хирургическое отделение ОДКБ№1.

В хирургическом отделении ребенок находился в течение двух суток, обследован: УЗИ головного мозга и внутренних органов, Rб-графическое исследование органов брюшной полости, диагностическая лапаротомия, биопсия нисходящего отдела ободочной кишки. Диагноз болезни Гиршпрунга снят, девочка переведена в отделение патологии новорожденных.

При поступлении в ОПН состояние ребенка тяжелое. Отмечались адинамия, затруднения при кормлении — вялое, неэффективное сосание, цианоз и приступы апноэ при кормлении, цианоз во время манипуляций по уходу, судороги. Дыхание шумное, сопящее. Лицо и туловище несколько отечны. Рот полуоткрыт. Крик тихий, голос хриплый. Тонус сгибателей снижен, рефлексы периода новорожденности угнетены. Кожные покровы желтушные, выражены сухость и мраморность кожи. Тургор тканей несколько повышен за счет отечности. В легких пуэрильное дыхание, частота дыхания 48 в мин. Тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке, брадикардия, частота сердечных сокращений 102 уд./мин. Живот вздут, расхождение прямых мышц живота; остаток пуповины не отделился. Печень пальпируется у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул по тубажной трубке.

Симптоматика заболевания на восьмой день жизни позволила поставить предварительный диагноз врожденного гипотиреоза (ВГ). Дифференциальный диагноз проведен с заболеваниями, сопровождающимися энцефалопатией, пролонгированной желтухой. Установлено, что скрининг на гипотиреоз в родильном доме не проведен.

Исследование содержания тиреоидных гормонов в крови подтвердило диагноз ВГ. Содержание тиреотропного гормона (ТТГ) составило 29,7 мкМЕд/мл (норма 0,23–3,4 мкМЕд/мл), содержание тироксина (Т4) — 6,74 нмоль/л (норма 10,0–23,2 нмоль/л). Ультразвуковое исследование выявило ВПС, ДМЖП в мышечной части, щитовидная железа без видимой патологии.

Ребенку назначен L-тироксин 50 мкг/сутки. В течение первой недели лечения отмечено улучшение состояния. Ребенок стал активнее, лучше сосет, начал прибавлять в весе. Повторное исследование уровня ТТГ, однако, показало, что снижение его уровня недостаточно, содержание ТТГ составило 19,7 мкМЕд/мл. Доза L-тироксина увеличена до 60 мкг/сутки. Состояние ребенка продолжало улучшаться.

На 20 день пребывания в стационаре состояние девочки внезапно ухудшилось: повысилась температура до фебрильных цифр, появились кашель, одышка, при аускультации в легких выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы. На Rб-грамме обнаружены инфильтративные изменения. Диагностирована госпитальная двусторонняя полисегментарная пневмония. В течение последующих 5 дней состояние ребенка продолжало ухудшаться за счет нарастания интоксикации, развития дыхательной недостаточности. На повторной Rб-грамме выявлены очаги деструкции (буллы) в правом легком. В клиническом анализе крови — лейкоцитоз  $45,3 \times 10^9$ /л, нейтрофилез со сдвигом влево, анемия. При исследовании иммунограммы отмечено снижение уровня IgG до 4,98 г/л (норма  $10,3 \pm 2$  г/л).

Ребенок получал антибактериальную терапию, проведена заместительная иммунотерапия Биовен-моно трехкратно. На фоне пневмонии проведено повторное исследование ТТГ, уровень его повысился и составил 22,9 мкМЕд/мл. Доза L-тироксина увеличена до 65 мкг/сутки.

В динамике наблюдения состояние ребенка постепенно улучшилось, ликвидировалась дыхательная недостаточ-

ность, симптомы интоксикации, улучшилась рентгенологическая картина легких, ликвидировались инфильтративные изменения. У ребенка отмечено улучшение аппетита, нормализовалась моторика, крик стал громким, эмоциональным, отмечалась стабильная прибавка массы тела, ликвидация желтухи, сухости кожи. Имело место снижение показателей ТТГ - 7,17 мкМЕд/мл.

Ребенок выписан домой, рекомендовано наблюдение участкового педиатра, невролога, детского эндокринолога.

Приведенные данные свидетельствуют о тяжелом течении первичного ВГ. Наслоение интеркуррентного заболевания воспалительного характера сопровождалось ухудше-

нием гормонального статуса, отмечено повышение уровня ТТГ, снижение Т4 на фоне проводимой адекватной заместительной гормональной терапии.

### Выводы

1. Диагностика ВГ у новорожденного без результатов скрининга на ВГ в родильном доме представляет трудности.
2. Течение первичного ВГ у новорожденного при наслоении интеркуррентного заболевания воспалительной природы характеризуется нестабильностью, что требует мониторинга содержания в крови ТТГ и Т4 и соответствующей этому коррекции дозы левотироксина.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Врожденный гипотиреоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика, неонатальный скрининг, эффективность скрининга в Республике Северная Осетия-Алания / Ф. К. Лагуева, М. Ф. Логачев, И. С. Тебиева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2011. — Т. 90, № 4. — С. 146—149.
2. Ранняя диагностика и лечение врожденного гипотиреоза / Е. В. Большова; сост. В. Савченко // Здоров'я України. — 2012. — № 4. — С. 25.
3. Тяжка А. В. Педіатрія / А. В. Тяжка, С. А. Крамарев, В. І. Петренко. — В.: Нова Книга, 2009. — 1150 с.

### Клінічне спостереження новонародженого з природженим гіпотиреозом

*В.А. Клименко, Т.В. Сиренко, О.М. Плахотна, М.І. Перхун, І.В. Гребенік, Т. О. Халтуріна*

Харківський національний медичний університет, Україна

Харківська обласна дитяча клінічна лікарня №1, Україна

**Резюме.** Наведено клінічний випадок природженого гіпотиреозу. Показано, що діагностика природженого гіпотиреозу у новонародженого без скринінгу при народженні утруднена. Перебіг природженого гіпотиреозу при нашаруванні інтеркуррентного захворювання запальної природи вимагає моніторингу ТТГ, Т4, корекції терапії.

**Ключові слова:** новонароджений, природжений гіпотиреоз, діагностика, лікування.

### Clinical observation of the newborn with congenital hypothyroidism

*V.A.Klymenko, T.V.Sirenko, O.M.Plakhotnaya, M.I.Perkhun, I.V.Grebenik, T.A.Khalturina*

Kharkov national medical University

Regional Children clinical Hospital №1, Kharkov.

**Резюме.** Наведено клінічний випадок природженого гіпотиреозу. Diagnosis of CH in the newborn is difficult without screening on CH at birth. Duration of CH therapy in case of addition the intercurrent disease of inflammatory origin requires monitoring of TSH, T4, correction of therapy.

**Key words:** newborn, congenital hypothyroidism, diagnosis, therapy.

### Сведения об авторах:

**Клименко Виктория Анатольевна** — д.мед.н., доц., завкафедрой пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета.

**Сиренко Татьяна Вадимовна** — кюмед.н., доц. кафедры пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета.

**Плахотная Ольга Николаевна** — к.мед.н., доц. кафедры пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета.

**Перхун Михаил Иванович** — завотделения анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных КУОЗ Областная детская клиническая больница №1 г. Харькова.

**Гребенник Ирина Владимировна** — врач отделения патологии новорожденных КУОЗ Областная детская клиническая больница №1 г. Харькова.

**Халтурина Татьяна Александровна** — замглаврача по лечебной работе КУОЗ «Областная детская клиническая больница №1 г. Харькова» раб. тел. (057) 338 20 69, 61051 г. Харьков, ул. Клочковская, 337-А, контактный телефон — 050 75 292 65

Статья поступила в редакцию 08.09.2014 г.

Т.Ю. Химич

## Применение бета-глюкана в качестве иммуномодулирующей терапии у часто и длительно болеющих пациентов

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

**Резюме.** Бета-глюканы являются многовекторными модуляторами биологической реактивности организма со значительным иммуномодулирующим потенциалом. Результаты исследований фармакодинамических эффектов бета-глюканов позволяют рекомендовать их использование в качестве средств профилактики и лечения рекуррентных бактериальных, вирусных, грибковых, паразитарных инфекций в условиях первичных и вторичных иммунодефицитов различной этиологии, а также при аллергических заболеваниях.

**Ключевые слова:** иммунодефицит, иммуномодуляция, бета-глюкан.

В настоящее время отмечается значительный рост рецидивирующих воспалительных заболеваний, поражающих лиц наиболее трудоспособного возраста и детей. Часто регистрируемые случаи повторных, острых воспалительных процессов различной этиологии и локализации нельзя отнести к хроническим воспалительным заболеваниям, основываясь на классификационных критериях МКБ. Можно предположить, что повторные острые воспалительные заболевания являются наиболее ранним этапом формирования хронической патологии. В период отсутствия явлений острого воспалительного процесса часто и длительно болеющие пациенты считаются здоровыми. Именно «считаются», так как повторяющиеся воспалительные процессы – возможный признак нарушений в иммунной системе.

Причины развития иммунодефицитных состояний (вторичного иммунодефицита):

- нарушения питания (истощение, ожирение, микроэлементная и белковая недостаточность, авитаминозы, гиповитаминозы, нарушения всасывания и расщепления питательных веществ, длительное соблюдение строгих диет, несбалансированность питания по количественным и качественным составляющим и др.), патология обмена веществ (сахарный диабет, дефицит микроэлементов, гипербилирубинемия, недостаточность карбоксилазы и др.);

- эндокринные нарушения (заболевания щитовидной железы, надпочечников, заболевания, связанные с нарушением центральных механизмов регуляции эндокринных функций, и др.);

- травмы, операции, ожоги и др.;

- возраст (дети раннего возраста в связи с незрелостью иммунной системы; пожилые люди в связи с угнетением клеточных иммунных реакций, снижением активности антител и др.);

- влияние химиопрепаратов, средств, оказывающих иммунодепрессивное воздействие (цитостатики, стероидные гормоны, антибиотики, нитрофураны и т.д.);

- действие ионизирующей радиации и иммунотоксиков (в том числе ксенобиотиков);

- продолжительное стрессорное воздействие, переутомление.

Учитывая многообразие и широкую распространенность факторов, которые потенциально могут привести к развитию вторичной иммунологической недостаточности, логично предположить, что каждый человек в течение своей жизни подвергается длительному воздействию тех или иных факторов и реальному риску развития вторичного иммунодефицита.

Таким образом, потенциальной целевой аудиторией для назначения иммуномодулирующей терапии является **КАЖДЫЙ ЖИТЕЛЬ УКРАИНЫ**.

Клинические проявления вторичного иммунодефицита (ИД):

- **Инфекционный синдром** проявляется рецидивирующим характером течения острых (более 4–6 раз в год) и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различной этиологии и локализации, гнойно-воспалительными инфекциями, вызываемыми условно-патогенными микробами.

- **Аллергический синдром** проявляется аллергическими реакциями и заболеваниями.

- **Аутоиммунный синдром** проявляется самостоятельными аутоиммунными нозологическими формами либо аутоиммунным компонентом на фоне длительного течения патологического процесса (поражение внутренних органов и систем организма).

- **Имунопролиферативный синдром** проявляется развитием опухолевого процесса, то есть злокачественных опухолей в различных органах и системах.

Клинические проявления ИД с признаками инфекционного синдрома:

- повышенная частота неосложненных инфекционных заболеваний, вызванных обычными патогенными инфекционными возбудителями: острые инфекционные болезни мочеполовой системы, в т.ч. кандидозы (6 и более раз в течение года);

- частое развитие обострений хронических воспалительных заболеваний мочеполового тракта (2 и более раз в течение года);

- резистентность к стандартным схемам этиотропной и патогенетической терапии (2 и более месяцев лечения);

- потребность в антибиотиках «резерва» и внутривенно инфузии противомикробных средств;

- инфекционные болезни, вызванные слабовирулентными (низкопатогенными) и атипичными возбудителями;

- атипичное течение инфекционных болезней;

- частые рецидивы лабиальной и/или генитальной герпесвирусной инфекции (4 и более раз в год);

- активация вялых (латентных) инфекций с системными клиническими проявлениями (вирус Эбштейна–Барр, цитомегаловирус, токсоплазмы и др.);

- частое развитие осложнений острых воспалительных заболеваний ЛОР-органов и дыхательных путей: синуситы, отиты, пневмонии (2 и более в течение года);

- бронхиты (4 и более раз в течение года);

- развитие остеомиелита, менингита, сепсиса, перитонита (2 и более случаев в течение жизни);

- часто смешанные формы инфекций;

- системные микозы;

- развитие гнойных и гнойничковых процессов кожи и/или внутренних органов: генерализованные пиодер-

Таблица

**Классификация иммуномодуляторов по происхождению (Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, 2003)**

Группа	Подгруппа	Название	Состав
Микробные	Естественные	Рибомунил	Рибосомы бактерий
		Бронхо-мунал	Лизаты бактерий
		Имудон	Лизаты бактерий
	Полусинтетические	ИРС-19	Лизаты бактерий
Тимические	Естественные	Ликопид	Глюкозаминилмурамил дипептид
		Тактивин	Пептиды из тимуса крупного рогатого скота
		Тималин	То же
	Синтетические	Тимостимулин	Экстракт из тимуса крупного рогатого скота
		Тимоген	Глютимил-триптофан
Костномозговые	Естественные	Бестим*	γ-глутамин-триптофан
	Синтетические	Имунофан	Арг-асп-лиз-вал-тир-арг
Цитокины	Естественные	Миелопид	Комплекс из 5 пептидов
		Серамил*	Лей-вал-цис-тир-про-гли
	Рекомбинантные	Лейкинферон	Комплекс естественных цитокинов
		Суперлимф	
		Ронколейкин	Интерлейкин-2
Нуклеиновые кислоты	Естественные	Беталейкин	Интерлейкин-1β
		Лейкомакс	Колонистимулирующий фактор
		Нейпоген	
Нуклеиновые кислоты	Естественные	Натрия нуклеинат	Смесь нуклеиновых кислот из дрожжей
		Деринат	ДНК из молок осетровых рыб
	Синтетические	Полудан	Комплекс полиадениловой и полиуредидовой кислот
Растительные	-	Иммунал	Сок эхинацеи пурпурной
	Бета-глюканы	Имуникс Имуникс КИДС	Имуноглюкан РН4 + витамин С
Химически чистые	Низкомолекулярные	Левамизол	Фенилимидазол
		Диуцифон	Диаминодифенилсульфон с метилурацилом
		Галавит	Производное фталгидрозида
		Гепон	Олигопептид из 14 аминок-т
		Глутоксим	Бис-(γ-L-глутамил)-L-цистеин-бис-глицин динатриевая соль
	Аллоферон	Олигопептид из 13 аминок-т	
	Высокомолекулярные	Полиоксидоний	Производное полиэтилен-пиперазина

мии, фурункулез, карбункулы, флегмоны, глубокие абсцессы.

Лабораторные признаки ИД.

Длительные изменения показателей клеток крови и общих гуморальных иммунологических показателей (более месяца):

- лейкопения;
- лимфопения;
- лимфоцитоз;
- нейтропения;
- моноцитоз;
- тромбоцитопения;
- гипогаммаглобулинемия.

Следует отметить, что у каждого пациента проявления ИД индивидуальны, что объясняет различия в клинических и лабораторных показателях.

По своей форме вторичные иммунодефициты (ВИД) могут быть:

**Компенсированными (требуют профилактических мероприятий).** Для этой формы ВИД характерна повышенная восприимчивость к возбудителям инфекций, что выражается в частых ОРВИ, пневмониях, пиодермиях и т.д.

**Субкомпенсированными (показано лечение).** Для этой формы характерна склонность к хронизации инфекционных процессов, что клинически выражается в развитии хронических бронхитов, частых пневмоний, пиелонефритов, дуоденитов, панкреатитов, холециститов и др.

**Декомпенсированными (обязательное лечение иммуностропными препаратами).** Проявляются в виде

развития генерализованных инфекций, этиологическим фактором развития которых является условно-патогенная микрофлора.

Иммуностропная терапия по механизму воздействия на иммунную систему преследует следующие цели: иммуностимуляцию, иммуносупрессию, иммуномодуляцию и иммунореабилитацию.

Иммуномодуляторы — это лекарственные средства, обладающие иммуностропной активностью, применение которых в терапевтических дозах восстанавливает функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту). Воздействуют только на измененные свойства иммунной системы!

Показания к назначению иммуномодулирующей терапии:

1. Иммунологическая недостаточность, вызванная:

- острой или хронической инфекцией;
- медикаментозной (антибиотико-) терапией;
- стрессом;

— воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды (геоклиматических, экологических, световых и др.).

2. Лица с синдромом повышенной утомляемости, которые находятся в группе риска по развитию иммунодефицитного или аутоиммунного состояния.

3. Здоровые лица, перенесшие психоэмоциональные перегрузки или максимальные физические нагрузки.

*Общие принципы назначения иммуномодуляторов:*

- Иммуномодуляторы назначают в комплексной



терапии одновременно с антибиотиками, противогрибковыми или противовирусными средствами.

- Целесообразным является раннее назначение иммуномодуляторов, с первого дня применения химиотерапевтических средств.
- При наличии вторичной иммунологической недостаточности основанием для назначения иммуномодулятора является клиническая картина.
- Иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий.

В настоящее время существует достаточно большое количество иммуномодулирующих препаратов (табл.).

Врачам общей практики следует помнить, что иммуноотропные препараты нельзя назначать эмпирически, так как у каждого средства имеется свой механизм действия. Активация ненарушенного звена иммунитета может привести к ещё большему дисбалансу в иммунном статусе.

Рациональная медикаментозная коррекция функциональной активности иммунной системы необходима при многих заболеваниях и патологических состояниях организма. Наиболее целесообразным и патогенетически обоснованным является использование средств, активирующих именно первичное звено иммунитета — макрофаги. Активаторами макрофагов могут выступать вещества различной химической структуры и происхождения, например эндотоксины, вирусы, бактерии. Однако их использование далеко не всегда является высокоэффективным и безопасным относительно осложнений проводимой терапии, а соединения класса бета-1,3/1,6-глюкана и бета-1,3(D)-глюкана, напротив — безопасны, в том числе и в токсикологическом отношении (класс *generally recognized as safe* (GRAS) согласно классификации Food and Drug Administration (FDA), США, 2001), и их можно применять как энтерально, так и парентерально. Эта фармакокинетическая особенность бета-глюканов и обуславливает их широкое применение в медицинской практике.

Бета-глюканы представляют собой семейство полисахаридов мономеров D-глюкозы, соединенных посредством бета-гликозидных связей и отличающихся между собой молекулярной массой, плотностью и трехмерной структурой. Биологическая активность глюканов многовекторна и зависит от многих факторов, прежде всего от типа и конфигурации связей между составляющими остатками сахаров, степени разветвленности боковых цепей биополимеров, молекулярной массы полисахаридов, растворимости в воде. Наиболее активной в биологическом отношении формой бета-глюканов является бета-1,3/1,6-глюкан, в молекуле которого глюкоза привязана к позициям 1 и 3, а также молекула имеет ответвления в позициях 1 и 6 (J.A. Bohn, J.N. VeMille, 1995). Чаще всего данный тип бета-глюканов содержится в некоторых видах дрожжевых грибов, бактерий, а также грибов (в частности в вешенке обыкновенной — *Pleurotus ostreatus*), что является весьма привлекательным с позиции источников их получения. Бета-глюканы обнаружены учеными около 30 лет назад и играют в иммунологии такую же важную роль, как пенициллин в мире антибиотиков.

В восточной медицине грибы применяются уже более трех тысячелетий. Из нескольких тысяч видов грибов в настоящее время используется только несколько десятков видов, так называемые «медицинские грибы». Они обладают очень значительными лечебными возможностями: противоопухолевыми, иммуномодуляционными и радиопротективными действиями. Исследования лечебных свойств грибов в Японии, США, Китае, России и дру-

гих странах доказали их высокую эффективность. В 60-х годах прошлого века было обнаружено, что активной субстанцией этих грибов является бета-1,3/1,6-D-глюкан — полисахарид с длинной цепочкой. Преимущество бета-глюкана состоит в его высокой чистоте, 93–95% содержания в готовом продукте, что ставит его вне конкуренции с другими препаратами из грибов. После микронизации бета-глюкана коэффициент его действия значительно повышается, увеличивается биоактивность, так как его частицы имеют возможность более эффективно впитываться через стенки тонкого кишечника. В процессе производства бета-глюкана не используются никакие консерванты и синтетические красители.

Бета-глюканы — это крупные молекулы, не подвергающиеся ферментативной фрагментации в желудочно-кишечном тракте. Они захватываются клетками слизистой оболочки кишечника и активно переносятся в подслизистый слой, где активируют макрофаги, а через них — лимфоциты, ответственные за защиту эндотелия, то есть за местный иммунитет (R. Sejelid et al., 1981; S.H. Young et al., 2001). Благодаря механизму репопуляции активированные лимфоциты из слизистой оболочки кишечника диссеминируют в слизистые оболочки различных органов, обеспечивая, таким образом, их защиту от инфекций (Н.Н. Беседнова и соавт., 2000).

Механизм действия бета-1,3/1,6-глюкана в целом можно объяснить его выраженной селективностью в отношении специфических рецепторов (Dectin-1, Complement 3, Lactosylceramide и др.) на поверхности макрофагов, связывающихся только с неразветвленным участком молекулы бета-глюкана, в результате чего происходит активация макрофагов, что приводит к реализации триггерных механизмов целого ряда процессов, направленных на иммунную защиту организма (B.P. Thornton et al., 1996; G.D. Brown, S. Gordon, 2001; G.D. Brown et al., 2002). С одной стороны, активируется фагоцитарная функция макрофагов, с другой — начинают усиленно синтезироваться и высвобождаться такие вещества, как цитокины (интерлейкины, интерферон), являющиеся сигналом для других клеток иммунной системы, например T- лимфоцитов, фактора роста эпидермальных клеток, фактора ангиогенеза (M. Okazaki et al., 1995; D.L. Williams, 1997).

Часть бета-глюканов с током крови через воротную вену попадают в печень, где захватываются купферовскими клетками, которые в ответ на взаимодействие с полисахаридами выделяют цитокины, активирующие системный иммунитет. В частности, бета-1,3/1,6-глюкан стимулирует продукцию фактора некроза опухоли, который, в свою очередь, активирует моноцитарную систему иммунитета (J. Sandula et al., 1995).

Систематизируем действие бета-глюканов на иммунную систему организма:

- продукция белых кровяных телец в костной ткани (макрофаги, моноциты, нейтрофилы), которые атакуют и поглощают патогены;
- мобилизация иммунных клеток к месту возникновения проблемы — повышение фагоцитарной (клеточной активности) способности поглощать и уничтожать чужеродные патогены;
- передача информации о наличии «чужеродного агента» другим клеткам иммунной системы, таким как макрофаги, нейтрофилы и НК-клетки;
- презентация антигена T-клеткам иммунной системы, которые адаптируются и учат защищать организм перед специфической угрозой;
- трансформация В-клеток в большие плазматические клетки, которые выполняют роль «мини-заводов»,

производящих противодействующие вещества, которые, в свою очередь, связывают «чужую» клетку, идентифицируют ее наличие и эту информацию передают макрофагам и другим иммунным клеткам, которые эту чужеродную клетку уничтожают.

Таким образом, бета-глобулины активируют как местный иммунитет, обеспечивая защиту организма от вторжений антигенов, так и системный иммунитет, что приводит к уничтожению уже проникшего внутрь организма чужеродного генетического материала и восстановлению иммунного гомеостаза. При этом следует подчеркнуть отличительную особенность иммуномодулирующего действия бета-1,3/1,6-глобулина, которая состоит в адекватном повышении активности иммунной системы без ее чрезмерной стимуляции, что нередко служит причиной возникновения аутоиммунных заболеваний.

В исследовании M. Doll et al. (2005) продемонстрирована хорошая переносимость препаратов бета-глобулина при пероральном применении, что сопровождалось выраженным повышением концентрации иммуноглобулина А. Здоровые добровольцы были разделены на три группы, ежедневно получавшие растворы бета-глобулина в трех различных концентрациях (100, 200 и 400 мг) в течение 4 дней в виде полосканий полости рта, которые затем предлагалось проглатывать. По завершении эксперимента показано значительное повышение концентрации иммуноглобулина А (от  $65,8 \pm 29,4$  до  $105,4 \pm 73,9$  мг/мл) в слюне пациентов в группе с наибольшей концентрацией бета-глобулина в растворе (400 мг/сут). Растворы бета-глобулина хорошо переносились всеми участниками исследования, побочных эффектов не выявлено.

Выраженная иммуномодулирующая активность бета-1,3/1,6-глобулина показана в клиническом исследовании возможности предупреждения инфекционных заболеваний, сепсиса и пневмонии у больных с тяжелыми множественными травмами. Участники клинического исследования бета-глобулина были распределены на две группы: контрольная (n=20) и основная (n=21). В результате исследования показано существенное уменьшение количества инфицирования больных (с 65% до 14,4%), а также смертности от инфекций (с 30% до 4,8% в контрольной и основной группах соответственно). Общая смертность снизилась с 42,1% до 23,5% в контрольной и основной группах соответственно (G. Lehne et al., 2006).

Помимо выраженного иммуномодулирующего действия, в плане как специфического, так и неспецифического иммунитета, бета-глобулины обладают антиоксидантными свойствами, что нашло подтверждение в экспериментальных условиях относительно уменьшения ишемических и, что особенно важно, реперфузионных повреждений. Кроме того, следует отметить наличие у анализируемого класса полисахаридов противоопухолевой (профилактика возникновения и диссеминации опухолей), противовоспалительной и противоаллергической активностей (de Felipe Junior J. et al., 1993; T.J. Babineau et al., 1994; D.A. Meira et al., 1996). Из местных эффектов бета-глобулинов особого внимания заслуживает их способность стимулировать процессы регенерации путем активации кератиноцитов и фибробластов (A. Sugiyama et al., 2010; Y.I. Woo et al., 2010).

Анализ и обобщение фармакодинамических эффектов бета-глобулинов, выявленных в экспериментальных и клинических условиях, позволяют рекомендовать их к использованию в качестве средств профилактики и лечения рекуррентных бактериальных, вирусных, грибковых, паразитарных инфекций в условиях первичных и вторич-

ных иммунодефицитов различной этиологии, а также при аллергических заболеваниях (аллергический ринит, бронхиальная астма, атопическая экзема).

Таким образом, в настоящее время показано, что бета-1,3/1,6-глобулины являются многовекторными модуляторами биологической реактивности организма со значительным иммуномодулирующим потенциалом, позволяющим использовать препараты на основе этого полисахарида для лечения и профилактики многих заболеваний и патологических состояний.

#### **Действие бета-глобулина на организм:**

- модулирует функции иммунной системы: помогает снижать риск инфекционных заболеваний (бактериального, вирусного, грибкового или паразитарного происхождения), «сотрудничает» со множеством лекарств при лечении инфекций и заболеваний;
  - антиоксидант — стимулирует иммунные клетки связывать кислородные радикалы, действие которых в организме человека может привести к онкологическим и иным заболеваниям;
  - защита от последствий стресса (психологического или физического характера) — устойчивость организма человека в период интенсивного или постоянного стресса (менеджеры, военные, спортсмены, работающие в опасных условиях и т.п.) может быть значительно снижена, возникает большая вероятность того, что организм не сможет защитить себя от вредных факторов окружающей среды. Поддержка иммунной системы помогает избежать инфекционных заболеваний, а также скрытого и длительно продолжающегося развития иных, часто серьезных, заболеваний;
  - противоопухолевое действие — прием бета-глобулина помогает избежать онкологических заболеваний, замедлить рост опухолей или уменьшить их объем, поддержать организм во время лечения онкологических заболеваний (лучшее заживление ран после хирургической операции, более слабые негативные последствия химиотерапии, более быстрое и качественное лечение);
  - радиопротективные действия — помогает уменьшить повреждения кожи, тканей и организма в целом при воздействии на организм различных видов облучения, оберегает от воздействия инфекций, возникающих вследствие облучения. Это позволяет использовать бета-глобулин в качестве защитного средства для пилотов и членов команды авиационных компаний, для людей, живущих или работающих в местах с повышенной радиацией (например, рентген, маммография, атомные электростанции и другие), а также для пациентов отделений радиотерапии;
  - поддержка при хронических инфекционных заболеваниях — бета-глобулин помогает в лечении хронических, повторяющихся инфекционных заболеваний, включая гинекологические, и предотвратить их рецидив;
  - улучшение состояния крови — снижает уровень LDL холестерина и триглицеридов, что уменьшает риск высокого кровяного давления и сердечно-сосудистых заболеваний;
  - позитивно влияет на уровень сахара в крови — использование бета-глобулина помогает снизить сахар в крови до нормального уровня на период от 4 до 24 часов и выравнивает гликемическую кривую.
- В Украине широко используется высокотехнологичный продукт натурального происхождения Имуниск,

содержащий Imunoglukan PH4 (бета-1,3/1,6-глюкан из экстракта *Pleurotus ostreatus*) и витамин С. Imunoglukan PH4 представляет собой комплекс биологически активных полисахаридов, произведенных по запатентованной технологии. Действие Имуникса направлено на стимулирование ослабленного иммунитета (инфекционные процессы) и на контроль слишком острой реакции иммунной системы (воспалительные, аллергические реакции). Имуникс является первой линией защиты при простуде и гриппе: Imunoglukan PH4 связывается с рецепторами на иммунных клетках тонкого кишечника и активирует вспыхну иммунной реакции. Эффективность и безопас-

ность Имуникса доказаны многочисленными клиническими исследованиями [10,16,17]. Имуникс выпускается в таблетках (Имуникс 100 и Имуникс 500) и в виде сиропа для детей Имуникс КИДС. Имуникс КИДС особенно зарекомендовал себя как эффективное профилактическое средство в сезон простудных заболеваний. Сироп принимают один раз в день, утром. Такой же режим приема для Имуникс 500 с высоким содержанием Imunoglukan и двойной суточной дозой витамина С. Прием Имуникса 500 в первый день заболевания ОРВИ приводит к значительному улучшению состояния пациентов, а также к сокращению длительности заболевания почти в два раза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иммунотропные свойства 1,3/1,6-β-D-глюканов / Беседнова Н. Н., Иванушко Л. А., Звягинцева Т. Н. [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — № 2. — С. 37—44.
2. Хайтов Р. М. Экологическая иммунология / Р. М. Хайтов, Б. В. Пинегин, Х. И. Истамов. — М., 1995. — С. 92—93.
3. Analysis of the sugar specificity and molecular location of the beta-glucan-binding lectin site of complement receptor type 3 (CD11b/CD18) / Thornton B. P., Vetricka V., Pitman M. [et al.] // J. Immunol. — 1996. — Vol. 156 (3). — P. 1235—1246.
4. Bohn J. A. (1->3)-β-D-Glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships / J. A. Bohn, J. N. BeMille // Carbohydrate Polymers. — 1995. — Vol. 28 (1). — P. 3—14.
5. Brown G. D. Immune recognition. A new receptor for beta-glucans / G. D. Brown, S. Gordon // Nature. — 2001. — Vol. 413 (6851). — P. 36—37.
6. Dectin-1 is a major beta-glucan receptor on macrophages / Brown G. D., Taylor P. R., Reid D. M. [et al.] // J. Exp. Med. — 2002. — Vol. 196 (3). — P. 407—412.
7. Doll M. Anwendungsbeobachtung: Immunmodulierende Wirkung von (1,3),(1,6)-β-D-Glucan-Gezeigt an der Neopterin- und b-Defensin-Synthese / M. Doll, R. Hauss, R. Spermezan // Naturheilpraxis. — 2005. — Vol. 5. — P. 676—681.
8. Infection prevention in patients with severe multiple trauma with the immunomodulator beta 1—3 polyglucose (glucan) / de Felipe Junior J., da Rocha e Silva Junior M., Maciel F. M. [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet. — 1993. — Vol. 177 (4). — P. 383—388.
9. Jesenak M., Hrubisko M. [et al.] // Czech.—Slov. Pediat. — 2010. — Vol. 65 (11). — P. 639—647.
10. Jesenak M., Majtan J. [et al.] // Int. immunopharmacol. — 2013. — Vol. 15 (2). — P. 395—399.
11. Molecular mechanism of tumor necrosis factor-alpha production in 1->3-beta-glucan (zymosan)-activated macrophages / Young S. H., Ye J., Frazer D. G. [et al.] // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276 (23). — P. 20781—20787.
12. Oral administration of a new soluble branched beta-1,3-D-glucan is well tolerated and can lead to increased salivary concentrations of immunoglobulin A in healthy volunteers / Lehne G., Haneberg B., Gaustad P. [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 2006. — Vol. 143 (1). — P. 65—69.
13. Oral administration of paramylon, a beta—1,3-D-glucan isolated from *Euglena gracilis* Z inhibits development of atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice / Sugiyama A., Hata S., Suzuki K. [et al.] // J. Vet. Med. Sci. — 2010. — Vol. 72 (6). — P. 755—763.
14. Randomized phase I/II trial of a macrophage-specific immunomodulator (PGG-glucan) in high-risk surgical patients / Babineau T. J., Marcello P., Swails W. [et al.] // Ann. Surg. — 1994. — Vol. 220 (5). — P. 601—609.
15. Sandula J. Mitogenic activity of particulate yeast beta—(1->3)-D-glucan and its water-soluble derivatives / J. Sandula, E. Machova, V. Hribalova // Int. J. Biol. Macromol. — 1995. — Vol. 17 (6). — P. 323—326.
16. Sapena Grau, Pico Sirvent [et al.] Poster presented at XVIII National Pharmaceutical Congress in Santader, Spain, 2012.
17. Seijelid R. Glycan stimulation of macrophages in vitro / Seijelid R., Bogwald J., Lundwall A. // Exp. Cell. Res. — 1981. — Vol. 131 (1). — P. 121—129.
18. Structure-activity relationship of (1->3)-beta-D-glucans in the induction of cytokine production from macrophages, in vitro / Okazaki M., Adachi Y., Ohno N., Yadomae T. // Biol. Pharm. Bull. — 1995. — Vol. 18 (10). — P. 1320—1327.
19. The biological activities of (1,3)-(1,6)-beta-d-glucan and porous electrospun PLGA membranes containing beta-glucan in human dermal fibroblasts and adipose tissue-derived stem cells / Woo Y. I., Park B. J., Kim H. L. [et al.] // Biomed. Mater. — 2010. — Vol. 5 (4). — P. 044109.
20. The use of glucan as immunostimulant in the treatment of paracoccidiodomycosis / Meira D. A., Pereira P. C., Marcondes-Machado J. [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 1996. — Vol. 55 (5). — P. 496—503.
21. Williams D. L. Overview of (1->3)-beta-D-glucan immunobiology / D. L. Williams // Mediators Inflamm. — 1997. — Vol. 6 (4). — P. 247—250.

### Застосування бета-глюкану у якості імуномодуючої терапії у пацієнтів, що часто і тривало хворіють

**Т.Ю. Химич**

Харківський національний медичний університет, Україна

**Резюме.** Бета-глюкани є багатовекторними модуляторами біологічної реактивності організму зі значним імуномодуючим потенціалом. Результати досліджень фармакодинамічних ефектів бета-глюканів дозволяють рекомендувати їх застосування у якості засобів профілактики та лікування рекурентних бактеріальних, вірусних, грибкових, паразитарних інфекцій в умовах первинних і вторинних імунодефіцитів різної етіології, а також при алергічних захворюваннях.

**Ключові слова:** імунодефіцит, імуномодуляція, бета-глюкан.

### The use of beta-glucan as an immunomodulatory therapy in frequently and chronically ill patients.

**Т.У. Himich**

Kharkov National Medical University, Ukraine

**Summary:** the beta-glucans are the multiple-vector modulators of the organism biological reactivity with a significant immunomodulatory potential. The researching results recommend their using as a prevention and treatment of the recurrent bacterial, viral, fungal, parasitic infections in terms of primary and secondary immunodeficiency of various etiologies and in allergic diseases.

**Key words:** immunodeficiency, immunomodulatory, beta-glucan.

### Сведения об авторах:

**Химич Т.Ю.** — Харьковский национальный медицинский университет. Адрес: г. Харьков, пр. Ленина, 4.

Статья поступила в редакцию 09.09.2014 г.

Міністерство охорони здоров'я України

## Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із функціональними гастроінтестинальними розладами

Наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013

Київ – 2013

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України  
Від 29.01.2013 р. №59

### Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

**ГРВІ** – гостра респіраторна вірусна інфекція  
**МКХ-10** – міжнародна статистична класифікація хвороб проблем охорони здоров'я 10-го перегляду  
**МОЗ** – Міністерство охорони здоров'я України  
**ОРС** – оральна регідраційна суміш  
**СПБ** – синдром циклічної блювоти  
**ФГР** – функціональні гастроінтестинальні розлади  
**ФЗ** – функціональний закріп  
**ШКТ** – шлунково-кишковий

### А. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

**А. 1** **Діагноз:** Функціональні гастроінтестинальні розлади

**А. 2** **Шифр згідно МКХ-10:**

- R92.1; F98.2 – Синдром румінації
- R14; F45.3 – Аерофагія
- R11 – Синдром циклічної блювоти
- K59.0 – Кишкові кольки
- K59.0 – Функціональний закріп
- K59.1 – Функціональна діарея

**А. 3** Потенційні користувачі: дитячі гастроентерологи, лікарі-педіатри, лікарі загальної практики-сімейної медицини, організатори охорони здоров'я

**А. 4** Мета протоколу: стандартизувати медичну допомогу дітям із функціональними гастроінтестинальними розладами.

**А. 5** Дата складання – 2012 р.

**А. 6** Дата планового перегляду протоколу – 2017 р

### Б. 1 ЕПІДЕМІОЛОГІЯ:

Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГР) – різноманітна комбінація гастроінтестинальних симптомів без структурних або біохімічних порушень (D.A. Drossman, 1994).

Класифікація.

Відповідно до прийнятої класифікації та нових критеріїв діагностики ФГР у дітей (Римські критерії діагностики III) (табл. 1) ФГР у дітей було розподілено на дві групи: G і H. До групи G було включено ФГР, що спостерігаються у новонароджених і дітей раннього віку, а до групи H – ФГР, що зустрічаються в дітей і підлітків.

### Б. 2 ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

#### Таблиця 1

Класифікація функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей

#### Г. Дитячі функціональні гастроінтестинальні розлади: Новонароджені/Діти раннього віку

G1. Регургітація в немовлят (Infant Regurgitation або дитяча регургітація)

G2. Синдром румінації в немовлят (Infant Rumination Syndrome)

G3. Синдром циклічної блювоти (Cyclic Vomiting Syndrome)

G4. Кольки в немовлят (або малокові кольки – Infant Colic)

G5. Функціональна діарея (Functional Diarrhea)

G6. Диспезія в немовлят (дитяча диспезія – Infant Dyschezia)

G7. Функціональний закріп (Functional Constipation)

#### Н. Дитячі функціональні гастроінтестинальні розлади: Діти/Підлітки

##### **H1. Блювота й аерофагія (Vomiting and Aerophagia)**

H1a. Синдром румінації в підлітків (Adolescent Rumination Syndrome)

H1b. Синдром циклічної блювоти (Cyclic Vomiting Syndrome)

H1c. Аерофагія (Aerophagia)

##### **H2. Абдомінальний біль, пов'язаний з функціональними гастродуоденальними розладами (Abdominal Pain-related FGIDs)**

H2a. Функціональна диспепсія (Functional Dyspepsia)

H2b. Синдром подразненого кишечника (Irritable Bowel Syndrome)

H2c. Абдомінальна мігрень (Abdominal Migraine)

H2d. Дитячий функціональний абдомінальний біль (Childhood Functional Abdominal Pain)

H2d1. Синдром дитячого функціонального абдомінального болю (Childhood Functional Abdominal Pain Syndrome)

##### **H3. Закріп і нетримання калу (Constipation and Incontinence)**

H3a. Функціональний закріп (Functional Constipation)

H3b. Нетримання калу (Non-Retentive Fecal Incontinence)



**РУМІНАЦІЯ** — це постійна регургітація недавно з'їденої їжі, яку дитина знову пережовує й повторно ковтає, але при цьому відсутні ознаки якогось-небудь явного органічного захворювання. Розрізняють синдром румінації у немовлят і підлітків.

Синдром румінації у немовлят характеризується періодичними приступами скорочень м'язів черевного пресу, діафрагми та язика, що призводять до закиду шлункового вмісту в ротову порожнину, де він знову пережовується й проковтується. Найчастіше захворювання починається у віці 3–8 місяців.

Синдром румінації у дітей і підлітків зустрічається частіше у дівчат (68%) й у половини хворих потребує госпіталізації. У дітей старшого віку румінація, звичайно, виникає через 15–20 хв. після їди й триває протягом 40–60 хв., зазвичай, доти, поки вміст шлунка не стає кислим у результаті впливу соляної кислоти.

В анамнезі у хворих вдається виявити стресорні фактори, що сприяють виникненню румінації, різні хірургічні операції, психічні розлади, а також анорексію чи булімію.

Досить часто у дітей і підлітків із синдромом румінації відмічається зниження маси тіла (у середньому на 7 кг), біль у животі, запори, нудота і діарея. При цьому нічні епізоди румінації зустрічаються дуже рідко. Нерідко у дітей із румінацією виявляються психічні розлади у вигляді депресії, занепокоєння, нав'язливої поведінки, які характерні для третини хворих.

**АЕРОФАГІЯ** — відчуття розпирання в епігастрії, що виникає внаслідок надмірного заковтування повітря й зменшується після відрижки повітрям. Як відомо, заковтування повітря є несвідомим фізіологічним актом, але при аерофагії відбувається надмірне заковтування повітря, причому не обов'язково пов'язане із прийомом їжі.

**СИНДРОМ ЦИКЛІЧНОЇ БЛЮВОТИ (СЦБ)** — захворювання переважно дитячого віку, яке проявляється стереотипними повторними епізодами блювоти, що змінюються періодами повного благополуччя.

У клінічній картині синдрому циклічної блювоти розрізняють чотири періоди.

**КИШКОВІ КОЛКИ** — це раптові та виражені напади плачу і неспокою немовлят протягом 3 і більше годин протягом доби не менше 3 днів на тиждень тривалістю хоча б один тиждень.

**ФУНКЦІОНАЛЬНА ДІАРЕЯ** — це безболісна дефекація 3 і більше разів на добу більшою кількістю неоформлених випорожнень, що тривають 4 і більше тижнів із дебютом у періоді новонародженості або в дошкільні роки. При цьому відсутнє відставання росту, якщо раціон досить калорійний.

За наявними даними в 60–80% випадків в основі персистуючої діареї у дітей лежать функціональні розлади. Частіше функціональна діарея є клінічним варіантом синдрому подразненого кишечника, але якщо інші діагностичні критерії відсутні, то персистуюча функціональна діарея розглядається як самостійне захворювання (приблизно в 20% випадків).

**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ЗАКРЕП** — порушення функції кишечника, що проявляється збільшенням інтервалів між дефекаціями (порівняно з індивідуальною нормою) або систематичним недостатнім спорожнюванням кишечника.

Функціональний закреп (ФЗ) є однією найбільш частих патологій шлунково-кишкового тракту у дітей. Звертання до педіатра з приводу ФЗ становлять 3% від всіх візитів та близько 30% — до дитячого гастроентеролога.

## Б. 2 ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
<b>СИНДРОМ РУМІНАЦІЇ</b>		
Немовлята з підозрою на синдром румінації повинні бути обстежені	Підтверджується даними клінічної практики [Rome III: The functional Gastrointestinal Disorders, 2006] (Рівень доказовості D)	Діагностичні дослідження: діагноз установлюють на підставі Римських критеріїв III. Синдром румінації у немовлят діагностують за наявності повторюваних протягом не менше 3 місяців періодичних приступів скорочень м'язів черевного пресу, діафрагми та язика, що призводять до закиду шлункового вмісту в ротову порожнину, де він знову пережовується й проковтується. Характерними є початок у віці 3–8 місяців й відсутність ефекту від зміни характеру харчування, вигодовування через соску або гастростому. Ознаки дискомфорту відсутні.
Діти з встановленим синдромом румінації потребують лікування	Діти з встановленим синдромом румінації потребують лікування	<p><b>Основні принципи лікування.</b> Необхідно допомогти матері змінити свої почуття до себе і своєї дитини. Це може бути досягнуто шляхом підвищення відповідальності за фізичні та емоційні потреби дитини. Рекомендується постійне позиційне лікування: дитину варто укладати з піднятим головним кінцем на 50° (у положенні на спині або на боці) або на 30° (у положенні на животі) [D].</p> <p><b>Дієтотерапія.</b> Рекомендується змінити склад та характер харчування дитини, більш повільно її вживати, а також обмежити вживання рідини під час їжі [D].</p> <p><b>Психотерапія.</b> Широко використовується для лікування румінації. Зокрема, рекомендується використовувати сімейну та поведінкову психотерапію. Так, за відсутності зниження маси тіла у 85% хворих вдається досягти покращення стану за допомогою поведінкової терапії [C]. У дітей старшого віку та підлітків методом вибору лікування румінації є раціональна (пояснююча) психотерапія, яка ставить своєю метою перебудову відношення особи до свого розладу й оточуючого середовища, що досягається прийомом переконання, перевиховання та відволікання. Також сприятливу дію має лікування по типу зворотного зв'язку, яке направлено на зниження підвищеного внутрішньочеревного тиску, що завжди передують епізодам регургітації. Особливо необхідно підкреслити, що аверсивна терапія, яка стимулює відразу за рахунок вживання в їжу речовин, які при регургітації призводять до значних неприємних відчуттів, не повинна використовуватися у хворих з румінацією [D].</p> <p><b>Фармакотерапія.</b> Обґрунтоване, доказове та ефективне лікування за допомогою лікарських засобів відсутнє. Можна використовувати прокінетики [D] та антисекреторні препарати (блокатори H<sub>2</sub> гістамінових рецепторів, інгібітори протонної помпи) [D]. Трициклічні антидепресанти використовують обережно, оскільки їх терапевтична ефективність обмежена [D].</p>

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
<b>АЕРОФАГІЯ</b>		
Діти з підозрою на аерофагію повинні бути обстежені	Світовий досвід лікування дітей свідчить, що рання діагностика зменшує ризик розвитку ускладнень [Rome III: The functional Gastrointestinal Disorders, 2006] (Рівень доказовості D)	<b>Діагностичні дослідження:</b> Для діагностики аерофагії рекомендується проводити рентгенологічне дослідження, при якому виявляється високе стояння купола діафрагми й великий газовий міхур у шлунку. Обов'язково проводиться фіброскопічне дослідження гастроуденоскопія. Діагноз аерофагії здебільшого ґрунтується на даних анамнезу й факті об'єктивної верифікації надмірного заковтування повітря. У типових випадках ніякого обстеження не потрібно. Однак необхідно виключити психічне захворювання, особливо депресивний синдром. Діагностичні критерії аерофагії наведено в додатку 3. Як мінімум протягом 8 тижнів до встановлення діагнозу відзначаються, принаймні, один раз на тиждень дві з таких ознак, як: 1) об'єктивно верифіковане заковтування повітря, 2) здуття живота через скупчення повітря в кишечнику, 3) повторювана відрижка й/або підвищене виділення газів із кишечника.
Діти з встановленим синдромом аерофагії потребують лікування	Підтверджується даними клінічної практики [Rome III: The functional Gastrointestinal Disorders, 2006] (Рівень доказовості D)	<b>Основні принципи лікування.</b> При аерофагії лікувальні заходи звичайно починають із інформаційного впливу на хворого: заспокоїливі бесіди та роз'яснення суті захворювання, елементи психоаналізу, методики зняття напруги і зворотного зв'язку. <b>Дієтоterapia.</b> Необхідно внести корективи у техніку годування (допомога дитині в правильному захопленні соска, контроль діаметра отвору у пляшечці та ін.). Важливе позиційне лікування — годування дитини у вертикальному або напіввертикальному положенні, протягом 10–15 хв. після годування забезпечити відрижку повітря, що накопичилося в шлунку. Досить корисними можуть виявитися дієтичні рекомендації (відмова від льодяників, жувальної гумки і газованих напоїв, повільний прийом їжі маленькими ковтками). <b>Фармакотерапія.</b> При неефективності психо- та дієтоterapia використовуються (за призначенням психоневролога): — анксиолітики (транквілізатори); — антиеметіки з легким нейролептичним ефектом (етаперазин, тіетилперазин); — протисудомні препарати, зокрема, клоназепам [B].
<b>СИНДРОМ ЦИКЛІЧНОЇ БЛЮВОТИ</b>		
Діти з підозрою на синдромом циклічної блювоти повинні бути обстежені	Світовий досвід лікування дітей свідчить, що рання діагностика зменшує ризик розвитку ускладнень (Рівень доказовості D)	<b>Діагностичні дослідження:</b> Діагноз встановлюють за наявності всіх ознак, зазначених нижче: 1. Два або більше періодів інтенсивної нудоти й стійкої блювоти або тривалої блювоти протягом декількох годин чи днів. 2. Повернення до звичайного стану здоров'я протягом декількох тижнів або місяців.
Діти з встановленим синдромом циклічної блювоти потребують лікування	Підтверджується даними клінічної практики [Rome III: The functional Gastrointestinal Disorders, 2006] (Рівень доказовості D)	<b>Основні принципи лікування.</b> Насамперед, пам'ятати, що хворі потребують турботливого і дбайливого відношення, тому що вони постійно побоюються виявитися безпомічними і нещасливими унаслідок виснажливих приступів. Негативні емоційні реакції, перегляд певних телевізійних передач, харчові продукти і багато інших факторів здатні спровокувати приступ. На жаль, недостатнє знання механізмів розвитку захворювання призводить до того, що лікування СЦБ є багато в чому емпіричним. Однак, ведення хворого повинне бути максимально індивідуалізовано і відповідним чином адаптовано залежно від особливостей перебування захворювання в даного пацієнта. Стратегія медикаментозного лікування ґрунтується на тому, що лікування, яке застосовується, залежить від періоду захворювання. Для кожного періоду є своя мета і варіанти лікування, що дозволяють досягти мети лікування.
СЦБ необхідно відрізнити від вторинного синдрому ацетонемічної блювоти у дітей	Підтверджується даними клінічної практики (Рівень доказовості D)	<b>Вторинний синдром ацетонемічної блювоти</b> у дітей виникає при: інфекційному токсикозі; ГРВІ з гіпертермічним синдромом, патології шлунково-кишкового каналу, що супроводжується ознаками інтоксикації, холестази; токсичному ураженні печінки; при порушенні кишкової мікрофлори. Причиною вторинного синдрому ацетонемічної блювоти дітей може бути також голодування, декомпенсований цукровий діабет, тиреотоксикоз та інші стани. Клінічна картина залежить, в першу чергу, від основного захворювання, на яке нашаровується блювота з кетонемією.
Діти з вторинним синдромом ацетонемічної блювоти потребують лікування	Підтверджується даними клінічної практики (Рівень доказовості C)	<b>Основні принципи лікування.</b> При вторинному синдромі ацетонемічної блювоти дітей харчування дітей повинно бути дуже обережним. Треба їсти малими порціями, переважно: чай з сухариками, картопляне пюре, холодний нежирний кефір. Популярна дієта «BRAT» ( <i>Bananas</i> — банани, <i>Rice</i> — рис, <i>Applesauce</i> — пюре з печеного яблука, <i>Toast</i> — підсушений хліб) або <i>BRATT</i> (плюс Tea — чай), або <i>BRATTY</i> (плюс Yogurt — йогурт), яку треба призначати залежно від стану дитини та віку [C]. Дуже важливим є своєчасна оральна регідратаційна терапія, яку треба починати відразу на амбулаторному етапі лікування, ще до розвитку блювоти (при наявності у хворої дитини в'ялості, нудоти, зниження апетиту) [C]. Регідратаційна терапія починається обережно. Кожні 10–15 хвилин малими порціями (10–15 мл) поїти дитину ОРС [A]. Доцільно комбінувати регідратаційну терапію ОРС із негазованою лужною мінеральною водою, холодним чаєм з лимоном, узваром. При неважкому зневодненні приблизний об'єм розчинів для оральної регідратації (мл), який необхідно дати дитині в перші чотири години, можна розрахувати за формулою: маса тіла дитини помножена на 40. Добовий об'єм розчинів для оральної регідратації (мл) повинен складати залежно від віку дитини — 100–130 мл /кг маси тіла. Доля ОРС у добовому об'ємі повинна складати від 50% до 70% [C]. При помірному зневодненні приблизний об'єм розчинів для оральної регідратації (мл), який необхідно дати дитині в перші чотири години, можна розрахувати за формулою: маса тіла дитини помножена на 75. Добовий об'єм розчинів для регідратаційної терапії повинен складати (залежно від віку дитини) — 150–200 мл /кг маси тіла. При необхідності, в таких випадках можлива комбінація як оральної, так і інфузійної терапії. При тяжкому перебігу вторинного синдрому ацетонемічної блювоти тактика лікування наближується до надання допомоги при синдромі циклічної блювоти (CVS) із широким використанням інфузійної терапії. Дітям до 12 місяців — внутрішньовенне введення до 20–30 мл/кг ваги розчину Рінгера — лактату протягом першого часу невідкладної допомоги, далі — ще до 70 мл/кг протягом 5 годин. Дітям від 12 місяців до 5 років внутрішньовенне введення до 20–30 мл/кг ваги розчину Рінгера — лактату протягом перших 30 хвилин невідкладної допомоги, далі — ще до 70 мл/кг протягом 2,5 годин [C]. Окрім оральної регідратаційної терапії, всім хворим важливо призначати ентеросорбенти 4-го покоління (діоксин кремнію), який покращує детоксикаційний ефект, поліпшує евакуаційну функцію шлунку [C]. При необхідності — очисна клізма (1% гідрокарбонат натрію у дозі 100–150 мл на рік життя). Призначається протиблювотна терапія (ондансетрон) [C].

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
<b>КИШКОВІ КОЛЬКИ</b>		
Діти з підозрою на кишкові кольки не потребують специфічного обстеження	Підтверджується даними клінічної практики (Рівень доказовості D)	Діагностичні дослідження: діагноз кишкової кольки встановлюють на підставі критеріїв Римського консенсусу III.
Діти з встановленим синдромом кишкових колік потребують лікування	Підтверджується даними клінічної практики [Rome III: The functional Gastrointestinal Disorders, 2006] (Рівень доказовості B)	<p><b>Основні принципи лікування.</b></p> <p>При лікуванні хворих із кишковими кольками необхідно, перш за все, створити заспокоїливу обстановку в сім'ї. Важливо підтримати психоемоційний стан матері, заспокоїти батьків, пояснивши їм, що кишкові кольки зустрічаються у більшості немовлят, не представляють загрози для життя і найближчим часом повинні пройти при правильному догляді і лікуванні [D].</p> <p><b>Дієтотерапія.</b> Матерям немовлят, які знаходяться на природному вигодовуванні, слід нормалізувати раціон їх харчування. Зокрема, необхідна гіпоалергенна дієта, при якій слід виключити з раціону коров'яче молоко [B]. При штучному вигодовуванні немовлятам рекомендуються гіпоалергенні суміші [A]. Необхідно також внести корективи в режим годування дитини: інтервали між годуваннями скоротити, і, відповідно, зменшити об'єм разового годування (особливо при штучному вигодовуванні). Дуже важливим заходом є поступальна терапія. Після годування необхідно потримати дитину в нахиленому положенні (під кутом 45° животиюком вниз) протягом 10–15 хвилин, для відходження повітря, заковтнутого під час годування. Між годуваннями і під час нападу кольок малюка викладають на живіт [D].</p> <p><b>Фармакотерапія.</b> Для корекції функціонального стану кишечника доцільно використовувати фітопрепарати з вітрогінною і м'язово спазмолітичною дією [C]. При розвитку кишкових кольок на фоні дисбіотичних порушень рекомендовано виявлення причини, а в подальшому — застосування пробіотичних препаратів [C]</p> <p>Для лікування кишкових кольок у немовлят рекомендується застосувати дицикломін, який являється антихолінергічним засобом, що блокує переважно М-холінорецептори, розташовані в гладких м'язах, екзокринних залозах і деяких утвореннях ЦНС і статистично значимо знижує частоту виникнення нападів кишкових кольок [A]. На жаль, при застосуванні дицикломіна нерідко спостерігаються досить серйозні побічні ефекти. Так, на фоні застосування діцикломіну можуть спостерігатися дихальні розлади, судоми, непритомний стан, асфіксія, м'язова гіпотонія та кома.</p> <p>При лікуванні кишкових кольок у немовлят можливе застосування ферменту лактази. Початкова доза ферменту лактази — 3000 Од 750 Од (1/4 капсули) на 100 мл молока. При кожному годуванні додавати фермент у невелику кількість зцідженного грудного молока або молочної суміші (10–15 мл), залишити на 5–10 хвилин для ферментації та давати дитині на початку годування, після чого дитину догодовують до необхідного обсягу, розрахованого за віком дитини.</p> <p>З метою лікування дитячих кольок рекомендують використовувати симетикон, який входить до складу різних лікарських препаратів. Препарати симетикону, що володіють вітрогінною дією, знижують поверхневий натяг бульбашок газу в хімусі та в слизі в просвіті кишечника, призводячи до їх розриву або злиття, зменшуючи газоутворення і метеоризм. Гази, що вивільняються при цьому, можуть поглинатися стінками кишечника або виводитися з організму завдяки перистальтиці. Враховуючи механізм дії, ці препарати навряд чи можуть служити засобом профілактики кольок. Необхідно мати на увазі — якщо в генезі кольки провідну роль відіграє метеоризм, то ефект буде суттєвим. Якщо в генезі переважає порушення перистальтики за рахунок незрілості іннервації кишечника, то ефект буде значно меншим [C]. При відсутності позитивного ефекту при кишкових кольках призначаються прокінетики та спазмолітичні препарати, а для зняття гостроти болю на момент кольки застосовують газовідвідну трубку або клізму [D].</p>
<b>ФУНКЦІОНАЛЬНА ДІАРЕЯ</b>		
Діти з підозрою на функціональну діарею повинні бути обстежені	Підтверджується даними клінічної практики [Rome III: The functional Gastrointestinal Disorders, 2006] (Рівень доказовості C)	Діагностичні дослідження: діагноз функціональної діареї встановлюють при наявності у хворого протягом понад 4 тижнів безболісної щоденної повторюваної дефекації 3 і більше разів на добу неоформленими випорожненнями. При цьому необхідно враховувати, що симптоми з'являються між 6-им й 36-им місяцями життя, дефекація з'являється під час неспання й відсутня затримка в розвитку, якщо енергетичні потреби адекватно задовольняються. Симптоми спонтанно зникають у шкільні роки. Діагностичні ознаки функціональної діареї, затверджені в рамках Римського консенсусу III.
Діти з встановленим діагнозом функціональну діареї потребують лікування	Підтверджується даними клінічної практики (Рівень доказовості B)	<p><b>Основні принципи лікування.</b></p> <p>Основними напрямками терапії функціональних порушень органів травлення є лікування причини, що призвело до розвитку функціональних порушень, ліквідація провокуючих факторів, а також лікування супутніх захворювань, що збільшують прояви функціональних порушень.</p> <p>Дуже важливо заспокоїти батьків і не допускати обмеження харчування, тому що може виникнути енергетична недостатність.</p> <p><b>Фармакотерапія.</b> Досить ефективним при функціональній діарей є застосування пробіотиків [B]. Для лікування функціональної діареї рекомендується також застосувати смектит, який завдяки своїм адсорбуючим і мукоцилопротекторним властивостям є досить ефективним лікарським засобом [C] та гідро гель метилкремніевої кислоти.</p>

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ЗАКРЕП		
Діти з підозрою на функціональну закріп повинні бути обстежені	Підтверджується даними клінічної практики (Рівень доказовості В)	<b>Діагностичні дослідження:</b> діагноз ФЗ встановлюють на підставі критеріїв Римського консенсусу III (2006).
Діти з встановленим діагнозом функціонального закріпу потребують лікування	Підтверджується даними клінічної практики [Rome III: The functional Gastrointestinal Disorders, 2006] (Рівень доказовості D)	<p>Основні принципи лікування. Лікування ФЗ залежить від причини, видів порушення моторики товстої кишки та акту дефекації, наявності ускладнень і супутніх захворювань.</p> <p>У профілактиці та лікуванні ФЗ у дітей важливо дотримуватися режиму дня та відпочинку, а також достатньої рухової активності дитини. Рекомендуються плавання, лижні прогулянки, їзда на велосипеді. Призначаються лікувальна фізкультура, масаж, які крім загальнозміцнювальної та оздоровлюючої дії на весь організм дитини, сприяють поліпшенню кровопостачання в органах черевної порожнини та у кишечнику; стимулюють рухову активність кишечника, зміцнюють м'язи черевної стінки, сприятливо діють на нервово-психічну сферу.</p> <p>Дієтотерапія. Важливе значення у лікуванні ФЗ надається дієтичним заходам. Так, дітям першого року життя в раціон варто включити харчові волокна у вигляді висівок, фруктів (фруктове пюре: яблучне, абрикосове, персикове, пюре із чорносливу) та овочів, до складу яких входить целюлоза.</p> <p>При цьому вважають, що адекватна доза харчових волокон визначається як вік (у роках) + 5 (у грамах). При цьому дуже важливо забезпечення достатнього прийому рідини. Для успішної дії харчових волокон необхідний добовий обсяг рідини не менше 1,5 л, у противному випадку — вони виконують функцію сорбентів, тобто поглинають рідину з кишечника і підсилюють запор.</p> <p>Однак, систематичний огляд (2009) не показав істотного впливу на частоту дефекацій у порівнянні із плацебо призначення клітковини.</p> <p>При закріпах призначається стіл №3, фізіологічно повноцінна дієта з підвищеним змістом продуктів, що підсилюють моторну функцію кишечника, хімічно, механічно та термічно подразлива їжа з достатньою кількістю рідини і клітковини.</p> <p>Рекомендується дробне харчування 5–6 разів на день.</p> <p>До продуктів, що підсилюють моторну функцію товстої кишки та сприяють її спорожнюванню, відносяться: чорний хліб, сирі овочі і фрукти, особливо банани, диня, морква; овочі в кулінарній обробці (гарбуз, кабачки, буряк, морква); сухофрукти, особливо чорнослив, курага, інжир; вівсяна крупа; м'ясо з більшою кількістю сполучної тканини (сухожилля, фасції), соління, маринади, соки, газовані мінеральні води, квас, компоти, кисломолочні продукти, варення, мед; рослинні масла.</p> <p>Не рекомендується включати в дієту продукти, що затримують спорожнювання кишечника: бульйони, протерті супи, каші (рисова, манна), киселі, компоти із груш, айви, чорниці, міцний чай, кава, що в'язуть фрукти (груша, айва, гранат).</p> <p>Хворим із закріпами показані мінеральні води. При гіпермоторних закріпах рекомендується прийом слабо мінералізованих, слабо лужних мінеральних вод у теплом вигляді. При гіпомоторних закріпах рекомендують сильно мінералізовану воду у холодному вигляді. Воду приймають із розрахунку 3–5 мг на кг маси тіла на прийом 2–3 рази на день за 40 хвилин до їжі.</p> <p><b>Фармакотерапія.</b> При ФЗ використовують тримебутін, який за допомогою енкефалінергічних механізмів нормалізує моторику шлунково-кишкового тракту. Препарат призначають із розрахунку: дітям від 6 міс. 5 мг/кг на добу в 2–3 прийоми за 30 хв. до їжі.</p> <p>Лише при неефективності зазначених заходів у терапію ФЗ можуть бути включені окремі проносні препарати. Слід зазначити, що у лікування ФЗ у дітей не рекомендується тривале використання проносних препаратів, що підсилюють моторику кишки та гальмують абсорбцію води і солей із кишечника (антраглікозиди, похідні фенолфталеїна, касторове масло, сольові проносні). Тривале застосування цих препаратів приводить до розвитку звикання, необхідності постійного підвищення дози.</p> <p>У комплексі лікування використовують також клізми: очисна, гіпертонічна, сифонна. Склад і тривалість застосування залежать від тривалості затримки випорожнень та виразності симптомів калової інтоксикації.</p>

## В. КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ФГР

### В. 1 РУМІНАЦІЯ

#### В. 1. 1 Римські критерії III діагностики синдрому румінації у немовлят

1. Діагноз встановлюють за наявності ознак протягом, принаймні, 3 місяців: Повторні скорочення м'язів черевного пресу, діафрагми та язика.
2. Регургітація (закид) шлункового вмісту в ротову порожнину, що або відкашлюється, або пережовується й повторно ковтається.
3. Наявність трьох або більше ознак із нижчеперерахованих:
  - Початок у віці 3–8 місяців;
  - Відсутність ефекту від заходів, застосовуваних при гастроєзофагеальній рефлюксії хворобі або антихолінергічних препаратів, зміни характеру харчування, годування через соску або гастростому;
  - Не супроводжується нудотою чи ознаками дискомфорту;
  - Румінація не відбувається протягом сну та коли дитина спілкується з оточуючими.

#### В. 1. 2 Римські критерії III діагностики синдрому румінації у підлітків

Діагноз встановлюють за наявності всіх ознак, зазначених нижче:

1. Повторювана безболісна регургітація їжі в ротову порожнину, пережовування або її вигнання, що:
  - a) починається незабаром після прийому їжі;
  - b) не відбувається під час сну;
  - c) не реагує на стандартне лікування, застосоване при гастроєзофагеальному рефлюксії.
2. Відсутність позивів на блювоту.
3. Відсутність доказів запального, анатомічного, метаболічного або неопластичного процесу, що зміг би пояснити ознаки захворювання

Зазначені ознаки спостерігаються, принаймні, один раз на тиждень протягом, скажімо, 2 місяців до встановлення діагнозу.



## В. 2 АЕРОФАГІЯ

### В. 2. 1 Римські критерії III діагностики аерофагії у дітей

Діагноз встановлюють за наявності, принаймні, двох ознак, зазначених нижче:

1. Заковтування повітря.
2. Здуття живота через скупчення повітря в кишечнику.
3. Повторювана відрижка й/або підвищене виділення газів із кишечника.

Зазначені ознаки спостерігаються, принаймні, один раз на тиждень протягом, принаймні, 2 місяців до встановлення діагнозу.

## В. 3 СИНДРОМ ЦИКЛІЧНОЇ БЛЮВОТИ

### В. 3. 1 Клінічна картина синдрому циклічної блювоти

У клінічній картині синдрому циклічної блювоти розрізняють чотири періоди: міжприступний, продромальний, період приступу і період видужання.

У міжприступному періоді діти почувають себе добре і часто, навіть, не хочуть говорити і, навіть, думати про страждання, які вони виносили у той час, як були хворими.

Продромальний період — це проміжок часу, протягом якого пацієнт починає відчувати наближення епізоду циклічної блювоти, але усе ще може йому запобігти за допомогою прийому медикаментів орально. Цей період закінчується разом із початком блювоти. Продромальний період може тривати від декількох хвилин до декількох годин і, навіть, декількох днів. Однак, нерідко цей період відсутній. Так, симптоми СЦБ виявляються тільки в 25% дітей у продромальному періоді. Разом з тим, завдяки однотипності дебюту захворювання хворі здебільшого відчують приступ, що наближається. Цю особливість СЦБ необхідно використовувати для проведення превентивних заходів.

Приступний період характеризується неприборканими нудотою і блювотою, що спостерігаються в усіх дітей. Блювота може виникати до 6 разів протягом години і може бути як з домішкою жовчі, так і крові. Це унеможливає будь-яке пиття та прийом їжі та медикаментів. Практично у всіх хворих під час приступу виявляються ознаки вегетативних порушень. Летаргія (патологічний стан, що характеризується ослабленням усіх проявів життя) спостерігається в 93% дітей. Діти загальмовані, сонливі, у міру посилення блювоти нарастають явища дегідратації. Причому, летаргія може бути глибокою, і хворі не здатні пересуватися чи говорити, деякі з них можуть здаватися коматозними. Крім того, виявляється блідість шкірних покривів і слинотеча. У багатьох хворих із СЦБ відмічаються неврологічні порушення, що підтримують відношення між мігренню і СЦБ. У 82% пацієнтів в анамнезі мають місце сімейні випадки мігрени. Досить часто під час приступу відмічається головний біль, фотофобія, фонофобія і запаморочення. Дуже часто перебіг приступу супроводжується гастроінтестинальними симптомами, такими, як біль у животі, блювота, анорексія, нудота і діарея.

Звичайно, середня тривалість приступного періоду складає 24–48 год. (мінімально 2 год.), але може тривати протягом 10 днів і більше. Тривалість приступного періоду, як правило, від 3 до 10 днів (у середньому 5 днів). У 50% хворих приступи відмічають кожні 2–4 тижні, епізоди зустрічаються вночі або вранці у 30–60% пацієнтів.

У періоді видужання відмічається підвищення активності дитини, відновлення апетиту, нормалізація кольору шкірних покривів, повертаються позитивні емоції, поступово відновлюється водно-сольовий баланс.

### В. 3. 2 Діагностичні критерії синдрому циклічної блювоти в дітей

Діагноз встановлюють за наявності всіх ознак, зазначених нижче:

1. Два чи більше періодів інтенсивної нудоти й стійкої блювоти або тривалої блювоти протягом декількох годин чи днів.
2. Повернення до звичайного стану здоров'я протягом декількох тижнів або місяців

Якщо у дитини є всі основні симптоми СЦБ, діагноз можна вважати встановленим, але, проте, навіть у цьому разі необхідні додаткові параклінічні дослідження і ретельний диференціальний діагноз. Необхідно підкреслити, що діагноз СЦБ може бути встановлений тільки за умови безумовного виключення іншої патології, що супроводжується блювотою. Для виключення метаболічних і ендокринних захворювань, перебіг яких може супроводжуватися блювотою, необхідно досліджувати рівень електролітів, рН, глюкози, молочної кислоти, аміаку, амінокислот, АКТГ й адіуретичного гормону, а також кетонові тіла, органічні кислоти тощо. Результати цих метаболічних й ендокринних досліджень повинні бути отримані протягом епізоду блювоти. Це може дозволити виявити порушення окислювання жирних кислот або частковий дефіцит орнітин-транскарбамілази.

### В. 3. 3 Терапевтична тактика при синдромі циклічної блювоти в дітей

Період	I	II	III	IV
Симптоми	Відсутні	Продрома	Приступ	Видужання
Мета терапії	Запобігання приступу	Аборткування приступу	Термінація приступу (якщо не вдало) седация до закінчення приступу	Відновлення харчування без рецидиву
Терапія	Усунення тригерів. Профілактика мігрени (ципрогептадин, амітриптілін, пропранолол)	Лоразепам та/або ондансетрон (peros чи сублінгвально). Сон. Анальгезія (при абдомінальному у болю). Триптан (при головному болю)	Внутрішньовенне поповнення рідини в поєднанні з H <sub>2</sub> -блокаторами. Для термінації приступу внутрішньо лоразепам або ондансетрон. Для седации хлорпромазин (по 0,5–1,0 мг/кг) і дифенілгідррамін (по 0,5–1,0 мг/кг) разом. Повторювати кожні 3–4 год. при нудоті в стані неспання.	Розширення дієти, якщо вона переноситься

## В. 4 СИНДРОМ АЦЕТОНЕМІЧНОЇ БЛЮВОТИ

### В. 4. 1 Патогенетичні ланки та діагностичні критерії синдрому ацетонемічної блювоти

Синдром ацетонемічної блювоти у дітей — це сукупність симптомів, які зумовлені підвищенням в крові кетонових (ацетонівих) тіл. Кетонові тіла (ацетон, ацетоцетова кислота, бета — оксимасляна кислота) — це проміжні продукти вуглеводного та жиrowого обміну, що виникають переважно у печінці при неповному окисленні жирних кислот. Метаболічною основою розвитку кетоацидозу є посилений ліполіз, що призводить до надходженню в печінку великої кількості жирних

кислот. Обмежені можливості утилізації продуктів ліполізу призводять до надмірного утворення кетонових тіл — ацетону, ацетооцтовою і  $\beta$ -оксимасляної кислот, які подразнюють слизову оболонку харчового каналу, що обумовлює біль в животі і блювоту. Кетонові тіла також сприяють розвитку метаболічного ацидозу, що призводить до порушення гемодинаміки (периферичний вазоспазм), виникненню відносної гіповолемії, яка надалі посилюється блювотою, наркоподібному впливу на центральну нервову систему. Кетонові тіла провокують компенсаторну гіпервентиляцію (гіперкапнію), з'являється запах ацетону при диханні, виявляються кетонові тіла в сечі.

Головною особливістю синдрому ацетонемічної блювоти дітей є висока лабільність метаболічних і водно-електролітних змін, які взаємопов'язані з кетоацидозом. Синдром ацетонемічної блювоти має тісний взаємозв'язок із фоновими станами і вегетативними синдромами.

Для клінічних проявів, крім проявів основного захворювання, типова нудота і блювоти (різної інтенсивності), поява «фруктового» запаху з рота, суха шкіра, наявність червоного рум'янцю на щоках, прояви ексікозу. У важких та дуже важких випадках — приєднання загальмованості, порушення кровообігу, олігурія, кома.

**Критерії діагностики.** Діагноз встановлюють за наявності ознак, зазначених нижче:

1. Діагностика основного захворювання, яке викликало виникнення вторинного синдрому ацетонемічної блювоти (відповідно протокольним вимогам).

2. Два або більше періодів нудоти (від помірної до інтенсивної) та блювоти (від помірної до стійкої) або тривалої блювоти протягом декількох годин чи днів.

3. Ліквідація вторинного синдрому ацетонемічної блювоти на фоні лікування основного захворювання.

Для діагностики вторинного синдрому ацетонемічної блювоти необхідно досліджувати у крові: рівень електролітів, гематокриту, рН, глюкози, показники транспорту солей. При необхідності досліджують: глікемічний профіль, еластазу калу, рівень аміаку, амінокислот, АКТГ, адіуретичного гормону, а також кетонові тіла тощо. Крім того, потрібно вивчати інші показники, які є типовими для основного захворювання. Необхідно проводити експрес-діагностику на наявність ацетону сечі, в тому числі і в амбулаторних умовах за допомогою спеціальних тестових смужок.

#### **В. 4. 2 Профілактика рецидивів синдрому ацетонемічної блювоти дітей**

Режимні моменти: прогулянки на свіжому повітрі, рухливі ігри, заняття фізкультурою, водні процедури, сон протягом 8–10 годин, а дітям дошкільного віку — і денний сон, профілактика інфекційних захворювань [С].

Дієтичні рекомендації: виключити з харчування м'ясо молодих тварин, жирні сорти м'яса, субпродукти, шоколад, щавель, ревінь, цвітну капусту, помідори, апельсини, напої, до яких входить кофеїн, та газовану воду.

Дієтичні переваги: рослинно — молочна дієта, каші, свіжі овочі та фрукти (крім не рекомендованих), нежирна риба, сир [С].

При необхідності призначати препарати, що зменшують ризик проявів мігрені у дітей — ципрогептадин ацефіллінат [А]. Рекомендовані фітоседативні препарати.

За строгими показниками призначати препарати, що нормалізують рівень сечової кислоти, анксиолітики, ферментативні препарати.

Санаторно-курортне лікування рекомендується проводити через 3–6 місяців після виникнення синдрому ацетонемічної блювоти. Рекомендовано бальнеогрязьові курорти (Трускавець, Моршин, Закарпатська група курортів та інші).

### **В. 5 КИШКОВІ КОЛЬКИ**

#### **В. 5. 1 Критерії діагностики дитячих кольок**

Діагноз встановлюють за наявності всіх нижчеперерахованих ознак у дитини до 4-місячного віку:

1. Пароксизми дратівливості, неспокою чи крику, які починаються і припиняються без очевидної причини;
2. Тривалість епізодів 3 або більше годин на день і вони з'являються не менше 3 днів на тиждень протягом, хоча б, 1 тижня;
3. Відсутні ознаки прогресування.

#### **В. 5. 2 Клінічна картина кишкових кольок**

Клінічна картина дитячих кольок достатньо характерна. Зазвичай, кольки вперше проявляються на 3–4-му тижні життя дитини. Найбільш характерний час доби для кольок — вечірні години. У дітей в місячному віці кишкові кольки повторюються 1–2 рази на тиждень і тривають до 30 хвилин, потім збільшують їх інтенсивність і тривалість.

Напад кольок, як правило, починається раптово, дитина голосно і пронизливо кричить. Так звані пароксизми можуть тривати довго, може відмічатися почервоніння обличчя або блідість носо-губного трикутника. Живіт піддутий і напружений, ноги підтягнуті до живота і можуть миттєво випрямлятися, стопи часто холодні на дотик, руки притиснуті до тулуба. У важких випадках напад іноді закінчується тільки після того, коли дитина повністю виснажена. Часто помітне полегшення настає відразу після дефекації. Напади виникають під час або відразу після годування.

Не дивлячись на те, що напади кишкових кольок повторюються часто і є достатньо страхітливою картиною для батьків, можна вважати, що реально загальний стан дитини не порушений і в період між нападами вона спокійна, нормально прибавляє в масі тіла, має добрий апетит. Діти смочуть активно, інколи «жадібно».

У прояві кольок спостерігається закономірність, яка називається «правилом трьох»: кольки починаються в перші 3 тижні життя, продовжуються біля 3-х годин в день і зустрічаються переважно у дітей перших 3 місяців життя.

### **В. 6 ФУНКЦІОНАЛЬНА ДІАРЕЯ**

#### **В. 6. 1 Критерії діагностики функціональної діареї у дітей (Римський консенсус III, 2006)**

Діагноз встановлюють при наявності всіх нижчеперерахованих ознак:

1. Безболісна щоденна повторювана дефекація 3 і більше разів на добу неоформленими випорожненнями.
2. Протягом понад 4 тижнів.
3. Початок симптомів відзначається у віці між 6-им і 36-им місяцями життя.
4. Дефекація з'являється під час неспання.
5. Відсутня затримка в розвитку, якщо енергетичні потреби адекватно задовольняються.

## В. 7 ФУНКЦИОНАЛЬНИЙ ЗАКРЕП

### В. 7. 1 Критерії діагностики функціонального закрепу в дітей (Римський консенсус III, 2006)

- 1) Діагноз встановлюють при наявності у дітей до 4-літнього віку протягом 1 місяця не менше 2 із наступних ознак:
  - Два або менше спорожнювання кишечника на тиждень;
  - Принаймні 1 епізод у тиждень нетримання після придбання гігієнічних навичок;
  - Наявність епізодів затримки дефекації;
  - Наявність хворобливого спорожнювання кишечника або твердих випорожнень;
  - Присутність великої кількості фекальних мас у прямій кишці;
  - Утворення «калових каменів», які можуть утруднювати дефекацію.
- 2) Наявність вищеперерахованих ознак супроводжується:
  - Дратівливістю;
  - Зниженням апетиту;
  - Почуттям раннього насичення.
- 3) Зазначені ознаки зникають відразу після дефекації.

### В. 7. 2 Діагностична програма і спостереження

**Діагностичні дослідження:** симптоми ФЗ у дітей досить різноманітні та у значній мірі залежать від характеру патологічних станів, що стали їхньою причиною. В одних випадках хворих турбує тільки закреп, в інших — вони пред'являють велику кількість різноманітних скарг. Частота дефекацій також може бути різною: від одного разу у два-три дні до одного разу в тиждень і рідше. У деяких хворих самостійні випорожнення відсутні. У частини дітей випорожнення щоденні, але акт дефекації утруднений, або є кілька дефекацій у день малими порціями калу, без почуття задоволення після випорожнення кишечника. Кал при цьому твердий та сухий, фрагментований, у вигляді сухих темних кульок або грудок, нагадує овечий; іноді він може бути бобовоподібним.

Тривала затримка випорожнень при ФЗ приводить до хронічної калової інтоксикації, що негативно впливає на гомеостаз дитячого організму. У формуванні різних ускладнень мають значення нервово-рефлекторні взаємозв'язки. Відзначаються посилення вегетативних дисфункцій, розвиток іпохондричних, депресивних станів, дисбіоз кишечника, гіповітаміноз, зниження імунітету, алергійні та інші захворювання.

При тривалій затримці випорожнень може спостерігатися травматизація слизової оболонки прямої кишки при дефекації (тріщини анального каналу), а також розвиток реактивного запалення (проктит, проктосигмоїдит).

Спостереження. Дитина з ФЗ потребує медичного спостереження лікарем загальної практики — сімейної медицини або педіатром та підтримуючу терапію протягом 6–24 місяців. Про вудужання свідчить кількість дефекацій (більше 6 разів на тиждень), інакше необхідно продовжувати терапію.

## Г. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

№ п/п	Індикатори	Порогове значення					Методика вимірювання (обчислення)	Заходи впливу
		2013	2014	2015	2016	2017		
1	Забезпечення навчання медичного персоналу медико-організаційним технологіям клінічного протоколу	75%	80%	85%	90%	95%	Кількість одиниць медичних працівників, які задіяні у виконанні медико-організаційних технологій даного клінічного протоколу і пройшли навчання x100/ загальна кількість медичних працівників, які задіяні у виконанні клінічного протоколу (фізичних осіб)	Наявність наказу по закладу про впровадження клінічного протоколу, забезпечення мотивації медичного персоналу до впровадження клінічного протоколу
2	Відсоток пацієнтів, у яких відсутні клінічні прояви хвороби при виписці	75%	80%	85%	90%	95%	Кількість дітей, у яких відсутні клінічні прояви хвороби x100/ кількість дітей, які звернулися у медичний заклад з приводу захворювання	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу
3	Відсутність клінічних проявів протягом року спостереження	75%	80%	85%	90%	95%	Кількість дітей, у яких не реєструється клінічні прояви хвороби протягом року x100/ кількість дітей, які звернулися в лікувальний заклад з приводу захворювання	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу

Директор Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України

М. К. Хобзей

УДК 616.98-053.2-08-07

О.Г. Шадрин\*, Н.Е. Зайцева\*\*, Т.А. Гарынычева\*\*\*

## **Helicobacter pylori у детей: современные подходы к диагностике и пути оптимизации терапии**

\* Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, г. Киев

\*\* Детский городской гастроэнтерологический центр, г. Киев, Украина

\*\*\*Амбулаторно-консультативное отделение городской клинической больницы им. Б.Я. Резника, г. Одесса, Украина

**Цель:** оценка эффективности и безопасности схем тройной терапии с использованием нифурателя для эрадикации *Helicobacter pylori* в педиатрической практике.

**Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 6 до 17 лет. Обследование включало сбор жалоб и анамнеза заболевания, лабораторные и инструментальные методы исследования. Основной жалобой у всех пациентов являлась боль.

**Результаты.** В ходе обследования была выявлена следующая патология, ассоциированная с хеликобактерной инфекцией: хронический гастрит — 15 (25%), хронический гастродуоденит — 39 (65%), язвенная болезнь ДПК — 6 (10%) детей. Для эрадикации *Helicobacter pylori* у детей в возрасте от 6 до 12 лет (18 человек) применялась тройная схема, включавшая препарат коллоидного субцитрата висмута в сочетании с амоксициллином и нифурателем, у детей старше 12 лет (42 человека) — омепразол в сочетании с амоксициллином и нифурателем. В результате лечения у всех пациентов отмечена выраженная положительная клиническая динамика и достигнут высокий показатель эрадикации *Helicobacter pylori*.

**Выводы.** Установлена высокая и достаточная эффективность схем эрадикации *Helicobacter pylori* первой линии у детей до 12 лет (88,8%) и у детей старше 12 лет (87,5%). Быстрое купирование клинических симптомов, отличная переносимость и безопасность данных режимов терапии позволяют рекомендовать их в лечении хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, эрадикация, тройная терапия.

### **Введение**

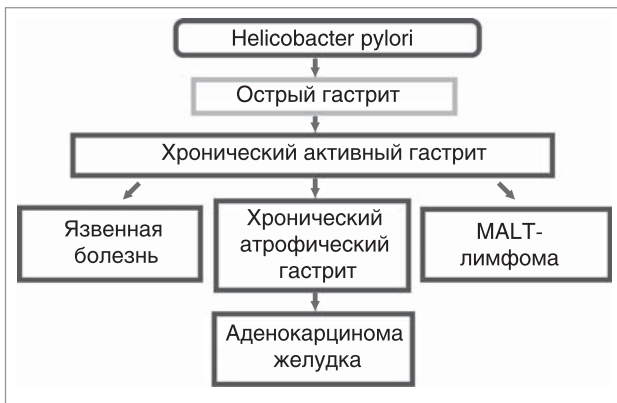
Открытие *Helicobacter pylori* явилось революцией в представлениях об этиологических и патогенетических особенностях развития таких болезней, как хронический гастрит, язвенная болезнь и рак желудка (рис. 1) [1]. Научное сообщество встретило открытие довольно настороженно, авторитетный медицинский журнал Lancet в течение года отказывался публиковать его результаты, и только после дублирования экспериментов в Великобритании статья В. Marshall и R. Warren была напечатана [2]. За всестороннее изучение биологической роли *Helicobacter pylori* австралийским ученым в 2005 году была присуждена Нобелевская премия в области медицины. Это событие перевернуло многие представления о причинах возникновения гастродуоденальной патологии у человека и позволило совершенно по-новому осмыслить суть явлений, лежащих в основе формирования указанной патологии и дающих базу для эффективного лечения пациентов. Были

выявлены новые механизмы взаимодействия микро- и макроорганизма [3], разработаны и научно обоснованы современные методы лечения и профилактики хронических болезней желудочно-кишечного тракта [4].

И вот уже более 30 лет гастроэнтерология переживает период, который можно охарактеризовать как эпоху спиралевидной, кислотоустойчивой, продуцирующей уреазу бактерии — *Helicobacter pylori*. Robin Warren и его коллега Barry Marshall сумели выделить и культивировать спиралевидные микроорганизмы, найденные на слизистой оболочке желудка больного, страдающего гастритом. Описанный микроорганизм был включен в международную таксономию бактерий в 1985 году как *Campylobacter pyloridis*. В 1987 году его переименовали в *Campylobacter pylori*. Дальнейшее исследование жирнокислотного и нуклеотидного состава ее РНК не позволило отнести бактерию к кампилобактерам, а обосновало необходимость по предложению S. Goodwin (1989) переименовать *Campylobacter pylori* в *Helicobacter pylori*. Последний термин отражает два морфологических признака: in vivo — микроорганизм спиралевидный (helical), in vitro — палочковидный (bacter). Полная последовательность ДНК генома была представлена в октябре 1996 года на международном симпозиуме в Копенгагене американской исследовательской группой Jean-Francois Tomb [5,6,7].

В настоящее время *H. pylori* (Hр) изучается необычайно интенсивно, ежегодно в мире публикуется более тысячи работ, так или иначе связанных с бактерией, ее ролью в патогенезе разных заболеваний, в том числе и у детей; компьютерная сеть PubMed содержит более 21 тыс. упоминаний о бактерии — количество публикаций по бактериологии, связанных с Hр, уступает лишь кишечной палочке [8].

На сегодняшний день установлено, что *Helicobacter pylori* — S-образная спиралевидная грамтрицательная микроаэрофильная бактерия. При культивировании на искусственных питательных средах принимает форму палочки, а при длительной культивации — коккоидную



**Рис. 1.** *Helicobacter pylori*-ассоциированные болезни (в абсолютном большинстве случаев инфицирование *H. pylori* ограничивается развитием хронического активного гастрита, который относительно редко переходит в другие заболевания)



форму [9,10]. Длина бактерии составляет 2,5–3,5 мкм, ширина — 0,5–1,0 мкм. Наиболее благоприятными условиями существования хеликобактера являются температура 37–42°C и pH среды 6–8 [11]. При более низких значениях pH (4–6) бактерии сохраняют свою жизнеспособность, но прекращают рост и размножение [12]. Бактериальная клетка окружена хлопьевидным слоем геля — гликокаликсом, который представляет собой гликопротеидный полианионный гель, поддерживающий матрицей и состоящий на 99% из воды. Он служит своеобразным анионным диффузным барьером [13]. Разрушение гликокаликса приводит к повреждению бактериальной клетки, а в дальнейшем — к ее гибели [14]. *H. pylori*, подобно другим микроорганизмам, существующим в виде микроколоний, заключенных в гликокаликс, размножается относительно медленно, в связи с чем трудно поддается действию антимикробных препаратов [15].

Особым признаком *Hr* является насыщенность ее энзимными системами. Установлено, что *Hr* продуцирует ферменты уреазу, щелочную фосфатазу, глюкофосфатазу, протеазу, муциназу (за счет чего слизь становится менее вязкой, теряет свои защитные свойства, происходит нарушение целостности геля слизи, повышается проницаемость для H-ионов); фосфолипазу, поражающую сурфактаноподобный фосфолипидный защитный слой слизистой оболочки; каталазу, препятствующую фагоцитозу бактерий (в том числе самой *Hr*); супероксиддисмутазу, а также гемолитин, вакуолизирующий цитотоксин, белок, ингибирующий секрецию соляной кислоты, и белки-адгезины. Уреаза, главный фермент *Hr*, расщепляет мочевины (в том числе пищевых продуктов, мочевины из кровеносного русла) до аммиака и углекислоты (бикарбоната), что в целом является положительным для микроорганизма. Образование в своем микроокружении «облачка» щелочных продуктов предохраняет возбудителя от воздействия кислой среды — буферный эффект аммиака и способствует размножению *Hr* (pH 6,0–8,0). Наличие *Hr* на слизистой желудка приводит к активации секреторного аппарата — стимуляции гастрина, снижению секреции соматостатина и постоянной стимуляции соляной кислоты [16]. Следует подчеркнуть, что длительное содержание в желудочном соке аммиака нарушает митохондриальное и клеточное дыхание, вызывая некротическое повреждение слизистой оболочки желудка, и это один из факторов развития антрального гастрита и гипергастринемии.

Естественной средой обитания хеликобактерий является слизь желудка. Благодаря своему строению и продукции указанных веществ, хеликобактерии способны преодолевать защитные барьеры желудка, прикрепляться к клеткам желудочного эпителия, колонизировать его слизистую оболочку, повреждать ее и вызывать развитие хронического патологического процесса. Наиболее благоприятные условия для жизни возбудителя имеются на поверхности покровного эпителия в антральном отделе желудка, где бактерия располагается в области межклеточных соединений и шеек желез под слоем желудочной слизи. Однако при лечении антисекреторными препаратами pH в этой области повышается, и *Hr* может перемещаться в область тела и дна желудка. Хеликобактер может проникать внутрь эпителиоцитов, что способствует хронизации инфекции и снижению эффективности эрадикационной терапии. Внутриклеточный пул *Hr*, таким образом, поддерживает стабильность внеклеточной популяции возбудителя [17].

В настоящее время известно около 30 штаммов *Hr*. Заселяя желудок человека, *Hr* может персистировать годы, десятилетия и даже всю жизнь. Фактором, способ-

ствующим инвазии и высокой обсеменности *Hr*, является дефицит Ig A.

Под действием неблагоприятных факторов, в частности антибактериальной терапии, образуются кокковидные формы *Hr*. Кокковидные формы микроорганизма устойчивы к внешним воздействиям, способны выживать в просвете кишечника, однако утрачивают способность к репродукции. Попав в благоприятные условия, они вновь превращаются в полноценные вегетативные формы и могут колонизировать слизистую оболочку желудка. Необходимо отметить, что кокковые формы нечувствительны к действию антибиотиков [18].

Тяжесть клинического течения хеликобактериоза во многом зависит от степени патогенности штаммов возбудителя, что, в свою очередь, определяется наличием и особенностями цитотоксических генов [19]. Важнейшим фактором патогенности считают секретируемые *Hr* цитотоксины белковой природы, ответственные за вакуолизацию, повреждение микроворсин, отек эпителиальных клеток, вплоть до некроза, и увеличенную проницаемость.

Воспаление слизистой оболочки желудка — неизбежный результат взаимодействия *Hr* с клетками желудочного эпителия. Свойственный им прямой повреждающий эффект усиливается продукцией вакуолизирующего цитотоксина (*vac A*) и высвобождением продуктов цитотоксинассоциированного гена A (*CagA*) [20]. Вакуолизирующий цитотоксин стимулирует вакуолизацию цитоплазмы в эукариотических клетках и способствует проникновению *Hr* в цитоплазму эпителиоцитов. В результате эпидемиологических исследований была выявлена неоднородность географического распределения различных подтипов *vacA* гена, с которой могут быть связаны особенности течения патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта в разных регионах мира [21]. Более 40 генов патогенности (вирулентности) *Hr* присутствуют в одном из сегментов хромосомы, названном «островком патогенности» — *CagPAI*. «Островок патогенности» встроен в геном наиболее вирулентных штаммов *Hr*. Его маркер — белок *CagA* с молекулярной массой 120–140 кД, кодируемый геном *citotoxin associated gene A* — *CagA*, обладающий высокой вирулентностью относительно ulcerогенности и канцерогенности [22].

Другой важной особенностью патогенности *Hr* является его способность блокировать протонные помпы париетальных клеток, в результате чего преходящая гипохлоргидрия способствует развитию других инфекций, например гельминтозов.

В ответ на внедрение *Hr* резко увеличивается инфильтрация слизистой оболочки антрального отдела желудка лимфоцитами, богатыми рецепторами для специфических соединений с нейротрансмиттерами, усиливающими моторную функцию желудка. Это, в свою очередь, ведет к чрезмерному выбросу кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку и к перестройке (метаплазии) ее слизистой оболочки по желудочному типу [23].

В настоящее время ведущая роль *Hr* в развитии патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (гастритов, язвенных процессов) не вызывает сомнений [24]. Хеликобактериоз является причиной гастритов в 50–96% случаев. Язвенная болезнь желудка и ДПК обусловлена *Hr* в 70–100% случаев. Карцинома желудка и В-клеточная лимфома желудка связана с *Hr* в 70–80% случаев [25].

Международное агентство по изучению рака (IARC) отнесло *Hr* к канцерогенам первой группы (определен-

ный канцероген). Хеликобактер не является единственным этиологическим фактором развития рака желудка, но играет причинную роль в цепи событий, ведущих к его развитию. Механизм опухолевой трансформации клеток окончательно не изучен. Однако считают, что Нр-инфицирование способствует развитию атрофического гастрита и кишечной метаплазии; кроме того Нр увеличивает адгезию канцерогенов; Нр сам может проявлять свойства митогена, так как ускоряет пролиферацию и делает эпителий менее зрелым. Нр, стимулируя макрофаги, способствует высвобождению токсигенных цитокинов и различных радикалов О<sub>2</sub>. При колонизации Нр уменьшается поступление витамина С из циркуляторного русла в желудочный сок (соответственно снижается потребление клетками слизистой желудка этого антиоксиданта), что способствует пролиферации эпителия желудка. Хеликобактер — «медленная» инфекция: в течение ряда лет под ее влиянием развивается антральный гастрит с повышенным риском язвенной болезни ДПК, атрофический гастрит с повышенным риском появления рака или лимфомы желудка. У Нр-инфицированных пациентов в 3–6 раз увеличивается риск рака желудка [26].

За время интенсивного изучения биологической роли этого микроорганизма с 1982 года было показано, что Нр может выступать не только в качестве этиологического фактора гастродуоденальной патологии, но также способствовать развитию внегастральных патологических состояний (поражение поджелудочной железы, атеросклеротические изменения, аутоиммунные заболевания, крапивница, анемия, тромбоцитопеническая пурпура).

В 1987 году создана Европейская группа по изучению пилорического хеликобактера (The European Helicobacter pylori Study Group) — неправительственная структура, призванная координировать усилия различных групп исследователей. В 1990 году на IX Международном конгрессе гастроэнтерологов принята Сиднейская классификация гастритов, отводящая Нр роль одного из пяти диагностических критериев. В 1994 году согласительная комиссия Американского национального института здоровья (U. S. National Institute of Health) признала ведущую роль Нр в возникновении и развитии язвенной болезни, а Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, France) отнесло Нр к канцерогенам I типа вследствие существования эпидемиологической связи Нр с развитием аденокарцином и лимфом слизистой оболочки желудка. Нр является первой бактерией, которая классифицирована Международным агентством по исследованию рака как доказанный канцероген.

Современная терапия хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии предполагает эрадикацию Нр. Первые рекомендации, касающиеся вопросов диагностики инфекции, основных показаний для антихеликобактерной терапии и различных схем лечения заболеваний, ассоциированных с Нр, были разработаны в 1996 году в городе Маастрихт. В связи с этим они получили название «Первый маастрихтский консенсус», сокращенно — Маастрихт-1. По мере получения новых данных о Нр каждые пять лет проводится пересмотр документа, регламентирующего тактику ведения пациентов с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями: в 2000 году были разработаны и изданы рекомендации Маастрихт-2, а в 2005 году — Маастрихт-3. Последний пересмотр рекомендаций произошел в конце 2010 года во Флоренции и получил условное название Маастрихт-4. Полный текст рекомендаций на английском языке был опубликован в феврале 2012 года под названием «Management of *Helicobacter Pylori* infection — the Maastricht IV/ Florence Consensus Report» в журнале GUT [27].

Регулярный пересмотр подходов к диагностике и лечению хеликобактер-ассоциированных заболеваний продиктован необходимостью разработки высокоэффективных схем эрадикации на фоне прогрессирующего роста устойчивости Нр к большинству традиционно используемых антибиотиков. Антибиотикорезистентность приводит к тому, что эффективность эрадикации снизилась в развитых странах с 80–90 до 40–70%.

Основной целью Маастрихтского консенсуса 2010 года было всестороннее изучение ключевых вопросов тактики врача при различных заболеваниях, ассоциированных с инфекцией Нр. Все положения оценивались с точки зрения доказательной медицины. Экспертами были рассмотрены три основных раздела нового консенсуса:

- клинические сценарии и показания к терапии инфекции Нр;
- диагностика и лечение инфекции Нр;
- предупреждение развития рака желудка путем эрадикации инфекции Нр.

Однако известные к настоящему времени согласительные документы по диагностике и лечению инфекции Нр у взрослых пациентов — Maastricht IV/ Florence Consensus Report Европейской группы по изучению Нр от 2012 года [28] и рекомендации American College of Gastroenterology от 2007 года [29] — не могут быть в полной мере использованы у детей по многим причинам, среди которых:

1. Разная частота инфицированности Нр и отдельных клинических проявлений (язвенной болезни, атрофического гастрита и малигнизации) в детской и взрослой популяциях.
2. Разная чувствительность и применимость диагностических тестов.
3. Отличающийся ответ на лекарственную терапию, в частности большая частота антибиотикорезистентности Нр в детской популяции.

В 2011 году был опубликован согласительный документ Европейской (ESPGHAN) и Североамериканской (NASPGHAN) ассоциаций детских гастроэнтерологов [30], в котором с позиций доказательной медицины представлена основная цель клинического исследования желудочно-кишечных симптомов — определение основных причин симптомов, а не только подтверждение наличия Нр-инфекции. Диагностическое исследование на определение Нр-инфекции не рекомендуется проводить у детей с функциональными болями в животе. Рекомендовано проведение исследования на определение Нр-инфекции у детей с родственниками первой степени, имеющими рак желудка, а также у детей с рефрактерной железодефицитной анемией, при исключении всех других причин.

Для диагностики хеликобактерной инфекции во время ЭГДС рекомендуется брать биопсию желудка (антрального отдела и тела) для выявления гистопатологии. Первоначальный диагноз хеликобактерной инфекции должен быть основан на положительном гистопатологическом исследовании и УДТ или позитивной культуре.

Для контроля эрадикации Нр-инфекции надежными неинвазивными методами являются <sup>13</sup>С-УДТ и иммуноферментный анализ (ИФА) для определения Нр-антигена в стуле. Рекомендуется проводить неинвазивные исследования для определения эффективности эрадикации через 4–8 недель после завершения терапии, то есть не менее, чем через две недели после прекращения терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), и не менее, чем через четыре недели после прекращения приема антибиотиков.

В согласительном документе указано, что тесты, основанные на обнаружении антител (IgG, IgA) против Hр в сыворотке крови, цельной крови, моче и слюне, не являются надежными для использования в клинических условиях.

В отличие от нынешних руководящих принципов для взрослых пациентов, стратегия «исследование и лечение» у детей не рекомендуется.

Обязательными компонентами современных схем эрадикации Hр должны быть ИПП и/или препараты висмута и не менее двух антибактериальных препаратов. Комбинация двух антибиотиков и ИПП была рекомендована в качестве терапии первой линии в первом издании педиатрических рекомендаций [31,32,33].

Исследования по сопоставлению различных вариантов лечения в педиатрической популяции остаются ограниченными. В 2000 г. G. Oderda и соавт. [34] осуществили систематический обзор опубликованных эрадикационных исследований у детей. В связи с отмеченной неоднородностью и ограниченным числом хорошо спланированных исследований было трудно сформулировать окончательные рекомендации. В 2001 году первое рандомизированное двойное слепое исследование по сравнению двойной терапии амоксициллином и кларитромицином с тройной терапией, включающей омепразол, у детей подтвердили, что при применении тройной терапии уровень эрадикации составил 74,2% [35].

Последние данные показывают снижение скорости ликвидации Hр. Например, в Европейском педиатрическом реестре лечения сообщили результаты использования 27 различных схем у 518 детей с Hр-инфекцией [36]. Общий уровень эрадикации составил 65,6%. Одна из возможных причин снижения и недостаточного уровня эрадикации Hр — снижение чувствительности бактерии к антибиотикам, входящим в схемы эрадикации. Рекомендуется изучать характер антибиотикорезистентности штаммов Hр у детей и подростков в разных странах и географических регионах и обязательно учитывать их при назначении эрадикационной терапии. Некоторые европейские исследования свидетельствуют о высоком уровне показателя устойчивости к кларитромицину и метронидазолу в педиатрической практике и при лечении взрослого населения [37,38,39]. Перспективные многоцентровые исследования в США взрослых и детей также зафиксировали аналогичные высокие показатели резистентности к метронидазолу и кларитромицину [40], поэтому информированность об устойчивости к антибиотикам — важная составляющая успеха лечения [41].

Действительно, эффективность эрадикационной терапии у детей, получавших стандартные схемы лечения, со временем уменьшается, в то время как возрастает антибиотикорезистентность. Если резистентность микроорганизма возникла после предшествующего лечения антибактериальным препаратом по поводу другой патологии — это первичная форма резистентности. При вторичной резистентности бактерия подверглась мутации уже в процессе антихеликобактерной терапии.

У Hр резистентность к антибиотикам обусловлена точечными мутациями в процессе репликации ДНК. Штаммы бактерий, несущие мутации, связанные с формированием резистентности, закономерно отбираются в процессе лечения антибактериальными средствами. В реальных условиях селекция таких штаммов может быть связана с воздействием низких доз антибиотиков, что имеет место при проведении монотерапии других заболеваний или при нерегулярном приеме препаратов у пациентов с низкой приверженностью к лечению [42].

Другой механизм антибиотикорезистентности может быть ассоциирован с белками, образующими мембранные каналы, через которые осуществляется быстрый эффлюкс (активное выведение) антибиотика еще до его контакта с внутриклеточной мишенью.

Важной рекомендацией международного консенсуса является необходимость проводить исследование чувствительности Hр к кларитромицину до начала тройной терапии в регионах с высоким уровнем кларитромицин-устойчивых штаммов Hр (>20%). Резистентность к кларитромицину отрицательно сказывается на процессе эрадикации у детей [43,44]. Как указывает В.В. Рафальский, формирование устойчивости Hр к макролидам происходит преимущественно за счет «негастроэнтерологического» потребления препарата [45].

Сегодня из всех антибиотиков, применяемых в схемах эрадикационной терапии Hр, проблема резистентности к кларитромицину имеет более высокую клиническую значимость.

Резистентность Hр к кларитромицину служит главным препятствием для назначения классической тройной терапии первой линии на основе ИПП. Основными причинами развития резистентности к кларитромицину являются увеличение количества больных, которые лечатся самостоятельно, принимая неадекватную антихеликобактерную терапию, недостаточные дозы антибиотиков, самостоятельное прекращение приема препаратов на второй-третий день лечения, неправильная комбинация лекарственных средств в схеме и часто неоправданное назначение антибиотиков в ситуациях, где они не показаны [46,47]. К сожалению, из-за широкого применения макролидных антибиотиков этот показатель практически во всем мире неуклонно растет. Многоцентровые исследования резистентности штаммов Hр, проведенные в странах Европейского региона, выявили ее уровень в 21–28% для взрослых и в 24% для детей [48,49,50]. В Японии отмечен значительный рост частоты резистентных штаммов Hр с 27,7% в 2004–2005 гг. [51] до 78% в последние годы [52]. Значительный уровень резистентности (48,2%) к кларитромицину зарегистрирован и в Турции [53]. В случае неудачной эрадикации при использовании схемы с включением кларитромицина уровень вторичной резистентности еще выше и составляет от 36% до 85% [54,55].

Исследование в педиатрической практике, проведенное в странах Европы, в котором приняли участие 1233 пациента, определило устойчивость к кларитромицину на уровне 20%, к метронидазолу — 25% [56]. Также высокая резистентность штаммов Hр к кларитромицину зафиксирована в мультицентровом исследовании, проведенном в 18 Европейских странах с апреля 2008 года по июнь 2009 года, в которое были включены 2204 пациента (1893 взрослых, 311 детей) [57] (табл. 1).

В Украине исследования чувствительности Hр к антибактериальным препаратам и уровень антибиотикорези-

Таблица 1

**Уровень резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам в Европе**

Антибиотик	Количество взрослых (n%)	Количество детей* (n%)
Кларитромицин	322 / 17,5	99 / 31,8
Левифлоксацин	267 / 14,1	8 / 2,5
Амоксициллин	14 / 0,7	1 / 0,3
Тетрациклин	17 / 0,9	0 / 0
Рифабутин	22 / 1,1	1 / 0,3
Метронидазол	661 / 34,9	80 / 25,7

Примечание. \*В исследование вошли дети из Австрии, Франции, Германии, Греции, Италии, Польши, Португалии и Испании.

стентности представлены ограниченным количеством данных, однако в диссертационной работе Л.Б. Бардах (научный руководитель — проф. А.С. Свинцицкий) наличие метронидазол-резистентных штаммов *Hp* зафиксировано у 70,2% пациентов, кларитромицин-резистентных — у 22,6% пациентов с хроническим эрозивным гастритом [58].

Учитывая рост резистентности к основным препаратам антихеликобактерной терапии первой линии (метронидазол, кларитромицин), является актуальным поиск новых препаратов, обладающих антихеликобактерной активностью, и модификация схем с уже хорошо известной эффективностью. В отечественной и зарубежной литературе имеются данные о применении нитрофурановых препаратов для эрадикации *Hp* [59,60,61], в частности нифурателя [62,63, 64]. На сегодняшний день из препаратов нитрофуранового ряда наиболее изучены для использования с схемами эрадикации *Hp* является нифуратель.

На основании последних данных доказательной медицины, в Украине разработаны и внедрены современные схемы эрадикации хеликобактерной инфекции у детей, которые представлены в клинических протоколах медицинской помощи детям с заболеваниями органов пищеварения, утвержденных приказом МЗ Украины №59 от 29 января 2013 г. [65]. В качестве первой линии терапии протокол предлагает одну из следующих эрадикационных схем:

1. Коллоидный субцитрат висмута+амоксциллин (рокситромицин) или кларитромицин (азитромицин)+нифуратель (фуразолидон), преимущественно для детей до 12 лет.

2. Омепразол (пантопразол)+амоксциллин (рокситромицин) или кларитромицин (азитромицин)+нифуратель (фуразолидон).

**Цель** исследования: оценка эффективности и безопасности схем тройной терапии с использованием нифурателя для эрадикации *Helicobacter pylori* в педиатрической практике.

### Материал и методы исследования

#### Дизайн исследования

Открытое проспективное исследование эффективности антихеликобактерной терапии в педиатрической практике проходило в период с февраля по май 2014 года на базе детского городского гастроэнтерологического центра г. Киева и амбулаторно-консультативного отделения городской клинической больницы им. Б.Я. Резника г. Одессы.

Постановка предварительного диагноза осуществлялась на основании клинических методов исследования: жалоб пациента, анамнеза заболевания и жизни, а также данных объективного обследования пациентов. Окончательный диагноз подтверждался данными эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Выявление *Hp* осуществляли при помощи быстрого уреазного теста и <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста, а также гистологического исследования гастробиоптатов. Контроль эрадикации устанавливали на основании уреазного дыхательного теста (УДТ).

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты, чьи родители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

2. Пациенты с хроническими гастритами и гастродуоденитами, ассоциированными с *Hp*.

3. Пациенты с эрозивно-язвенными поражениями двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *Hp*.

4. Амбулаторные и стационарные пациенты.

5. Пациенты, которые в течение месяца до начала исследования не принимали препараты, к которым мог быть чувствителен *Hp*.

Критерии невключения в исследование:

1. Пациенты с известной гиперчувствительностью или аллергией к применяемым препаратам.

2. Пациенты с эрозивно-язвенными поражениями желудка и/или двенадцатиперстной кишки, не ассоциированными с *Hp*.

3. Сопутствующие врожденные заболевания двенадцатиперстной и тонкой кишки (дивертикулы, мегадуоденум, мегаэюм).

4. Невозможность или нежелание родителей дать информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

Из исследования исключались пациенты, которые не могли пройти все его стадии или отказывались от дальнейшего участия в исследовании, в том числе:

1. Пациенты, которые не способны были продолжать участвовать в исследовании по причине развития у них гиперчувствительности к принимаемым препаратам.

2. Пациенты, которые нарушали или не соблюдали режим и дозировку принимаемых лекарственных препаратов.

Все пациенты, родители которых подписали согласие на участие в исследовании, проходили обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза заболевания, данных объективного обследования. Также применялись лабораторные и инструментальные методы исследования: клинический и биохимический анализы крови, общие анализы мочи и кала, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, ЭГДС, уреазный дыхательный (чувствительность — 90%, специфичность — 90%) и быстрый (чувствительность — 97%, специфичность — 97%) хелик-тесты, гистологическое исследование гастробиоптатов. Полное обследование пациентов проводилось в первые дни с момента обращения за помощью в амбулаторную клинику или госпитализации в стационар, а затем в дни, предусмотренные дизайном исследования для контроля эффективности лечения. Все исследования проводили натощак в период с 8 до 10 часов утра.

Контроль эрадикации проводили через 5–6 недель после окончания лечения.

Сбор жалоб и их оценка проводились при поступлении в стационар или обращении за амбулаторной помощью и далее с интервалом в 3–4 дня в процессе проводимого лечения, после окончания приема препаратов эрадикационных схем и примерно через 6 недель после окончания эрадикационной терапии. При оценке абдоминального болевого синдрома обращалось внимание на локализацию (эпигастрий, пилородуоденальная зона, область правого и левого подреберий), наличие или отсутствие иррадиации, характер болевого синдрома (колющие, ноющие, тупые), длительность (постоянная, периодическая), наличие связи с приемом пищи (ранние, поздние, «голодные»), а также факторы и положения провоцирующие, облегчающие или купирующие их.

Была проведена оценка диспептических проявлений: наличие изжоги (или чувства жжения в эпигастриальной области), всегда сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, отрыжки тухлым, съеденной пищей, воздухом, горечь во рту, тошнота, рвота, неприятные ощущения и чувство распирания в эпигастрии после еды, чувство быстрого насыщения, кишечный диспептический синдром (метеоризм и вздутие живота, спастические боли по ходу толстого кишечника, нарушения стула).

Говоря о наличии общесистемных жалоб, следует отметить, что ведущими из них были слабость и частые головные боли. При сборе анамнеза обращали внимание на возраст больного к началу заболевания, особенность первых



клинических проявлений, длительность болезни, периодичность и характер обострений, проведение в прошлом эрадикационной терапии, ее эффект, наличие осложнений и сопутствующей патологии, характер питания, а также наличие у живых ближайших родственников аналогичной нозологии. При объективном обследовании определяли пальпаторную болезненность, наличие мышечного дефанса над проекцией пораженных органов, симптом Менделя.

Для обследования всех пациентов был применен метод видео- и фиброэзофагогастродуоденоскопии. Исследование проводилось по общепринятым требованиям. Гастроскоп вводился под контролем глаза. В процессе проведения исследования определялось присутствие эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и ДПК, их локализация, размеры, форма, характер краев, а также рубцовой деформации желудка и ДПК. Оценку этих изменений проводили с помощью установленных стандартом эндоскопических критериев [66,67].

По эндоскопическим признакам воспалительных процессов в желудке и ДПК (гастрит, гастродуоденит, дуоденит) выделяли, соответственно, поверхностный, выраженный, резко выраженный, а также атрофический эрозивный гастрит и дуоденит.

#### Общая характеристика обследованных пациентов

Для решения поставленной задачи были обследованы 60 детей в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст  $11,8 \pm 2,1$ ), из них дети от 6 до 12 лет — 18 (30%), от 12 до 17 лет — 42 (70%) (рис. 2); мальчиков было 39 (65%), девочек — 21 (35%) (рис. 3).

У обследованных пациентов была выявлена следующая патология, ассоциированная с Нр: хронический гастрит — 15 (25%), хронический гастродуоденит — 39 (65%), язвенная болезнь ДПК — 6 (10%).

Эрадикационная терапия является основной для лечения патологии, ассоциированной с Нр. Согласно рекомендаций ESPGHAN и NASPGHAN (2011), у детей эрадикационную терапию следует начинать при подтверждении Нр-позитивной язвенной болезни; вопрос о начале анти-Нр-терапии также может быть рассмотрен при обнаружении Нр методом гистопатологии в отсутствие язвенной болезни [30]. В связи с наличием у детей не только клинической картины, но и морфологически подтвержденных изменений слизистой оболочки желудка и ДПК (эрозивный гастродуоденит, язвенный дефект ДПК), а также обнаружение Нр гистологически и с помощью неинвазивных методов, принималось решение о начале антихеликобактерной терапии. Успешная антихеликобактерная терапия подразумевает полное уничтожение микроорганизма, включая кокковые формы. В нашем исследовании использовались режимы эрадикации, рекомендованные МЗ Украины: для детей от 6 до 12 лет (18 детей) — тройная схема, включающая препарат коллоидного субцитрата висмута в сочетании с амоксициллином и нифурате-

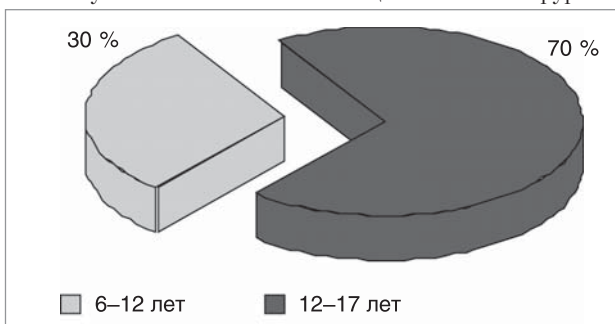


Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту (%)

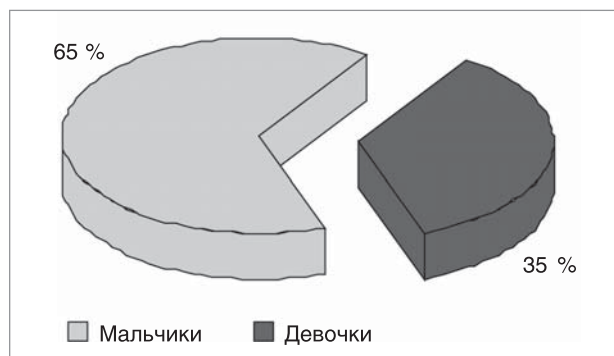


Рис. 3. Распределение пациентов по полу (%)

лем, для детей старше 12 лет (42 ребенка) — омепразол в сочетании с амоксициллином и нифурателем (табл. 2). Дозы препаратов: коллоидный субцитрат висмута — 8 мг/кг/сут, омепразол — 0,5 мг/кг/сут, амоксициллин — 25 мг/кг/сут, нифуратель — 30 мг/кг/сут. Все препараты принимались два раза в день — утром и вечером.

В настоящее время важным базисным компонентом антихеликобактерной терапии являются ИПП, что обусловлено их синергизмом с антибиотиками, входящими в эрадикационные схемы, и способностью повышать рН внутрижелудочной среды [68]. Омепразол — представляет собой замещенный пиридин-метил-сульфинил-бензимидазол. Данный препарат на 95% связывается с белками плазмы и необратимо связывается с Н+К+-АТФазой париетальных клеток СОЖ, блокируя тем самым синтез соляной кислоты. Максимальная концентрация его в сыворотке крови (t max), составляет от 1 до 3 часов. Процент доступности его колеблется от 40% до 65%. Лекарственный препарат быстро проходит метаболизм в печени системой цитохрома P450 и экскретируется почками. Период полувыведения составляет один час [69].

Коллоидный субцитрат висмута обладает опосредованным антихеликобактерным действием за счет подавления подвижности и адгезии Нр к эпителиоцитам [70]. Также препараты висмута оказывают выраженное цитопротективное действие на пораженную слизистую оболочку желудка и ДПК. Цитопротекторы способствуют активации синтеза гликопротеинов желудочной слизи, улучшая ее качественный состав, повышая гидрофобность — важный показатель цитопротекции и повышая резистентность эпителия слизистой оболочки желудка и ДПК [71]. Препараты висмута в кислой желудочной среде соединяются с протеинами в гликопротеин-висмутный хелатный комплекс, который локализуется преимущественно в области эрозивно-язвенных дефектов в виде защитной пленочки, замещающей отсутствующий слой слизистого геля и под которой, как под струпом, идет процесс заживления. Данный механизм защищает эпителиальные клетки от прямого действия кислоты, но почти не влияет на базальную и стимулированную секрецию. Существенным является то, что препараты висмута адсорбируют пепсин, снижают его активность вследствие взаимодействия при низком значении рН отрицательно заряженных солей висмута, которые формируются из висмута трикалия дицитрата, с положительно заряженными группами пепсина, приводя к его инактивации [72].

Амоксициллин является единственным бета-лактамым антибактериальным препаратом широкого спектра действия, применяющимся для лечения инфекции Нр. Он кислотоустойчив, хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Амоксициллин биодоступен на 75–93%

# МАКМИРОР

нифуратель, таб. 200 мг

Защита от инфекции без развития дисбиоза  
и нагрузки на печень<sup>1</sup>



- лямблиоз, амебиаз<sup>2</sup>
- эрадикация *Helicobacter pylori*\*<sup>2</sup>
- инфекции мочевыводящих путей\*\*<sup>2</sup>



Р.с.: UA/5045/01/01

Рекомендован приказом Министерства Здравоохранения Украины  
у детей с 6 лет<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Конаныхина С. Ю., Сердюк О. А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. Вопросы практической педиатрии. 2006 г. Том 1, №4

<sup>2</sup>Инструкция для медицинского применения препарата Макмирор, таблетки 200 мг

Р.с. № UA/5045/01/01, утверждено приказом Министерства здравоохранения Украины № 128 от 23.02.12

<sup>3</sup>Протокол лечения хронического гастрита у детей, утвержден приказом Министерства здравоохранения Украины № 59 от 29.01.2013

\*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

04119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404  
тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127



и это вне зависимости от приема пищи (нарушать всасывание могут антациды и энтеросорбенты). Метаболизм проходит частично в печени, около 80% в не измененном виде выводится почками. Период полувыведения составляет 1–1,3 часа. Амоксициллин характеризует низкий и стабильный уровень резистентности к нему *Нр*. В Европе и США, по некоторым данным, он колеблется на отметке не более 2% исследованных штаммов [73].

Нифуратель — оригинальная молекула, разработанная научно-исследовательской лабораторией Polichem (Италия). Нифуратель, препарат из группы нитрофуранов, обладает широким спектром антибактериального, противопаразитарного и противогрибкового действия [74]. Механизм действия нифурателя заключается в блокировании ряда энзимных цепочек и ингибировании синтеза белка в рибосомах на самых ранних этапах трансляции. Это препятствует появлению устойчивых штаммов микроорганизмов и развитию перекрестной резистентности к антибиотикам [75], что является важным при комбинировании нифурателя с другими антибактериальными средствами при проведении антихеликобактерной терапии [76]. Выводится нифуратель преимущественно почками, что снижает нагрузку на печень, так как не выявляется во внутрипеченочной циркуляции. Нифуратель обладает хорошими органолептическими свойствами, что особенно важно у детей, не вызывает горечи, тошноты и других неприятных ощущений. Период полувыведения препарата позволяет применять его два раза в день, как и остальные компоненты антихеликобактерной терапии. При применении нифурателя в сочетании с антибиотиками в эрадикационных схемах снижается вероятность развития антибиотик-ассоциированной диареи, так как нифуратель достоверно нормализует содержание бифидобактерий и лактобацилл в кишечнике [77].

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ субъективных признаков патологии показал, что основной жалобой, предъявляемой пациентами всех групп, являлась боль. У обследованных нами пациентов в первой группе — 94,4% (17 детей), во второй группе — 95,2% (40 детей). Характер болевого синдрома у обследованных детей расценивался как умеренный, при этом пациенты предъявляли жалобы на тупую, ноющую боль. Также отмечалась периодичность возникновения боли и связь с приемом пищи: у большинства детей обеих групп боль в животе возникала натощак — у 16 (88,8%) в первой группе и у 39 (92,8%) во второй группе. Говоря о симптомокомплексе желудочной диспепсии, на первое место следует поставить ощущение тошноты у 66,6% (12 детей) первой группы и у 90,4% (38 детей) второй группы.

Снижение аппетита, почти всегда сопутствующее абдоминальной боли и синдрому диспепсии, наблюдалось у 100% (18 и 42) детей обеих групп.

Рассматривая симптомокомплекс кишечной диспепсии, стоит обратить внимание на высокий процент симптомов запора: 77,7% (14) детей в первой группе и 73,8% (31) во второй. Неустойчивость стула отмечали 27,8% (5) детей первой группы и 45,8% (18) второй. На метеоризм и вздутие живота, ощущение перистальтирующего кишечника жаловались немногие пациенты, причем эти симптомы скорее были связаны с погрешностями в диете (употребление большого количества сырых овощей) и приемом сладких газированных напитков и не были постоянными.

Анализируя объективную симптоматику при обследовании органов желудочно-кишечного тракта, нами не было обнаружено существенных различий между группа-

ми. У большинства пациентов отмечался налет на языке (86,6 — 100,0%) и умеренная или выраженная пальпаторная болезненность в эпигастральной области (96,6 — 98,3%). Мышечный дефанс, преимущественно локализующийся в эпигастральной области, и симптом Менделя довольно часто выявлялись у обеих групп пациентов.

Эндоскопическое исследование проводилось не только с целью выявления и оценки характера эрозивно-язвенно-воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и ДПК, но и для прослеживания динамики воспалительного процесса. В нашем исследовании при эзофагогастродуоденоскопии выявляли ассоциированные с *Нр* язвенную болезнь ДПК (6 детей), хронический гастрит (15 детей) и хронический эрозивный гастродуоденит (39 детей). Язвенное поражение ДПК, зарегистрированное у 6 больных, характеризовалось язвенным дефектом на передней стенке луковицы ДПК круглой или овальной формы. У детей, страдающих эрозивным хеликобактерным гастритом и гастродуоденитом, при ЭГДС визуализировались небольшие (около 0,1 см) поверхностные дефекты эпителия слизистой оболочки желудка и ДПК округлой или овальной формы, окруженные венчиком гиперемии.

В результате лечения у пациентов обеих групп отмечена выраженная положительная клиническая динамика, а также достигнут высокий достаточный процент эрадикации *Нр*. На фоне проводимой терапии у 88,8% (16) детей первой группы к 3–4 дню полностью исчезли болевые ощущения, к 7–8 дню лечения болевые ощущения не регистрировались у всех 100% (18) детей. Во второй группе 87,5% (35) детей не предъявляли жалобы на боли в животе уже на 3–4 день лечения, а к 7–8 дню от начала терапии болевые ощущения были полностью купированы у всех детей. В целом к 8–10 дню от начала лечения у всех пациентов при объективном обследовании отмечалось отсутствие болевых ощущений.

Тошнота у 75% (9) пациентов первой и 84,2% (32) второй групп купировались к 3–4 дню лечения. На 7–8 день у пациентов первой группы тошнота не отмечалась, во второй группе у одного пациента (2,6%) сохранялись жалобы на тошноту, но отмечено снижение интенсивности данного симптома. Дефекация стала ежедневной (один-два раза в день) к 3–4 дню лечения у 92,8% (13) пациентов первой группы и у 96,7% (30) второй. Нормализация консистенции стула отмечена к 3–4 дню лечения у 100% (5) пациентов первой группы и у 94,4% (17) второй группы, из тех, у кого отмечался данный симптом до лечения. К 7–8 дню лечения у всех пациентов обеих групп отмечена нормализация стула.

По данным <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста примерно на 50 день наблюдения (через 5–6 недель после окончания лечения) уровень эрадикации *Нр* в первой группе (КСВ, амоксициллин, нифуратель) составил 88,8% (16 из 18 пациентов), во второй группе (омепразол, амоксициллин, нифуратель) — 87,5% (35 из 40 пациентов). Одному из пациентов второй группы лечение было остановлено в связи с развитием аллергической реакции (острая крапивница), у одного из пациентов второй группы родители нарушали режим приема лекарств. У 96,6% детей отмечалась хорошая переносимость лечения. Все нежелательные явления, которые отмечались у пациентов (горечь во рту, желтая окраска мочи), были слабо выражены и не требовали отмены или изменения режима терапии.

### Выводы

В результате проведенного исследования показана высокая и достаточная эффективность схем эрадикации

*Helicobacter pylori* первой линии у детей до 12 лет (терапия КСВ+амоксциллин+нифурател — 88,8%) и у детей старше 12 лет (омепразол+амоксциллин+нифурател — 87,5%), быстрое купирование клинических симптомов,

отличная переносимость и безопасность данных режимов антихеликобактерной терапии, что позволяет рекомендовать их использование в лечении Нр-ассоциированных гастритов, гастродуоденитов и язвенной болезни у детей.

Список литературы находится в редакции

#### **Helicobacter pylori у дітей: сучасні підходи до діагностики і шляхи оптимізації терапії**

*О.Г. Шадрін\*, Н.Е. Зайцева\*\*, Т.А. Гариничева\*\*\**

\*Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, м. Київ

\*\*Дитячий міський гастроентерологічний центр, м. Київ, Україна

\*\*\*Амбулаторно-консультативне відділення міської клінічної лікарні ім. Б.Я. Резника, м. Одеса, Україна

**Мета:** оцінка ефективності і безпечності схем потрійної терапії з використанням ніфурателю для ерадикації *Helicobacter pylori* у педіатричній практиці.

**Пацієнти і методи.** Під спостереженням знаходились 60 дітей віком від 6 до 17 років. Обстеження включало збір скарг та анамнезу захворювання, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Головною скаргою у всіх пацієнтів був біль.

**Результати.** У ході обстеження було виявлено наступну патологію, асоційовану з хеликобактерною інфекцією: хронічний гастрит — 15 (25%), хронічний гастродуоденіт — 39 (65%), виразкова хвороба ДПК — 6 (10%) дітей. Для ерадикації *Helicobacter pylori* у дітей віком від 6 до 12 років (18 осіб) застосовувалася потрійна схема, що включала препарат колоїдного субцитрату вісмуту у поєднанні з амоксициліном і ніфурателем, у дітей старше 12 років (42 особи) — омепразол у поєднанні з амоксициліном і ніфурателем. У результаті лікування у всіх пацієнтів відмічено виразну позитивну клінічну динаміку і досягнуто високих показників ерадикації *Helicobacter pylori*.

**Висновки.** Встановлено високу і достатню ефективність схем ерадикації *Helicobacter pylori* першої лінії у дітей до 12 років (88,8%) і у дітей старше 12 років (87,5%). Швидке купірування клінічних симптомів, добра переносимість і безпечність даних режимів терапії дозволяє рекомендувати їх у лікуванні хеликобактер-асоційованих захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей.

**Ключові слова:** *Helicobacter pylori*, ерадикація, потрійна терапія.

#### **Helicobacter pylori among children: modern approaches to the diagnosis and ways to optimize the therapy**

*O.G.Shadrin\*, N.E.Zaytceva\*\*, T.A.Garicheva\*\*\**

\*Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine, Kiev

\*\*Children state gastroenterology center, Kiev, Ukraine

\*\*\*Ambulatory advisory department of the state clinical hospital of B.Y.Reznik, Odessa, Ukraine

**Purpose:** an efficiency and safety evaluation of the triple therapy schemes using the nifuratel for *Helicobacter pylori* eradication in pediatric practice.

**Patients and methods:** there were 60 children from 6 to 17 years under observation. The very observation included the complaints and medical history, laboratory and instrumental methods. The main patients complaint was the pain.

**Results:** as a result of an observation there was the following pathology, associated with *Helicobacter pylori* infection: chronic gastritis — 15 (25%), chronic gastroduodenitis — 39 (65%), peptic ulcer — 6 (10%) children. For the *Helicobacter pylori* eradication among children from 6 to 12 years (18 persons) it was used the triple scheme, including the drug of the colloidal bismuth subcitrate in combination with amoxicillin and nifuratel, the children older than 12 years (42 persons) — omeprazole in combination with amoxicillin and nifuratel. As a treatment result all the patients had the positive clinical dynamics and it was achieved the *Helicobacter pylori* eradication high rate.

**Conclusion:** it was set a high and sufficient efficiency schemes of the *Helicobacter pylori* eradication among children up to 12 years (88,8%) and the older than 12 years (87,5%). The fast clinical symptoms cupping, excellent tolerability and safety of the very therapy allows to recommend them in the treatment of the *Helicobacter pylori*-associated diseases of the gastrointestinal tract among the children.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, eradication, triple therapy

#### **Сведения об авторах:**

**Шадрин Олег Геннадиевич** — проф., д. мед. н., зав. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Зайцева Надежда Евгеньевна** — к. мед. н., врач-гастроэнтеролог высшей категории Детского городского гастроэнтерологического центра, главный районный детский гастроэнтеролог. Адрес: г. Киев, ул. Копыловская, 1/7; тел. (044) 468-33-06.

**Гарыничева Татьяна Александровна** — зам. гл. врача по лечебной работе амбулаторно-консультативного отделения городской клинической больницы им. Б.Я. Резника. Адрес: г. Одесса, ул. Дворянская, 10; тел. (048) 726-47-01.

Статья поступила в редакцию 22.08.2014 г.



УДК:616.34.-008.314.4-036.1-087

**В.В. Корнева, В.Г. Козачук, Е.А. Боярская,  
М.А. Капичина, Т.В. Тараненко, Т.Е. Маковская**

## **Ведущие проявления хронических запоров у детей и возможные пути их разрешения**

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина  
Киевская городская детская клиническая больница №1, Украина

**Цель:** изучение и обобщение данных о клинической эффективности препарата «Биоспорин-Биофарма» при хронических запорах у детей.

**Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от одного года до 15 лет с хроническим запором. Пациентам основной группы (30 человек) в комплекс лечения включался Биоспорин. Пациенты группы сравнения (30 человек) получали в комплексной терапии запора другие препараты с пробиотическим эффектом.

**Результаты.** Применение Биоспорина, обладающего высокой антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микробам, создавало явные преимущества в эффективности терапии, как в динамике лечения, так и в отдаленном периоде. Отмечено противоаллергическое действие препарата и стойкое купирование синдрома метеоризма у детей основной группы.

**Выводы.** Лечение хронических запоров детей в ряде случаев требует применения дополнительных методов лечения. Клиническая эффективность препарата «Биоспорин-Биофарма» в терапии хронических запоров детей позволяет рекомендовать его включение в схемы профилактики и лечения данной патологии.

**Ключевые слова:** дети, хронический запор, метеоризм, пробиотики, Биоспорин-Биофарма.

### **Введение**

Хронические запоры представляют собой важную медико-социальную проблему. В развитых странах запорами страдают 30–50% взрослого трудоспособного населения. Истинная распространенность запоров у детей неизвестна, ввиду низкой обращаемости родителей к врачу и недостаточного знания данной патологии педиатрами.

Считается, что запорами страдают от 10% до 25% детского населения и примерно 70% больных гастроэнтерологического профиля [1,5]. В отличие от взрослых, у которых в первую очередь учитывают длительность акта дефекации, у детей основное значение придается увеличению интервалов между дефекациями. А как известно, у детей разных возрастных групп интервал между дефекацией отличается.

Хронический запор детей (ХЗД) диагностируют тогда, когда его симптомы у пациента наблюдаются более трех месяцев. Запор, как правило, не является самостоятельной нозологической формой и рассматривается как симптомокомплекс различных состояний.

Ведущей причиной ХЗД являются функциональные гастроинтестинальные нарушения у детей, в частности функциональные запоры, которые, согласно Римским критериям диагностики III, входят в рубрику «Детские функциональные гастроинтестинальные нарушения: Новорожденные/Дети раннего возраста — G7 Функциональный запор (Functional Constipation); Дети/Подростки — H2b. Синдром раздраженного кишечника (Irritable Bowel Syndrome)» как один из ведущих его симптомов [12,18].

Многие исследователи предлагают разные классификационные подходы в диагностике ХЗД. Одной из удобных на практике является классификация, рекомендованная ААР (Американская академия педиатрии) в 2002 г., в основе которой лежит степень компенсации. Согласно этой классификации в течении заболевания выделяют три клинические стадии:

1. Компенсированная стадия — частота стула составляет один раз в 2–3 дня, характерно чувство неполного опорожнения кишечника. У половины больных отмечается метеоризм. Боли в животе имеются в половине случаев, пропадают или усиливаются после акта дефекации.

2. Субкомпенсированная стадия — задержка стула от 3 до 5 суток, самостоятельного стула нет, дефекация происходит после приема слабительных препаратов или очистительных клизм. Часто беспокоят боли в животе, отмечается метеоризм, болезненная дефекация, появляются внешне проявляющиеся запоры.

3. Декомпенсированная стадия — задержка стула до 10 суток и более. Самостоятельного стула нет. Стул можно получить лишь после применения гипертонических или сифонных клизм. При пальпации живота можно определить «каловые камни». Выраженный метеоризм. Развивается энкопрез, отмечаются выраженные признаки каловой интоксикации [1,17].

В клинической картине запоров, кроме изменения частоты актов дефекации, отмечаются также абдоминальные симптомы: чувство тяжести, «распирания», боли в животе, метеоризм, неудовлетворенность после дефекации. Присущи и системные проявления: психоэмоциональные, нейровегетативные расстройства, анемия, дерматоаллергический синдром, проявления общей каловой интоксикации, гиповитаминоза. Для детей грудного возраста типично повышенное беспокойство и плач при дефекации [1,5].

К современным особенностям ХЗД можно отнести:

- «омоложение» этого состояния у детей;
- четкая взаимосвязь с ранним искусственным вскармливанием;
- преобладание в клинике аллергических проявлений;
- распространенность изменений кишечной микрофлоры с раннего возраста;
- сочетание с неоправданной и нерациональной антибиотикотерапией и другими медикаментозными влияниями;
- запоры как следствие перенесенной перинатальной травмы центральной нервной системы;
- возрастающая роль метаболических провоцирующих факторов;
- увеличение роли системных проявлений (психоэмоциональные, нейровегетативные расстройства, анемия, железodefицитные состояния, частота сочетания с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани);

— рост эндокринных изменений, в первую очередь заболеваний щитовидной железы, как у самих пациентов, так и у их матерей [5,7,8].

Из клинических особенностей ХЗД доминируют проявления метеоризма, симптомы изменения состояния кишечной микробиоты [4,25]. Как видно из приведенной выше классификации и опыта многих педиатров, одним из ведущих современных клинических признаков ХЗД является метеоризм, который распространен у 80–95% детей с данной проблемой. Это связано с изменением кишечной микрофлоры, преобладанием гнилостных процессов, которые провоцируют избыточное газообразование. Важным моментом является нарушение двигательной активности кишечника, приводящее к тому, что больной ощущает боль при таком объеме кишечного газа, который спокойно переносится здоровыми людьми [13,18,25].

Как указывалось выше, в старшем возрасте хронические запоры часто обусловлены синдромом раздраженного кишечника (СРК), в соответствии с Римскими критериями III (2006) — СРК с запорами, констипацией. В патогенезе СРК ведущую роль играют такие основные факторы: нарушения регулирующей роли ЦНС; развитие вегетативных дисфункций; нарушения моторики и кишечного биоценоза [12,18].

По мнению большинства исследователей данной проблемы, в возникновении и прогрессировании проявлений СРК особую роль играет дисбиоз кишечника. Так, в «Унифицированном клиническом протоколе медицинской помощи детям с синдромом раздраженного кишечника» (2013) указано, что дисбиоз является практически постоянным спутником СРК [12].

При лечении функциональных запоров, согласно последним протокольным рекомендациям (2013), целесообразно придерживаться режима (активный образ жизни, в том числе ЛФК), диетического питания (стол №3, в том числе пищевые волокна, фруктовые и овощные пюре, достаточное количество жидкости), употреблять соответствующие минеральные воды (при гипермоторных функциональных запорах — слабощелочную минеральную воду — «Есентуки-4», «Славянскую» в теплом виде, при гипомоторных вариантах — сильно минерализованную воду «Есентуки-17» в холодном виде) [5,12,13]. Однако эта стартовая терапия не дает стойкого улучшения состояния, что мотивирует педиатров, семейных врачей к поиску разновекторной терапии. Согласно международным подходам и последним протокольным рекомендациям, лечение запора следует начинать с применения тримбутита (более известного в Украине как Трибудаг, причем детям преимущественно в виде суспензии). Эта терапия, в силу ряда причин (отсутствие должного опыта, ценовая, ментальная и др.), мало используется в Украине. Чаще используются слабительные средства (препараты лактулозы, антрогликозиды, ламинарид, производные фенолфталеина, касторовое масло и другие средства, которые увеличивают объем и размягчают кишечное содержимое). Но длительное использование этой группы препаратов может привести к привыканию и необходимости в постоянном повышении дозы. При необходимости используются очистительные и лечебные клизмы. Очень важна психотерапия (в первую очередь для детей старшего возраста). Эффективно и немедикаментозное лечение (физиотерапевтическое, бальнеологическое). В среднем длительность терапии достигает от 6 до 24 месяцев жизни, в ряде случаев и более. В случае органических запоров необходимо выяснить первопричину и решить проблему, вплоть до хирургического вмешательства, а в дальнейшем

проводить поддерживающую и симптоматическую терапию [1,7,8,12].

Если анализировать наиболее распространенный в Украине за последнее десятилетие медикаментозный подход в лечении хронических запоров, то следует остановиться на лактулозе и на основных механизмах ее действия.

Механизм послабляющего эффекта лактулозы заключается в следующем: биотрансформация до короткоцепочечных жирных кислот; увеличение биомассы и объема в кишечнике; повышение осмотического давления; снижение pH кишечного содержимого. Кроме того, лактулоза способствует: активизации жизнедеятельности *Bifidobacterium*, абсорбции минералов, улучшает детоксикационную функцию печени; ингибирует образование вторичных желчных кислот, подавляет всасывание токсичных метаболитов. В то же время с увеличением биомассы сахаролитических бактерий, связанных с механизмом расщепления лактулозы, необходимо дополнительное количество витаминов группы В, особенно витамина В<sub>12</sub>. Снижение pH кишечника, как один из механизмов эффективности лактулозы, потенцируется аскорбиновой кислотой. Для биотрансформации до короткоцепочечных жирных кислот необходимы витамины группы В. Все эти механизмы потенцируются некоторыми пробиотиками. Следует помнить, что пробиотики могут улучшать перистальтику кишечника; бифидобактерии и лактобактерии вырабатывают молочную и другие кислоты, тем самым снижая pH в кишечнике и стимулируя его моторику [5,8,25].

Большинство исследователей проблемы в педиатрии отмечают при ХЗД разного генеза изменение микробиологического пейзажа кишечника [1,7,12]. Такие состояния многие годы трактовали как дисбиоз (дисбактериоз).

Многочисленные метаанализы подтвердили клиническую пробиотическую эффективность таких штаммов микроорганизмов, как *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus reuteri* *Protectis*, *E. faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaris*, *S. boulardii*, однако четко идентифицировать даже такие эффективные штаммы микроорганизмов в ряде пробиотических препаратов не всегда представляется возможным [4,10,19].

Кроме того следует учитывать, что геномы микроорганизмов служат важным дополнением генома человека, что дает основания рассматривать человека, как «сверхорганизм». Следует помнить, что в геноме человека всего 2,85 миллиарда пар оснований, а в геноме одной (!) бактерии — 2–5 миллионов пар оснований. Следовательно, в определенной ситуации у ребенка возникает риск «геномного взлома». Причины таких нежелательных реакций разнообразны: транзиторный иммунодефицит, в том числе на фоне респираторной инфекции; длительная или нерациональная антибактериальная терапия; влияние неблагоприятных экологических факторов и т.п. Поэтому использование самоэлиминирующихся антагонистов (транзиторная флора!) крайне актуально для восстановления нормальной микробиоты и является одним из критериев их безопасности для человека [4,24].

К таким препаратам относится «Биоспорин-Биофарма» (производства ЧАО «Биофарма»). Представлен этот пробиотический препарат спорообразующими самоэлиминирующимися бактериями из рода *Bacillus*, которые проявляют антагонистическую активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микробам и не влияют на представителей нормальной микрофлоры кишечника. Одна доза препарата содержит лиофилизированные живые микробные клетки *Bacillus subtilis* УКМ В-5007:  $1 \times 10^9$ – $8 \times 10^9$ , *Bacillus licheniformis* УКМВ-5514:  $1 \times 10^8$ – $2 \times 10^9$ . Антагонисти-

ческое действие бактерий осуществляется за счет продукции различных по природе биологически активных веществ: полипептидных антибиотиков, лизоцима, литических ферментов, которые обладают как бактериоцидным, так и бактериостатическим эффектом. Кроме того, *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis* в процессе своей жизнедеятельности потенцируют выработку в эпителии слизистой желудочно-кишечного тракта антимикробных пептидов [2,8,14].

*Bacillus subtilis* синтезирует комплекс ферментов, оказывающих стимулирующее и регулирующее влияние на процесс пищеварения и способствующих улучшению усвоения пищи. Одним из ведущих показаний к применению препарата «Биоспорин-Биофарма» в педиатрической практике является коррекция микробиоты при дисбактериозе, который возникает вследствие антибиотикотерапии или иных причин. Следует обратить внимание, что Биоспорин-Биофарма назначается детям, начиная с 3-месячного возраста. Согласно инструкции, Биоспорин-Биофарма применяется в виде суспензии внутрь по 1 дозе (1 чайная ложка воды на 1 дозу препарата) 2–3 раза в сутки (в зависимости от возраста) в течение 10–20 дней внутрь. Следует отметить, что сладковатый вкус препарата нравится пациентам, и они его охотно принимают.

Биоспорин-Биофарма за счет синтеза дипиколиновой кислоты изменяет pH кишечника в кислую сторону, тем самым увеличивая перистальтику и сокращая время транзита по кишечнику, что благоприятно сказывается на лечении запора. За счет синтеза дипиколиновой кислоты также создаются благоприятные условия для заселения кишечника нормофлорой [3,11,15].

Следует учитывать и ингибирующее действие дипиколиновой кислоты на *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*. В сочетании с усилением местного метаболизма, сдвигом pH кишечника в кислую сторону, эти моменты являются новыми элементами специфического механизма пробиозиса споровых пробиотиков. При этом началом их пробиотического действия следует считать контакт препарата с эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта организма-реципиента и с последующей диффузией на слизистые протеолитических ферментов, каталазы, дипиколиновой кислоты. Все это создает условия для активации пищеварительных и обменных процессов. Далее в течение двух часов около 90% спор переходят в вегетативные формы с интенсивной продукцией физиологически активных веществ, которые воздействуют на процессы пищеварения и на патогенные микроорганизмы. Биоспорин-Биофарма потенцирует элиминацию патогенной микрофлоры, а через небольшой промежуток времени, являясь транзитным участником кишечного микробиоценоза, самоэлиминируется [2,3,11].

Механизм противоаллергического действия Биоспорина-Биофарма в значительной мере объясняется комплексным ферментативным действием спорообразующих бактерий — расщеплением пищевых или микробных аллергенов на субединицы, лишенные биологической активности, и активным участием в синтезе ферментов, в том числе субтилизина. Субтилизин — ферменты класса гидролаз, катализирующие гидролиз белков и пептидов, а также сложных эфиров и амидов N-защищенных аминокислот. Субтилизин обладает широкой специфичностью по отношению к аминокислотам, образующим пептидную связь. Этот фермент продуцируется *Bacillus subtilis* и родственными бактериями [11].

Благодаря высокой метаболической активности бактерий в кишечнике, отмечается прекращение образования и всасывания продуктов брожения, происходит и потенциру-

ется ферментативное расщепление токсинов, высокомолекулярных белков и других аллергенов, тем самым купируется симптом метеоризма [1,2,20].

Исследования клинических особенностей течения ХЗД показывают тесную связь этих заболеваний с железодефицитными состояниями (как латентными, так и собственно железодефицитной анемией). Хронический запор, как и железодефицитные состояния, провоцирует возникновение синдрома снижения местной иммунной защиты. Поэтому проблемы нормализации микрофлоры кишечника, улучшения ее витаминосинтезирующей функции, противовоспалительное действие, являются крайне актуальными для полноценного гемопоэза, а также для лечения ХЗД [1,10]. Препарат «Биоспорин-Биофарма» создает предпосылки для активного всасывания железа, витаминосинтезирующей активности микрофлоры кишечника, тем самым осуществляет профилактику и оказывает лечебный эффект при железодефицитных состояниях у детей.

По данным ряда исследователей, у детей с хроническими запорами более чем в половине случаев встречается синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. У этих детей, как правило, отмечен дефицит витамина С. Аскорбиновая кислота влияет на продукцию и сохранение коллагена, что крайне важно для сохранения тонуса, полноценного кишечного пассажа. А как указывалось выше, *Bacillus subtilis* синтезируется комплекс ферментов, создающих условия для более активного всасывания аскорбиновой кислоты в кишечном канале пациента [3,11].

Учитывая вышеизложенные клинико-фармакологические механизмы действия лактулозы в терапии ХЗД (биотрансформация до короткоцепочечных жирных кислот, требующая дополнительного количества витаминов группы В; увеличение биомассы и объема в кишечнике; повышение осмотического давления; снижение pH кишечника содержания и др.) и сопоставляя с эффектами, возникающими в результате применения препарата «Биоспорин-Биофарма», можно говорить о его потенцирующем влиянии на эффективность указанного слабительного средства [11,17].

Полученные данные о разностороннем действии Биоспорина-Биофарма свидетельствуют о том, что препарат эффективен для коррекции микрофлоры желудочно-кишечного тракта, его механизм действия создает условия для купирования ряда симптомов, типичных для этих пациентов, позволяет потенцировать клинический эффект препарата лактулозы — наиболее распространенного препарата стартовой терапии ХЗД.

**Цель** исследования: изучение и обобщение данных о клинической эффективности отечественного препарата «Биоспорин-Биофарма» при хронических запорах детей.

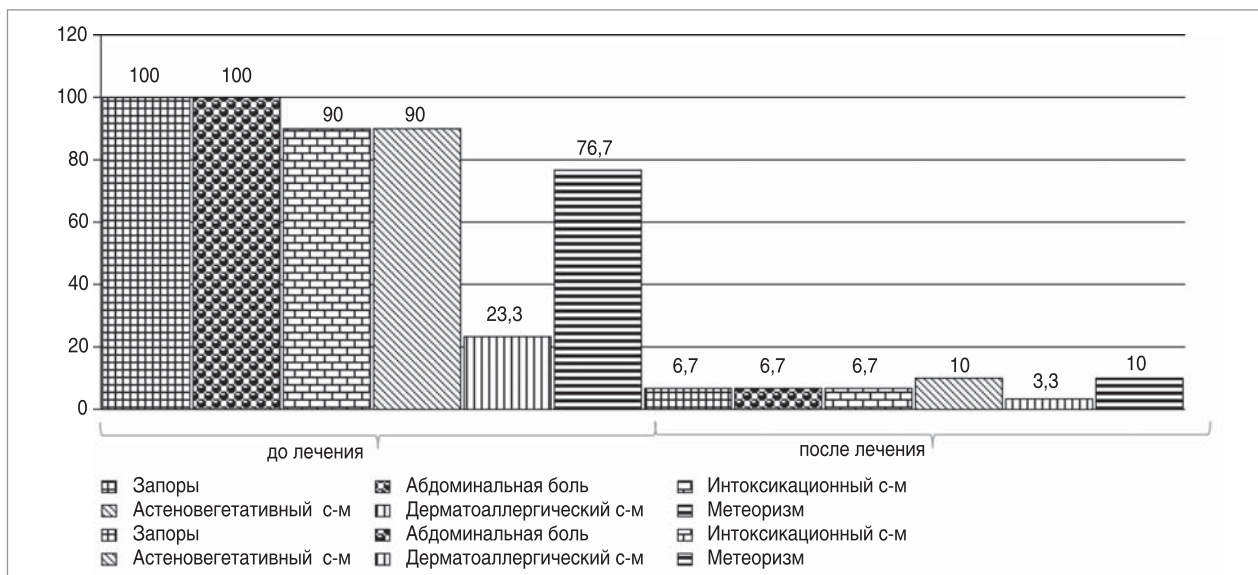
### Материал и методы исследования

Изучена эффективность разных методов терапии ХЗД, обобщены данные о клиническом применении препарата «Биоспорин-Биофарма» при этом заболевании.

Внедрение препарата «Биоспорин-Биофарма» в терапию ХЗД проводилось на базе Киевской городской детской клинической больницы №1 (главный врач — Ю.А. Кожара), которая является клинической базой кафедры педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика (заведующий кафедрой — профессор В.В. Бережной).

Препарат «Биоспорин-Биофарма» (производства ЧАО «Биофарма») назначался детям с хроническими запорами. Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 1 года до 15 лет. Дети были разделены на две сопоставимые по возрасту, полу, этиологическим факторам группы (по 30 пациентов в каждой).





**Рис. 1.** Динамика жалоб у больных основной группы под воздействием терапии (%), достоверность отличий показателей до и после лечения  $p < 0,05$

Лечение проводилось согласно отечественным протокольным рекомендациям 2011 и 2013 гг. Комплексная терапия всех пациентов с ХЗД включала соответствующую диету, препараты лактулозы, тримексита, местную терапию (свечи, микроклизмы), физиотерапевтическое лечение, комплексы витаминов [14].

Кроме протокольной терапии пациентам первой (основной) группы назначался препарат с пробиотической активностью Биоспорин-Биофарма. При ХЗД его назначали внутрь по 1 дозе 2 раза в сутки в течение 10–15 дней. Переносимость препарата у всех детей была хорошей.

Пациенты второй группы (сравнения) получали в комплексной терапии другие препараты с пробиотическим эффектом. При необходимости проводилось лечение основного заболевания.

### Результаты исследования и их обсуждение

Причины хронических запоров у детей обеих групп были следующими: органические — долихосигма (49%), мегаколон (38%), ректальные трещины (13%); функцио-

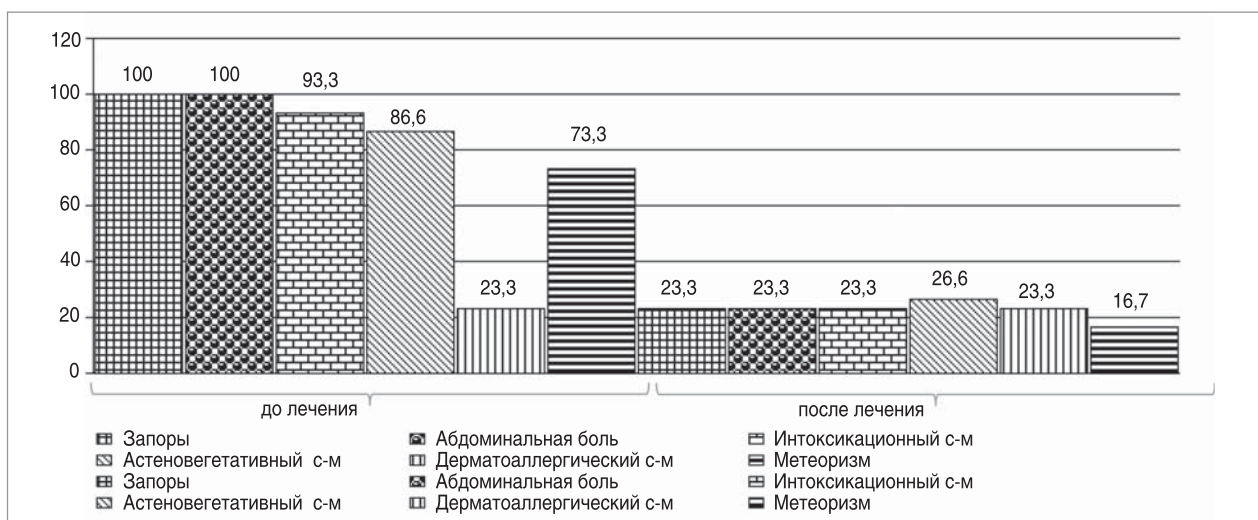
нальные причины — неврогенные (51%), алиментарные (21%), психогенные (21%), эндокринные (7%).

В клинической картине преобладали следующие симптомы: запоры, метеоризм, абдоминальный, болевой, интоксикационный, астеновегетативный (с нарушением аппетита), дерматоаллергический синдромы. У 52 (86,6%) детей обеих групп были клинико-параклинические проявления дефицитной анемии I степени или латентного железодефицитного состояния. У 70% обследуемых детей отмечены клинические эквиваленты синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

У более чем двух третей пациентов доминировал симптом метеоризма. Этот показатель, вероятно, был бы еще выше, учитывая возраст детей и явную субъективность в этом возрасте.

Динамика симптомов на фоне лечения представлена на рис. 1 и 2.

Всем детям проводилось исследование микрофлоры кишечника. Изменения биоценоза до начала лечения были выявлены у всех больных обеих групп (рис. 3).



**Рис. 2.** Динамика жалоб у больных группы сравнения под воздействием терапии (%), достоверность отличий показателей до и после лечения  $p < 0,05$



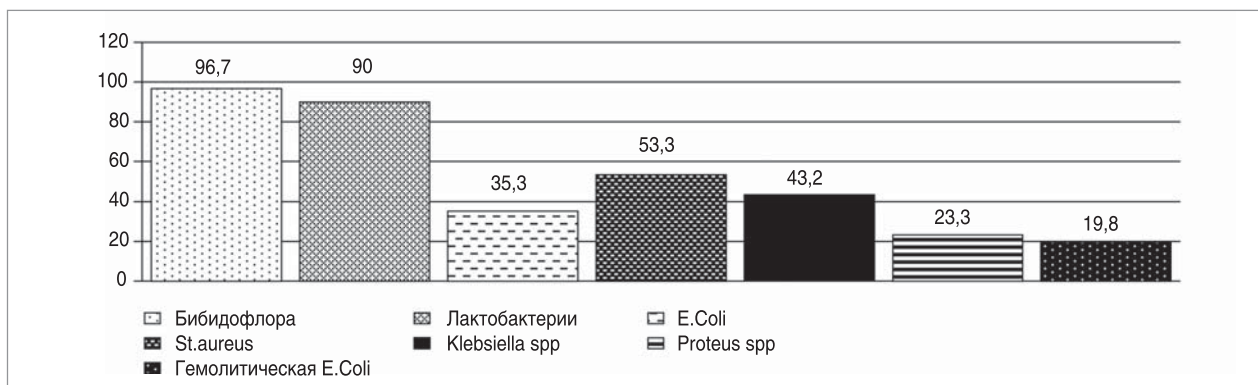


Рис. 3. Состав кишечной микрофлоры у больных ХЗД до начала лечения (% детей)

В процессе лечения у детей первой группы, получавших препарат с пробиотической активностью Биоспорин-Биофарма, была достоверно выше тенденция к нормализации кишечной микрофлоры, чем у детей второй группы ( $p < 0,05$ ). Так, в основной группе нормализации содержания в кишечной микробиоте представителей бифидофлоры удалось достичь у 93,3% детей (во второй — у 83%), лактофлоры — у 90% (80%), *E. coli* — у 90% (76,6%), *St. aureus* — у 93,4% (83,3%), *Klebsiella spp.* — у 93,4% (86,7%), *Proteus spp.* — у 93,4% (86,7), гемолитической *E. coli* — у 97,7% (86,7%) соответственно.

Следовательно, на фоне проводимой терапии и после окончания курса препарата «Биоспорин-Биофарма» у пациентов основной группы была установлена отчетливая тенденция к улучшению микробного пейзажа кишечника (достоверность отличий показателей до и после лечения  $p < 0,05$ ). Она проявлялась, прежде всего, нормализацией защитной флоры (бифидо- и лактобактерий, непатогенных штаммов кишечной палочки), исчезновением или значительным снижением обсеменения условно-патогенной микрофлорой — стафилококком, протеем, гемолитической *E. coli*, клебсиеллой. В то же время во второй группе отмечена более медленная тенденция к улучшению микробного пейзажа. Из приведенных сопоставимых данных можно констатировать, что в первой группе была более выраженная позитивная динамика восстановления физиологической микрофлоры детей по сравнению со второй группой.

Клиническая эффективность терапии отмечена у всех (100%) детей первой группы и у большинства (76,69%) детей второй группы.

В первой группе уменьшение проявлений симптомов ХЗД было отмечено к 5 дню терапии в 50% случаев, а к 15 дню лечения купирование запоров отмечено у 93,3% пациентов. Следует отметить достоверный клинический эффект снижения основных симптомов ( $p < 0,05$ ). Особенно четко положительная динамика прослеживается в купировании симптома метеоризма (снижение более чем в 7 раз).

Во второй группе уменьшение проявлений симптомов ХЗД к 5 дню терапии было отмечено только в 33% случаев, а к окончанию комплексной терапии (к 15 дню) удалось купировать синдром запора только у 76,69% больных.

Было проведено катамнестическое наблюдение на протяжении 12–24 месяцев за 38 пациентами обеих групп (63,3% из общей когорты): 22 человека из первой группы и 16 из второй.

У пациентов первой группы за указанный период было проведено в комплексном противорецидивном лечении 2–3 профилактических курса самоэлиминирующимся био-

препаратом Биоспорин-Биофарма (по 1 дозе 2 раза в сутки в течение 10–20 дней внутрь).

У детей второй группы на протяжении катамнестического периода наблюдений курсового приема пробиотиков не было.

Анализ постмаркетингового наблюдения на протяжении 12–24 месяцев показал, что 87% детей первой группы не имели выраженных проявлений хронического запора и ассоциированных с ним клинических симптомов; симптом метеоризма не беспокоил 100% детей; не отмечались проявления дефицитной анемии; уменьшились клинические эквиваленты синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

У половины (50%) детей из второй группы зафиксированы клинические проявления ХЗД. У 46% пациентов не удалось стойко купировать проявления метеоризма. У каждого второго пациента этой группы за указанный период наблюдения были клинико-параклинические проявления дефицитной анемии I степени.

Учитывая небольшую катамнестическую группу наблюдений, пока сложно делать окончательные выводы. Данная проблема остается в поле нашего внимания.

Противорецидивная высокая эффективность препарата «Биоспорин-Биофарма» у пациентов с ХЗД в первую очередь обусловлена эффектом нормализации микрофлоры кишечника на фоне его применения [4,8,12,15]. Большое значение имеет и противоаллергическое действие препарата, которое в значительной мере объясняется комплексным ферментативным влиянием спорообразующих бактерий, расщеплением пищевых или микробных аллергенов на субединицы, лишённые биологической активности. Этими же свойствами, вероятно, обусловлено снижение градиента гнилостной микрофлоры кишок, что существенно уменьшает симптомы метеоризма. Купирование метеоризма также обусловлено нормализацией кишечной микробиоты. Возможно, указанный биопрепарат уменьшает проявления железодефицитных и других микроэлементно-витаминных дефицитов, которые присущи практически всем пациентам с ХЗД. Данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении [3,11,14].

### Выводы

1. Хронические запоры представляют собой важную медико-социальную проблему, в том числе и в педиатрии. Большинство запоров носят функциональный характер. К современным особенностям хронических запоров у детей можно отнести «омоложение» этого состояния, четкую взаимосвязь с ранним искусственным вскармливанием и аллергическими проявлениями, высокий уровень измене-

ний кишечной микробиоты, начиная с раннего возраста, в том числе антибиотикоассоциированных, рост системных клинических проявлений и др. За последнее десятилетие проблема метеоризма стала заняла лидирующие позиции в этой патологии.

2. Только у около 60% детей с запором отмечено успешное лечение слабительными средствами, в то же время значительное количество детей нуждается в долгосрочной терапии; приблизительно 30% детей после периода полового созревания продолжают бороться с симптомами запора.

3. Терапия хронических запоров, которая базируется на отечественных протоколах, в ряде случаев требует дополнительных методов, в частности подключения препаратов, нормализующих кишечную микробиоту.

4. Пациентоориентированные подходы терапии при хронических запорах у детей предполагают включение в комплексную терапию этого состояния самоэлиминирующегося антагониста патогенной и условно-патогенной микрофлоры — отечественного препарата «Биоспорин-Биофарма».

5. В клинических исследованиях показана эффективность препарата «Биоспорин-Биофарма», проявляющаяся в стойком купировании синдрома метеоризма у детей с хроническими запорами.

6. Клинический опыт педиатров, детских гастроэнтерологов подтверждает эффективность препарата «Биоспорин-Биофарма» в противорецидивной терапии хронических запоров детей. Такая тактика позволяет оптимизировать терапию этого распространенного в педиатрической практике состояния и улучшить качество жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. В. Гастроэнтерология дитячого віку : підр. / Ю. В. Белоусов. — К. : СПД Коляда О. П., 2007. — 440 с.
2. Биоспорин Биофарма при лечении кишечных инфекций / К. Лигеза, В. Чаплинский, И. Сорокулова [и др.] // Доктор. — 2004. — № 3. — С. 54—56.
3. Борщ С. К. Диференційоване використання пробіотиків для антагоністичного впливу на грампозитивні бактерії у лікуванні кишкових інфекцій і синдрому дисбактеріозу кишечника / С. К. Борщ // Ліки і життя. — 2008. — № 6. — С. 23—31.
4. Діарея і блювання, спричинені гастроентеритом: діагностика та лікування у дітей до 5 років. National Institute for Health and Clinical Excellence — Національний інститут якості медичної допомоги (Велика Британія). Рекомендації NICE (квітень 2009 р.)
5. Заболевания кишечника у детей / В. Г. Майданник, В. В. Корнейчук, Н. В. Хайтович, Г. В. Салтыкова. — К. : ВБ «Аванпост-Прим», 2008. — 487 с.
6. Закрепи у дітей та підлітків. Рекомендації NICE (травень 2010р.) // Дитячий лікар. — 2010. — № 4. — С. 82—89.
7. Захарова И. Н. Запоры у детей [Электронный ресурс] / И. Н. Захарова, Е. Н. Малова. — Режим доступа : <http://www.lvrach.ru/2004/01/4530906/>. — Название с экрана.
8. Использование Биоспорина-Биофарма в терапии хронических запоров у детей / В. В. Корнева, В. Г. Козачук, Е. А. Боярская, М. А. Капичина // Совр. педиатрия. — 2010. — № 6. — С. 68—72.
9. Корекція Біоспорином порушень мікробіоцинозу кишечника у новонароджених дітей / І. Б. Сорокулова, Л. А. Сафронова, В. П. Виноградов [та ін.] // Совр. педиатрия. — 2014. — № 3 (59). — С. 121—124.
10. Педіатрія : національний підручник : у 2 т. / за ред. проф. В. В. Бережного. — К., 2013. — Т. 2. — С. 423—443.
11. Похиленко В. Д. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность / В. Д. Похиленко, В. В. Перелыгин // Химич. и биологич. безопасность. — 2007. — № 2—3. — С. 27—33.
12. Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення : наказ МОЗ України від 29.01.2013 № 59 [Електронний документ]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
13. Сапа Ю. С. Функциональные запоры у детей [Электронный ресурс] / Ю. С. Сапа // Педиатрия. — 2008. — Т. 68, № 3. — С. 22—27. — Режим доступа : [http://rusmg.ru/fordoc/gastro/funk\\_zap\\_det\\_1.shtml/](http://rusmg.ru/fordoc/gastro/funk_zap_det_1.shtml/). — Название с экрана.
14. Смирнов В. В. Антибиотики и/или пробиотики: размышления и факты / В. В. Смирнов // Лікування та діагностика. — 2001. — № 3. — С. 8—16.
15. Сорокулова И. Б. Влияние пробиотиков из бацилл на функциональную активность макрофагов / И. Б. Сорокулова // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2007. — № 2. — С. 28—29.
16. Чаплинский В. Я. Биоспорин — эффективный лечебный препарат на основе бацилл / В. Я. Чаплинский // Доктор. — 2004. — № 4. — С. 75—76.
17. Чернякова В. И. Бактериологическая и иммунобиологическая эффективность биоспорина при неспецифическом язвенном колите / В. И. Чернякова, Н. М. Береза, С. И. Селезнева // Провизор. — 1998. — № 11. — С. 12—14.
18. Шадрин О. Г. Синдром раздраженного кишечника у детей [Электронный ресурс] / О. Г. Шадрин. — Режим доступа : <http://www.medicusamicus.com/index.php>. — Название с экрана.
19. American Gastroenterological Association. AGA technical review on irritable bowel syndrome // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123. — P. 2108—31.
20. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate / P. E. Hyman, P. J. Milla, M. A. Benninga [et al.] // Toddler. Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130 (5). — P. 1519—1526.
21. Irena V Pinchuk, In Vitro активность пробиотического штамма *Bacillus subtilis* 3, направленная против *Helicobacter pylori*, обусловлена секрецией антибиотиков / Pinchuk Irena V, Bressollier Philipp // Центр де RMN, Université Claude Bernard, Lyon 1, ESPCPE Lyon, 69622 Vxllerbane Cedex, Франция.
22. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP) / C. Romano C. [et al.] // Journal of Paediatrics and Child Health. — 2010. — Vol. 1011.
23. Pediatric gastroenterology drug formulary. The Therapeutics Subcommittee of the Patient Care Committee, North American // Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2000. — July.
24. University of Michigan Medical Center. Idiopathic constipation and soiling in children. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 1997. 5 p. [4 references].
25. Youssef N. N. Chronic Childhood Constipation Is Associated with Impaired Quality of Life / N. N. Youssef, A. L. Langseder, B. J. Verga Mones // Case-Controlled Study JPGN. — 2005. — Vol. 41. — P. 56—60.

### Провідні прояви хронічних закрепів у дітей і можливі шляхи їх лікування

**В.В. Корнева, В.Г. Козачук, К.А. Боярська, М.А. Капичина, Т.В. Тараненко, Т.С. Маковська**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна  
Київська міська дитяча клінічна лікарня №1, Україна

**Мета:** вивчення та узагальнення даних щодо клінічної ефективності препарату «Биоспорин-Биофарма» при хронічних закрепах у дітей.

**Пацієнти і методи.** Під спостереженням знаходились 60 дітей віком від одного до 15 років з хронічним закрепом. Пацієнтам основної групи (30 осіб) у комплекс лікування включався Биоспорин. Пацієнти групи порівняння (30 осіб) отримували у комплексній терапії закрепу інші препарати з пробіотичним ефектом.

**Результати.** Застосування Біоспорину, що має високу антагоністичну активність щодо патогенних та умовно-патогенних мікробів, створювало виразні переваги в ефективності терапії, як у динаміці лікування, так і у віддаленому періоді. Відмічено протиалергічну дію препарату та стійке купірування синдрому метеоризму у дітей основної групи.

**Висновки.** Лікування хронічних закрепів дітей у низці випадків вимагає застосування додаткових методів лікування. Клінічна ефективність препарату «Біоспорин-Біофарма» у терапії хронічних закрепів дітей дозволяє рекомендувати його включення у схеми профілактики і лікування даної патології.

**Ключові слова:** діти, хронічні закрепи, метеоризм, пробіотики, Біоспорин-Біофарма.

#### The top features of chronic constipation among children and possible ways to resolve them

V.V. Korneva, V.G. Kozachuk, E.A. Boyarskaya, M.A. Kapychyna, T.V. Taranenko, T.E. Makovskaya

National medical academy of post-graduate education of P.L. Shypik, Kiev, Ukraine

Kiev state children clinical hospital №1, Ukraine

**Purpose:** to study the data about «Biosporin-Biopharma» clinical efficiency with the chronic constipation among children.

**Patients and methods:** there were 60 children under the observation from one year to 15 years old with the chronic constipation. The main group (30) of patients were given the complex treatment -Biosporin. The comparison one (30) were given the other preparations with probiotic effect.

**Results:** Biosporin using had a high antagonistic activity to respect the pathogenic and opportunistic microbes, created an advantages in therapy efficacy during the treatment and in the long term. It was noted an anti-allergic effect of the drug and the sustained relief of bloating syndrome among the main group of children. Conclusion: a treatment of the chronic constipation among children in some cases requires to use of complementary therapy. The clinical effectiveness of the drug «Biosporin-Biopharma» in the chronic constipation therapy among children allows to recommend its inclusion in the scheme of prevention and treatment of the very pathology.

**Key words:** children, the chronic constipation, meteorism, probiotics, «Biosporin-Biopharma».

#### Сведения об авторах:

**Корнева Валентина Владимировна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 32, тел. (044) 412-40-58

**Козачук Валентина Григорьевна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 32, тел. (044) 412-40-58

**Боярская Е.А.** — Киевская городская детская клиническая больница №1

**Капичина М.А.** — Киевская городская детская клиническая больница №1

**Тараненко Т.В.** — Киевская городская детская клиническая больница №1

Статья поступила в редакцию 23.08.2014 г.

#### НОВОСТИ

##### Харьковские хирурги провели уникальную операцию на печени, которая позволяет избежать трансплантации

Сообщается, что медики, используя здоровую часть печени, вырастили недостающую часть прямо в организме пациента, после чего удалили хирургическим путем поврежденную часть органа. В течение нескольких месяцев хирурги из Харьковского института неотложной хирургии готовились к операции, используя технологию немецких коллег.

Как сообщили специалисты, суть технологии заключается в том, чтобы заблокировать большую часть

печени. В течение 7–9 суток в здоровой части органа активно проходят процессы регенерации. После этого проводится вторая часть операции по удалению поврежденной части печени. Это позволяет избежать необходимости пересадки донорского органа.

Такая операция проведена в Украине впервые, а во всем мире их провели всего около сотни. Врачи планируют поставить эти операции «на поток».

*Источник: med-expert.com.ua*

УДК 616.366-003.7-053.2:616-003.236

**Ю.В. Марушко, Ю.И. Тодыка**

## Опыт использования урсодезоксихолевой кислоты у детей с нарушением коллоидного состава желчи

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

**Резюме.** В данной статье проведен анализ мировой литературы с изучением тенденций терапевтических подходов к ведению пациентов детского возраста с билиарным сладжем. Изучена эффективность применения препарата урсодезоксихолевой кислоты на фоне цефтриаксон-ассоциированного сладжа.

**Ключевые слова:** дети, желчнокаменная болезнь, урсодезоксихолевая кислота, билиарный сладж, цефтриаксон.

### Введение

Актуальность проблемы заболеваний жёлчного пузыря у детей, связанных с нарушением коллоидного состава желчи, в том числе и холелитиаза, возрастает в последнее время и сегодня не является приоритетом «медицины взрослых».

Проведенный нами анализ данных мировой литературы показал, что в настоящий момент происходит накопление клинического опыта диагностики и лечения желчнокаменной болезни (ЖКБ) у детей, изучается патогенез и провоцирующие факторы возникновения нарушений физико-химических свойств желчи у детей, приводящих к литогенезу. И поскольку ЖКБ и билиарный сладж у детей всё ещё считается казуистической редкостью, нет достаточного количества масштабных эпидемиологических исследований по данным состояниям, а существующие исследования ограничены количеством пациентов.

По данным исследований, ЖКБ в структуре детской гастроэнтерологической патологии составляет 0,5–1% среди всех госпитализированных больных. Есть данные о встречаемости ЖКБ в Украине среди детей — 0,2 на 1000 детского населения [1]. С.Н. Мехтиев и соавт. (2007) при изучении распространённости билиарного сладжа у взрослых выявили данный феномен у 192 (48%) из 400 обследованных пациентов с различной гастроэнтерологической патологией [5].

Группа ученых под руководством Isabel Wesdorp в 2000 году провела масштабное ретроспективное исследование. Они изучили 4200 абдоминальных сонограмм пациентов в возрасте от 0 до 18 лет с билиарным сладжем и холелитиазом, находившихся на лечении в The Emma Children's Hospital (Amsterdam) в период с 1988 по 1998 гг. Средний возраст пациентов составлял 10,5 лет. Гендерных различий встречаемости нарушения коллоидного состава желчи и холелитиаза у детей в возрасте до 11–12 лет не выявлено, а с наступлением полового созревания заболеваемость преобладала у девочек — 4:1, что соответствует таковым тенденциям у взрослого населения [10]. В то же время Л.А. Харитоновна (2006) сообщает об имеющихся половых особенностях встречаемости холелитиаза в детском возрасте: они отсутствуют в возрасте до 3-х лет, от 4 до 7 лет мальчики болеют в 2 раза чаще, чем девочки, в 10–12 лет соотношение заболевших мальчиков к девочкам составляет 1:2, а в подростковом возрасте — 1:3 [7].

Вопрос места билиарного сладжа — нарушения коллоидного состава желчи, выявляемого ультрасонографически, — в структуре ЖКБ также остаётся дискуссионным. Большинство авторов рассматривают билиарный сладж как предстadium формирования ЖКБ [1,18]. Тогда как некоторые авторы полагают, что билиарный сладж у детей, то есть нарушение физико-химического состояния

желчи, не может рассматриваться как гарантийный прогностический фактор ЖКБ, поскольку в ряде случаев может купироваться самостоятельно без лечебного вмешательства [16]. Тем не менее, уже в 1974 г. D.M. Small предложил классификацию ЖКБ, в которой I стадия болезни предполагала наличие генетических, биохимических и метаболических дефектов, приводящих к перенасыщению холестерином желчи. Подобная предклиническая, досимптомная или латентная стадия развития болезни, в основе которой лежат нарушения физико-химических свойств желчи, приводящие к её литогенности, указывалась и в классификациях ЖКБ Х.Х. Мансурова (1982), Ю.М. Дедереры и соавт. (1983), классификации клинических форм ЖКБ по С.А. Дадвани и соавт. (2000); в рабочей классификации ЖКБ И.И. Дегтяревой и И.Н. Скрыпник (2000) выделялась форма «хронический холецистит с наличием литогенных свойств желчи» (физико-химическая стадия холестеринового или смешанного калькулёза) [8].

Следует отметить, что в России используется в основном классификация ЖКБ, разработанная в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии (г. Москва), которая была рекомендована III съездом Научного общества гастроэнтерологов России (2003) для применения в клинике, согласно которой: I стадия ЖКБ является начальной, или предкаменной:

А. Густая неоднородная желчь.

Б. Формирование билиарного сладжа:

— с наличием микролитов;

— с наличием замазкообразной желчи;

— сочетание замазкообразной желчи с микролитами [1,4].

На данный момент в Украине переработаны протоколы диагностики и лечения ЖКБ у детей, подготовлен проект приказа Министерства здравоохранения Украины, в котором за основу классификации ЖКБ у детей взята классификация Х.Х. Мансурова (2002). Согласно этой классификации выделяется I стадия болезни как начальная (предкаменная) — с наличием густой неоднородной желчи, или микролитов [6]. При этом билиарный сладж рассматривается именно как первая, предкаменная стадия ЖКБ, что даёт основания врачу-педиатру рассматривать даже бессимптомный билиарный сладж как состояние, требующее лечебного вмешательства.

В качестве этиологических причин ЖКБ и билиарного сладжа у детей рассматривают следующие факторы: наследственная предрасположенность, прогрессирующие заболевания печени, ожирение, длительное тотальное парентеральное питание, быстрая потеря массы тела, беременность. Сообщается о связи между нарушением физико-химического состава желчи и приёмом цефтриаксона, окреотида, а также о возникновении литогенных



нарушений состава желчи у реципиентов донорских органов [16].

Особое внимание практического врача привлекает влияние цефтриаксона на формирование билиарного сладжа у детей, поскольку данный препарат достаточно широко используется педиатрами Украины в лечении респираторных и других инфекционных заболеваний у детей. Ещё в 1992 Y.S. Kim et al. определяли формирование цефтриаксон-зависимого билиарного сладжа как модель нарушения физико-химического состава желчи, формирующегося вследствие диссонанса процессов экскреции гепатоцитами билиарных липидов и анионов, а также физико-коллоидным состоянием кальция и кальций-чувствительных анионов. Таким образом, авторы указывали на сочетанную патофизиологию формирования цефтриаксон-зависимого сладжа, состоящую из факторов продукции биохимически патологической желчи печенью и непосредственно «пузырного» фактора, заключающего в себе условия для возникновения преципитации кальциевых солей цефтриаксона, которые возникают в желчном пузыре [15].

При изучении возникновения билиарного сладжа у детей, получавших цефтриаксон, в исследование, проведенное A. Palanduz et al. (2000), было включено 114 детей с тяжёлым течением инфекции. У 20 (17%) из них при ультрасонографии, проводившейся до назначения цефтриаксона и на 1-е, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е сутки (после отмены препарата), были выявлены признаки билиарного сладжа, причём у всех этих детей не было выявлено каких-либо «пузырных» симптомов [17].

M. Alehossein et al. (2008) опубликовали результаты исследования 14 детей, у которых были обнаружены камни в жёлчном пузыре, при этом все дети получали накануне цефтриаксон в дозе от 50 до 100 мг/кг/сут внутривенно, других возможных факторов риска формирования холелитиаза не обнаружено. Средний возраст детей составил 4,5 года, наблюдалось 11 мальчиков и 3 девочки. У всех детей холелитиаз носил бессимптомный характер и был выявлен во время ультразвукового обследования органов брюшной полости. Практически у всех детей после отмены цефтриаксона происходило полное разрешение литиаза [9].

Терапевтические подходы к холелитиазу подобны таковым у взрослых, целью терапии является нормализация коллоидного состава желчи, функционального состояния гепатобилиарной системы в целом, устранение холелитиаза. Основными лечебными подходами являются консервативное медикаментозное лечение и хирургический метод лапароскопической холецистэктомии, что зафиксировано в проекте приказа МЗ Украины 2012 года [6]. В основе медикаментозной терапии на начальной стадии ЖКБ с наличием густой неоднородной желчи предлагаются, наряду с диетотерапией, холеретики, холекинетики, литолитики курсом длительностью 1,5–2 месяца. На начальной стадии ЖКБ с микролитиазом рекомендуются холеретики, литолитики курсом 6–12 месяцев. К литолитикам относят препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Ранее УДХК использовалась только для диссолюции холестериновых камней в жёлчном пузыре, однако были замечены другие её позитивные эффекты на реологические свойства желчи; гепатопротекторные (посредством влияния на мембрану гепатоцита); иммуномодуляторный; бикарбонатопосредованное увеличение объёма желчи [11,14].

По данным литературы, УДХК успешно используется не только для лечения ЖКБ, но и других заболеваний гепатобилиарной системы у детей, в том числе и внутри-

печёночного холестаза различного генеза (при муковисцидозе, гепатите); в послеоперационном периоде после хирургического лечения билиарной атрезии; в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при наличии желчного рефлюкс-гастрита и/или эзофагита; при холестерозе желчного пузыря [2,3,10,12]. Препараты УДХК отличаются высокой эффективностью, хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности.

В данной статье мы приводим наш собственный опыт использования УДХК у детей, у которых вследствие приёма цефтриаксона наблюдалось формирование билиарного сладжа. Основанием для такой работы послужил анализ исследований вышеуказанных авторов.

**Целью** исследования было изучить эффективность применения препарата УДХК у детей, у которых вследствие приёма цефтриаксона наблюдалось формирование билиарного сладжа.

### Материал и методы исследования

Под наблюдением было 26 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ДКБ №5 г. Киева с различными инфекционными заболеваниями (инфекция дыхательных путей, мочевыделительной системы), которые получали цефтриаксон в суточной дозе 60–100 мг/кг в течение 7–10 дней. Среди них было 15 мальчиков и 11 девочек в возрасте от 3-х до 15 лет с выявленным билиарным сладжем в конце терапии цефтриаксоном. Средний возраст детей составил 7,8 года. При выявлении билиарного сладжа дети были разделены на две группы в зависимости от проводимых лечебных мероприятий. Всем детям было назначено лечебное питание. Основную группу составили 16 детей, получавших УДХК (Урсофальк); пациенты группы сравнения (10 детей) препарата УДХК не получали.

Нарушение физико-химического состава желчи (билиарный сладж) диагностировалось с помощью ультрасонографии органов брюшной полости. Согласно проекту протокола МЗ Украины (2012), билиарный сладж определяется как экзогенная легко смещаемая взвесь в жёлчном пузыре; неоднородная желчь с экзогенными сгустками; пристеночное её расположение; микролиты — гиперэхогенные мелкие структуры (от 3 до 5 мм), не дающие акустической тени. Кроме того, нами оценивалась форма и объём желчного пузыря, состояние его стенки, состояние внутрипечёночной билиарной системы, холедоха. Исследование проводилось строго натощак после ночного голодания. Ультрасонография органов брюшной полости проводилась при поступлении, на 7–10-й день терапии цефтриаксоном, а также через 1–1,5 месяца после её окончания.

Всем детям также проводилось общеклиническое и биохимическое лабораторное исследование крови, позволяющее оценить состояние гепатобилиарной системы, определялся холестерин сыворотки крови.

УДХК в виде суспензии (Урсофальк суспензия) назначалась детям основной группы по окончании терапии цефтриаксоном в суточной дозе 10 мг/кг массы тела, разделённой на два приёма, в течение 1 месяца.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Microsoft Excel'03, Statistica 7.0. Проводился вариационный, корреляционный анализ, оценивалась достоверность статистических показателей (p).

### Результаты исследования и их обсуждение

Жалобы на боли в животе предъявляли 12 (46,2%) из 26 обследованных детей, которые у 5 (19,2%) сопровождались рвотой и проявлениями ацетонемического синдрома. Ранее страдали патологией органов желудочно-кишечного

**УРСОФАЛЬК® суспензия –  
лекарственная форма  
урсодезоксихолевой кислоты,  
созданная для детей**



- **Большие капсулы  
трудно проглотить**
- **Трудно подобрать  
оптимальную дозу**



- **Приятная на вкус**
- **Нет проблем при приеме**
- **Четкий подбор дозы  
по массе тела**



**Alpen Pharma Group**

[www.dralfarma.de](http://www.dralfarma.de)



Leimenwebers, 5  
Postfach 6529  
79641 Freiburg  
Germany

Представительство "АльпенФарма АГ"  
04075 Клеве, Путь-Фюрдык, ул. Лисков, 30-А,  
тел. (044) 401 81 03, 401 81 04, 401 84 31  
факс: (044) 401 81 01  
[www.alpenpharma.usc](http://www.alpenpharma.usc)  
[www.alpenpharma.com](http://www.alpenpharma.com)

Таблица

**Динамика ультразвукографических показателей гепатобилиарной системы у детей с билиарным сладжем**

Показатель	По окончании терапии цефтриаксоном		Через 1 месяц	
	1 группа (n=16)	2 группа (n=10)	1 группа (n=16)	2 группа (n=10)
Эхогенная взвесь	13 (81,3%)	8 (80,0%)	0*	3 (30,0%)
Замаскообразная желчь	3 (18,8%)	2 (20,0%)	0*	1 (10,0%)
Аномалия формы желчного пузыря	4 (25,0%)	3 (30,0%)	3 (18,8%)	3 (30,0%)
Уплотнение стенки желчного пузыря	8 (50,0%)	4 (40,0%)	0*	3 (30,0%)
Признаки внутрипеченочного холестаза	7 (43,8%)	3 (30,0%)	0*	1 (10,0%)

Примечание: \* – критерий достоверности  $p \leq 0,05$  относительно динамики эхографических показателей

тракта 11 (42,3%) детей: дискинезия желчного пузыря была установлена у 7 (26,9%) детей, хронический гастродуоденит – у 2 (5,2%), панкреатопатия – у 3 (6,3%). Однако билиарный сладж был выявлен у всех детей впервые.

В общем анализе крови у 20 (76,9%) пациентов были выявлены изменения в виде лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево, ускорения скорости оседания эритроцитов, что соответствовало течению основного инфекционно-воспалительного заболевания.

По данным динамического биохимического лабораторного исследования, проведенного при поступлении в стационар и по окончании терапии цефтриаксоном, у 4 (15,4%) пациентов было выявлено достоверное повышение аланинаминотрансферазы, у 2 из них оно сопровождалось незначительным повышением значения общего билирубина (до 24 мкмоль/л) за счёт непрямого его фракции. Ещё у 2 детей определялось повышение значения общего билирубина (до 25 мкмоль/л) без сочетания с изменением других показателей. Таким образом, в динамике было выявлено, что у 6 (23,1%) детей имелись изменения печёночных проб, что может объясняться негативным влиянием цефтриаксона на гепатобилиарную систему.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, проведенном при поступлении в стационар, признаков билиарного сладжа не наблюдалось. По окончании терапии цефтриаксоном были выявлены эхографические признаки нарушения коллоидного состава желчи в виде: эхогенной легко смещаемой взвеси – у 21 (80,8%) пациента, густой замаскообразной желчи – у 5 (19,2%) пациентов. МикROLитиаза и холелитиаза не выявлено. Кроме того, у 7 (26,9%) пациентов определялась аномалия формы желчного пузыря в виде его деформации (перегиба) и/или перетяжек. У 12 (46,2%) больных отмечалось уплотнение и незначительное утолщение стенки желчного пузыря от 2 до 3 мм. Признаки умеренной гепатомегалии были выявлены у 6 (23,1%) пациентов, перибиллиарная инфильтрация – у 7 (26,9%), уплотнение стенки общего желчного протока – у 2 (5,2%) детей. Эти дополнительные признаки (гепатомегалия, перибиллиарная инфильтрация, уплотнение стенки общего желчного протока) расценивались как признаки цефтриаксон-ассоциированного внутрипечёночного холестаза (M. Alehossein, 2008, [9]), поскольку других возможных причин данных ультразвуковых феноменов у обследуемых детей не установлено.

При анализе влияния дозы и метода вводимого цефтриаксона на формирование сладжа было установлено, что все дети, включенные в исследование, получали цефтриаксон парентерально в дозе 80–100 мг/кг/сут, что может свидетельствовать о возможной «дозозависимости» цефтриаксон-ассоциированного билиарного сладжа.

Через месяц все дети подверглись контрольному клиническому и ультразвуковому исследованию гепатобилиарной системы. У всех детей наблюдалась положительная клиническая картина – купировался болевой синдром, только у 2 детей контрольной группы сохранялась болезненность при пальпации в точке жёлчного пузыря. Следует отметить, что отклонения биохимических показателей (аланинаминотрансферазы, общего билирубина) были в пределах нормальных при контрольном исследовании у детей обеих групп.

При ультразвуковом обследовании установлено, что в основной группе детей билиарный сладж был полностью устранён, не определялись признаки внутрипечёночного холестаза, хотя и сохранялась выявленная аномалия формы жёлчного пузыря (табл.).

Как видно из таблицы, у пациентов основной группы, получавшей УДХК (Урсофальк суспензия) в течение месяца произошёл полный регресс ультразвуковых симптомов, связанных как с внутрипечёночным, так и с внепечёночным холестазом. Нормализовалось физико-химическое состояние желчи и улучшилось состояние стенки желчного пузыря. У 1 ребёнка при контрольном ультразвуковом исследовании не определялось аномалии формы желчного пузыря, что, возможно, связано с гипердиагностикой данного феномена при первичном исследовании в связи с наличием в просвете желчного пузыря эхопозитивной взвеси и нарушением его моторики. У части детей группы сравнения персистировали выявленные изменения при контрольном обследовании – признаки билиарного сладжа сохранялись в 40,0% случаев, что является несомненным фактом необходимости медикаментозного вмешательства у данного контингента пациентов.

### Выводы

1. Нарушение физико-коллоидного состояния желчи – синдром билиарного сладжа – у детей является актуальной проблемой, поскольку расценивается как начальная стадия формирования желчнокаменной болезни.
2. Установлено, что одним из провоцирующих факторов формирования билиарного сладжа у детей может быть назначение цефтриаксона курсом 7–10 дней в высоких дозах.
3. Выявление цефтриаксон-ассоциированного билиарного сладжа, по нашему мнению, непременно требует медикаментозного вмешательства, направленного на улучшение реологических свойств желчи. Назначение препарата урсодезоксихолевой кислоты Урсофальк суспензии показало высокую эффективность в разрешении как внутри-, так и внепечёночного холестаза.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. В. Желчнокаменная болезнь у детей как проявление липидного дистресс-синдрома / Ю. В. Белоусов, Е. В. Шутова // Здоров'я України. — 2012. — трав. — С. 47—49. — (Тематичний номер).
2. Досвід застосування сиропу «Урсофальк» при жовчному рефлюкс-гастриті й жовчному рефлюкс-езофагіті у дітей / Т. З. Марченко, Д. І. Квіт, Ю. С. Коржинський [та ін.] // Сучасна гастроентерол. — 2009. — № 5 (49). — С. 70—73.
3. Ермоленко Н. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты при холестерозе желчного пузыря у детей / Н. Ермоленко, Л. Харитонова, Л. Якимова // Врач. — 2011. — № 12. — С. 69—72.
4. Ильченко А. А. Классификация желчнокаменной болезни / А. А. Ильченко // Тер. арх. — 2004. — № 2. — С. 75—79.
5. Мехтиев С. Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы / С. Н. Мехтиев, В. Б. Гриневич, Ю. А. Кравчук [и др.] // Леч. врач. — 2007. — № 6. — С. 24—27.
6. Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей : проект наказу МОЗ України [Електронний ресурс]. — Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120417\\_pp.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120417_pp.html). — Назва з екрану.
7. Харитонова Л. А. Желчнокаменная болезнь у детей / Л. А. Харитонова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 1. — С. 61—71.
8. Щербинина М. Б. Современная классификация желчнокаменной болезни / М. Б. Щербинина // Здоров'я України. — 2011. — листоп. — С. 22—23. — (Тематичний номер).
9. Ceftriaxone Induced Biliary Pseudolithiasis in Children: Report of 14 Cases / M. Alehossein, K. Sotoudeh, S. Nasoohi [et al.] // Iran J Pediatr. — 2008. — Vol. 18 (1). — P. 31—37.
10. Clinical Presentations and Predisposing Factors of Cholelithiasis and Sludge in Children / I. Wesdorp, D. Bosman, A. de Graaff [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — Vol. 31 (4). — P. 411—417.
11. Decreased number of activated macrophages in gallbladder muscle layer of cholesterol gallstone patients following ursodeoxycholic acid / Guarino M. P. L., Carotti S., Morini S. [et al.] // Gut. — 2008. — Vol. 57, Issue 12. — P. 1740.
12. Dinler G. Ursodeoxycholic acid therapy in children with cholestatic liver disease / Dinler G., Koçak N., Y?ce A. [et al.] // Turk. J. Pediatr. — 1999. — Vol. 41 (1). — P. 91—98.
13. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia / Willot S., Uhlen S., Michaud L. [et al.] // Pediatrics. — 2008. — Vol. 122 (6). — P. 1236—1241.
14. Festi D. Clinical efficacy and effectiveness of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases / D. Festi, M. Montagnani, F. Azzaroli // Curr Clin Pharmacol. — 2007. — Vol. 2 (2). — P. 155—177.
15. Kim Y. S. Gall- bladder sludge: lessons from ceftriaxone / Y. S. Kim, M. F. Kestell, S. P. Lee // J Gastroenterol. Hepatol. — 1992. — Vol. 7 (6). — P. 618—621.
16. Ko C. W. Biliary Sludge / C. W. Ko, J. H. Sekijima, S. P. Lee // Annals of Internal Medicine. — 1999. — Vol. 130, № 4 (Part 1). — P. 301—311.
17. Sonographic assessment of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children / Palanduz A., Yal?in I., Tongu? E. [et al.] // J. Clin. Ultrasound. — 2000. — Vol. 28 (4). — P. 166—168.
18. Swischuk L. E. Imaging of the Newborn, Infant, and Young Child. Fifth Edition / L. E. Swischuk. — 2003. — Philadelphia, USA : Lippincott Williams & Wilkins. — 1100 p.

### Досвід використання урсодезоксихолевої кислоти у дітей з порушеннями колоїдного складу жовчі

**Ю.В. Марушко, Ю.І. Тодика**

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

**Резюме.** У даній статті проведено аналіз світової літератури з вивченням тенденцій терапевтичних підходів до ведення пацієнтів дитячого віку з біліарним сладжем. Вивчено ефективність застосування препарату урсодезоксихолевої кислоти на тлі цефтриаксон-асоційованого сладжу.

**Ключові слова:** діти, жовчнокам'яна хвороба, урсодезоксихолева кислота, біліарний сладж, цефтриаксон.

### Experience using ursodeoxycholic acid in children with disorders of the colloidal composition of bile

**Yu.V. Marushko, Yu.I. Todyka**

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

**Summary.** In this paper, an analysis of the world literature with the study of trends in therapeutic approaches to management of pediatric patients with biliary sludge. The efficacy of the drug ursodeoxycholic acid against ceftriaxone associated sludge.

**Key words:** children, gall-stone disease, Ursodeoxycholic acid, biliary sludge, ceftriaxone.

### Сведения об авторах:

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

**Тодика Юлия Игоревна** — канд. мед. н., ассистент каф. педиатрии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г.

Статья поступила в редакцию 22.08.2014 г.



УДК 616.36-006.311.03+616.151.5:616.12-007.1-053.3

**Р.Ф. Абдуллін, Є.Г. Кондратенко, П.О. Лепіхов, Г.М. Турпакова**

## **Клініко-морфологічна характеристика гемангіоматозу печінки при синдромі Казабаха—Меррітта у немовляти з природженою вадою серця**

Обласна дитяча клінічна лікарня, м.Донецьк, Україна

**Мета:** Встановити клінічні та морфологічні характеристики множинних гемангіом печінки при синдромі Казабаха—Меррітта у немовляти з природженою вадою серця.

**Матеріал та методи.** Матеріалом дослідження слугували клініко-інструментальні дані та секційний матеріал одного випадку смерті дитини з синдромом Казабаха—Меррітта при множинних гемангіомах та природженою вадою серця. Гістологічні препарати виготовляли за стандартною методикою, забарвлювали гематоксиліном та еозином. Ультразвукове дослідження проводилось лінійним датчиком 5–10 Мгц апарата Medison Sonoace X-8.

**Результати.** На прикладі одного випадку представлені клінічні дані з результатами лабораторного та ультразвукового дослідження, котрі свідчили про порушення згортаючої системи крові та розлади кровообігу. Ці зміни відповідають синдрому Казабаха—Меррітта. Надана морфологічна характеристика структурних компонентів множинних пухлинних вузлів та паренхіми печінки.

**Висновки.** Встановлено, що множинні гемангіоми печінки клінічно характеризуються стрімким збільшенням її розмірів, печінковою недостатністю різного ступеня, синдромом Казабаха—Меррітта та порушеннями діяльності серцево-судинної системи. Визначена морфологічна структура новоутворення, яке представлене ділянками капілярної, кавернозної, гіллястої гемангіоми, вузлами гемангіоендотеліоми з явищами проліферативної активності. У пухлинній тканині та по її периферії відзначались значні місцеві розлади кровообігу та порушення будови паренхіми печінки. Встановлено, що поєднання множинних гемангіом печінки та природженої вади серця призводить до важкого перебігу та прогресування серцево-судинної недостатності.

**Ключові слова:** гемангіоматоз, печінка, морфологічна структура, синдром Казабаха—Меррітта, серцево-судинна недостатність.

### **Вступ**

У дітей першого року життя в структурі новоутворень найбільшу питому вагу мають пухлини судинного походження, з яких понад 80% складають капілярні та кавернозні гемангіоми. У 2–12% немовлят клінічні ознаки цих пухлин спостерігаються при народженні або виникають у перші дні та тижні життя. Гемангіоми частіше зустрічаються у дівчаток із співвідношенням до хлопчиків 3–7:1, причому вірогідність розвитку цієї пухлини у недоношених новонароджених майже вдвічі вища, ніж у доношених, і сягає 20% [1,5,7]. Найбільш характерною локалізацією даного захворювання вважається шкіра, ураження якої спостерігаються у ділянці голови та шиї у 60% хворих, тулуба та кінцівок — у 25% та 15% відповідно. За даними багатьох авторів, гемангіоми шкіри бувають поодинокими лише у 3–5% випадків, з наявністю у більшості хворих множинних гемангіом різної локалізації [3,6,8]. Однак, незважаючи на множинність та розміри гемангіом шкіри, їх діагностика не викликає значних труднощів, а доброякісний перебіг обумовлює сприятливий прогноз захворювання.

Більш тяжкими для виявлення та лікування є гемангіоми внутрішніх органів, які становлять значну небезпеку для життя пацієнтів. Найчастіше гемангіоми внутрішніх органів локалізуються у печінці, шлунково-кишковому тракті, мозку та легенях; описані випадки ураження кісток [2,3,6]. Екстракутанні гемангіоми загрожують здоров'ю пацієнтів через свої тяжкі ускладнення із виникненням масивної кровотечі, швидкого масивного інфільтративного зростання у внутрішніх органах та проростання у навколишні тканини, рецидивний перебіг, а також розвиток серцевої недостатності при гігантських розмірах пухлини з наявністю артеріо-венозних шунтів та секвестрації великих об'ємів крові.

Одним із найважчих ускладнень гемангіом, що характеризуються активною проліферацією та досяга-

ють великих розмірів, є порушення згортання крові з розвитком коагулопатії споживання, котра проявляється тромбоцитопенією, анемією, гіпофібриногенемією.

Вперше така пухлина була описана Н. Kasabach та К. Merritt у 1940 році як гігантська кавернозна гемангіома шкіри зі зниженням кількості тромбоцитів та розладами згортання крові, внаслідок чого цей патологічний стан отримав назву «синдром Казабаха—Меррітта» [1,3,7,8]. Цей синдром є рідкісним ускладненням і у понад 80% випадків зустрічається у дітей першого року життя. Він має тяжкий клінічний перебіг, летальність коливається в межах 10–37% [1,5]. Етіологія та патогенез захворювання достеменно невідомі, але в деяких випадках було встановлено спадковий характер цієї патології, яка передається за аутосомно-домінантним типом [6,8].

**Мета** дослідження: встановити клінічні та морфологічні характеристики множинних гемангіом печінки при синдромі Казабаха—Меррітта у немовляти з природженою вадою серця для забезпечення достовірності та об'єктивності патогістологічного діагнозу.

### **Матеріал і методи дослідження**

Матеріалом дослідження слугували клініко-інструментальні дані та секційний матеріал одного випадку смерті дитини із синдромом Казабаха—Меррітта при множинних гемангіомах та природженою вадою серця. Шматочки тканини, фіксовані в 10% розчині нейтрального формаліну, заливали у парафін за стандартною методикою. На санному мікроскопі МС-2 виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 5–10 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном та еозином. Аналіз зображення здійснювався на універсальному мікроскопі Olympus CX 32 з телевізійною системою, з'єднаною з персональним комп'ютером 486 DX4 120. Ультразвуко-

ве дослідження проводилось лінійним датчиком 5–10 Мгц апарата Medison Sonoace X-8.

### Результати дослідження та їх обговорення

Гемангіома займає третє місце серед пухлин печінки у дітей старше одного року та є найчастішим новоутворенням у малюків віком молодше шести місяців [1,4]. При невеликих розмірах вона має безсимптомний перебіг та виявляється випадково при проведенні інструментальних методів обстеження органів черевної порожнини або при лапаротомії. Великі гемангіоми печінки сягають 4–5 см у діаметрі та можуть зростати до гігантських розмірів. У іноземній та вітчизняній літературі описано багато випадків гемангіом печінки, котрі були представлені солітарним вогнищем різноманітних розмірів з локалізацією його переважно у субкапсулярних ділянках діафрагмальної поверхні [2,5].

Множинні гемангіоми печінки є більш рідкісним захворюванням. Вони можуть уражати лише печінку, але переважно зустрічаються у поєднанні з гемангіомами інших локалізацій. Найчастіше за наявності внутрішньопечінкових гемангіом спостерігається гемангіоматоз шкіри та інших внутрішніх органів.

Множинні гемангіоми печінки мають здатність до швидкого збільшення розмірів з інфільтративним типом росту, що може обумовлювати стрімкий розвиток небезпечних ускладнень, які найчастіше проявляються синдромом Казабаха–Меррітта та серцево-судинної недостатності. Такі ускладнення особливо загрозливі для життя, якщо у хворого з множинними гемангіомами шкіри та внутрішніх органів присутня інша патологія серцево-судинної системи. Існує небагато наукових робіт, присвячених діагностиці та лікуванню синдрому Казабаха–Меррітта при множинних гемангіомах у дітей, що розвивався на тлі захворювань серцево-судинної системи, зокрема природжених вад серця. Це зумовлює актуальність даної роботи. Наводимо спостереження з власної практики.

Дівчинка Л. народилась від першої вагітності, нормальних термінових пологів з вагою 4000 г та оцінкою за шкалою Апгар 7–9 балів. У терміні вагітності 15–20 тижнів у матері був виявлений первинно хронічний токсоплазмоз. Стан дитини після народження задовільний. На шкірі тулуба, кінцівок та слизових оболонок порожнини рота відзначалась велика кількість вогнищ діаметром 3–8 мм сіро-рожевого, червоного та синюшнього відтінків, котрі не виступали над поверхнею шкіри, мали чіткі, нерівні контури. У віці двох діб стан дитини погіршився, підвищилась температура тіла до 38,7°C, з'явилися дихальні розлади (тахіпноє, втягнення міжребер'я), ранній жовтяничний синдром та систолічний шум над всією серцевою ділянкою, відзначались збільшення розмірів печінки та селезінки. В аналізах крові — анемія, тромбоцитопенія, підвищення рівня білірубину, АСТ, АЛТ, уповільнене згортання крові за Сухаревим. На третю добу життя хвора була переведена у відділення інтенсивної терапії новонароджених ОДКЛ (історія хвороби № 4463). Стан дитини при госпіталізації тяжкий внаслідок дихальних розладів та серцево-судинної недостатності. В аналізах крові — посилення анемії, тромбоцитопенії (рівень тромбоцитів — 121 Г/л), збільшення рівня білірубину, АЛТ та АСТ. На Ехо-КГ виявлена природжена вада серця: відкрита артеріальна протока, дефект міжпередсердної та міжшлуночкової перегородки з дилатацією порожнини правого шлуночка та значною гіпертрофією його міокарда.

При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини встановлено, що печінка розташована в правому підребер'ї, її розміри перевищують вікову норму, передньо-задній розмір лівої долі 40 мм, правої — 68 мм, край її нижче реберної дуги на 5 см, кут края заокруглений, тупий. Поверхня печінки нерівна, контур чіткий, внутрішньопечінкові структури добре диференційовані, паренхіма на всіх ділянках гетерогенна за рахунок множинних ехогенних включень неправильної округлої форми з чіткими контурами на зразок вузлів, деякі з них зливаються між собою, утворюючи конгломерати (рис. 1а). При кольоровому доплерівському картуванні візуалізуються множинні кавернозно трансформовані судини з різноспрямованим кровотоком, власні вени печінки значно розширені (рис. 1б).

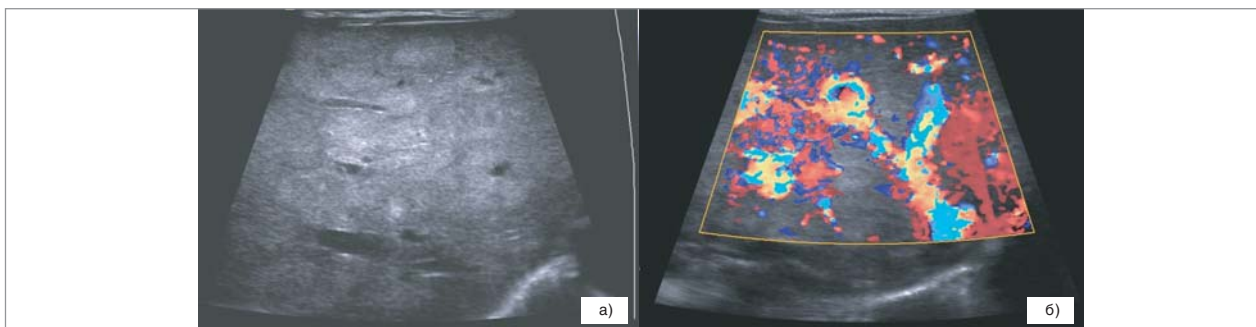
Дитині проводилось комплексне інтенсивне лікування, проте її стан прогресивно погіршувався, наростали явища серцево-судинної недостатності та у віці 11 діб хвора померла.

На розтині встановлено, що на шкірі тулуба, кінцівок та слизових оболонок порожнини рота розташовувались вищезазначені вогнища. При огляді черевної порожнини відмічалось істотне збільшення печінки, її нижній край виступав з-під нижнього краю правої реберної дуги на 9 см, розміри печінки становили 11x8x18x5 см, капсула її тонка, гладенька, блискуча, сірувата, паренхіма печінки підвищеного кровонаповнення, червоно-коричневого кольору, тканина її еластична з тьмяною поверхнею розрізу. У всіх ділянках печінки розташовується велика кількість округлих вузлів діаметром від 0,5 см до 1,5 см, які щільно прилягають один до одного та мають нечіткі контури з наявністю навколо багатьох з них сіро-жовтого, тонкого обідка (рис. 2а). На розрізі більшість цих вузлів червоно-синюшнього виду, деякі — сіро-коричневі з округлими, темними вогнищами западиння у центрі.

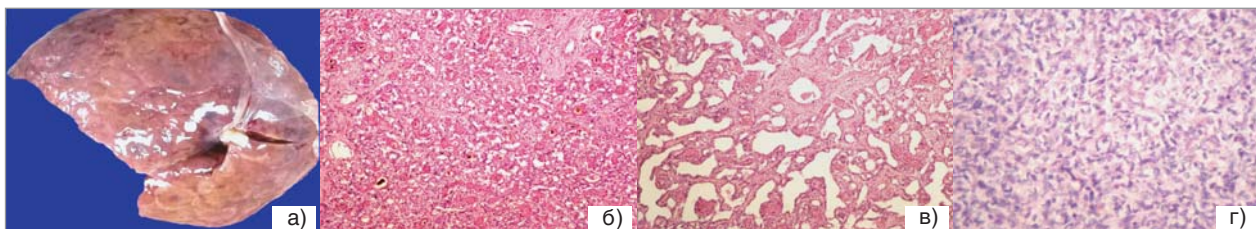
При дослідженні серця встановлено, що воно збільшене в розмірах, має кулеподібну форму, його вага становить 60 грамів, порожнини значно розширені, товщина міокарда лівого та правого шлуночків по 5 мм, виявлені дефект міжшлуночкової перегородки, відкриті артеріальна протока та овальне вікно, діаметр яких становить 4 мм та 3 мм відповідно, тобто має місце складна природжена вада серця з формуванням кардіомегалії.

При гістологічному дослідженні печінки встановлено, що множинні вогнища новоутворення представлені великою кількістю порожнин округлої форми, дрібного діаметра, котрі щільно прилягають один до одного та за розмірами збігаються з діаметром капілярів. Стінками цих порожнин є один шар сплюснених, витягнутих ендотеліальних клітин з невеликою кількістю світлої цитоплазми та гіперхромними витягнутими ядрами. Ці клітини розташовані на базальній мембрані з утворенням невеликих міжклітинних проміжків. Деякі з цих порожнин оптично прозорі, в просвіті інших розташовуються еритроцити (рис. 2б). Серед капілярів зустрічаються судини синусоїдного типу, кількість та розміри яких розрізняються в пухлинних ділянках. Спостерігаються вогнища, де синусоїдні судини поодинокі, трохи більші за розмірами, ніж капіляри, та мають форму, що наближається до округлої. В інших зонах пухлинної тканини співвідношення судин капілярного та синусоїдного типів має приблизно рівні частини з неупорядкованим, хаотичним розташуванням судин. Синусоїди в цих ділянках мають більші розміри, переважно округлу та овальну форму, чергуються з капілярними судинами, місцями утворюють скупчення з декількох синусоїдів.

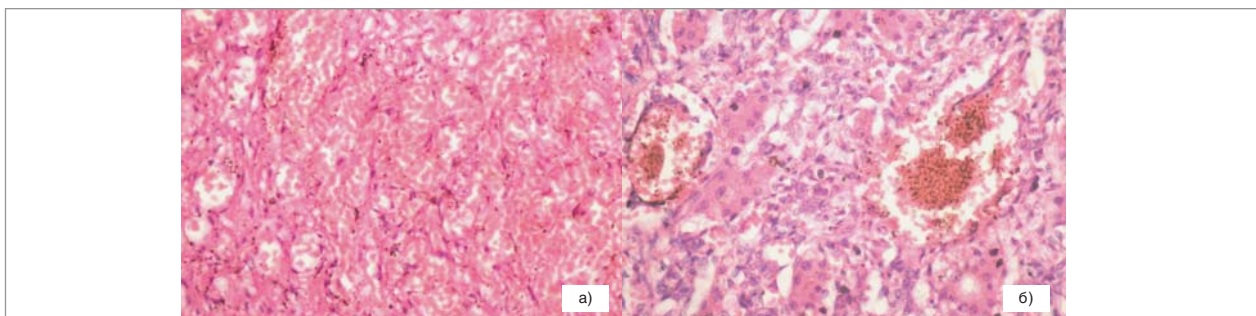




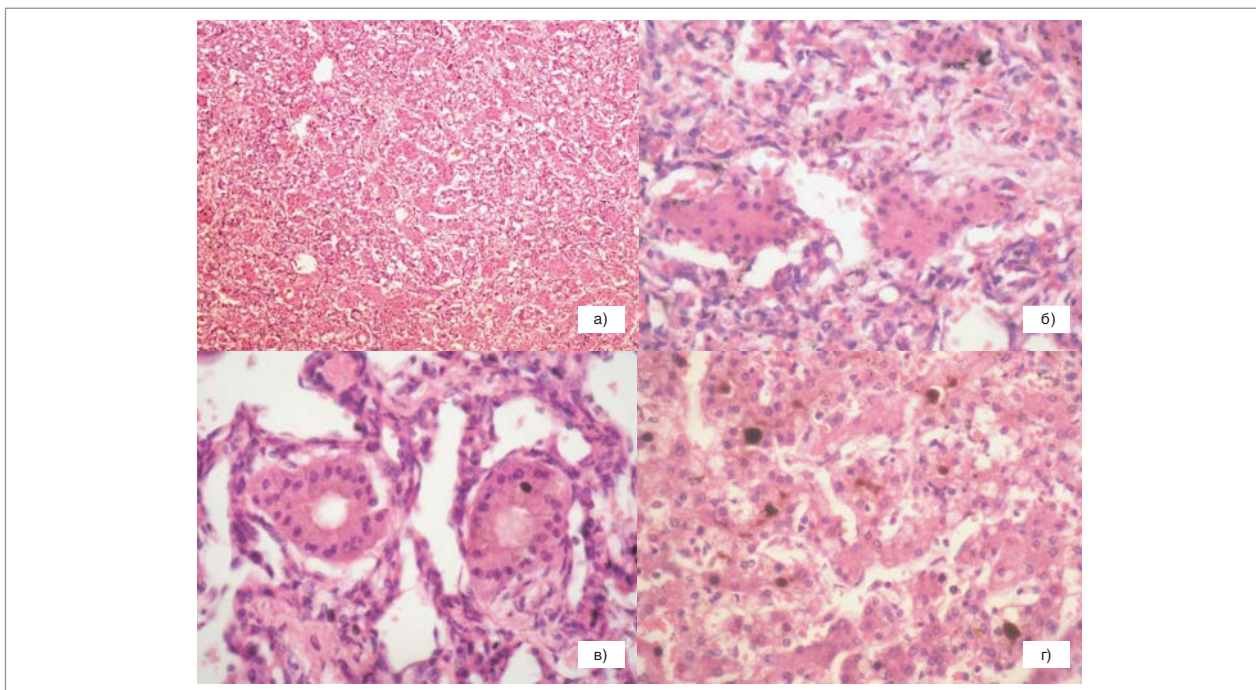
**Рис.1.** Гемангіоматоз печінки. Ехограма: В-режим (а), кольорове доплерівське картування (б)



**Рис. 2.** Гемангіоматоз печінки. Зовнішній вигляд (а), капілярна гемангіома з судинами синусоїдного типу (б), кавернозна гемангіома (в), вогнище гемангіоендотеліоми (г); б-г) забарвлення гематоксиліном та еозином; б) Х40; в) 100; г) Х400



**Рис. 3.** Гемангіоматоз печінки. Місцеві порушення кровообігу зі стазом крові та «сладж-феноменом» (а), аглютинаційними тромбами, ектазією та розривами стінки судин (б). Забарвлення гематоксиліном та еозином; а) Х100; б) Х400



**Рис. 4.** Гемангіоматоз печінки. Дискомплексація печінкових балок (а), гігантські багатоядерні гепатоцити у вигляді симпластів (б), тубулярні структури (в), холестаза та дистрофія гепатоцитів (г). Забарвлення гематоксиліном та еозином; а) Х100; б-г) Х400

Зустрічаються вогнища пухлини з переважанням судин синусоїдного типу, в яких вони мають розширений просвіт округлої та овоїдної форми з наявністю випинань судинної стінки.

У багатьох сегментах печінки спостерігаються ділянки різних розмірів, у яких новоутворення представлено великою кількістю кавернозних порожнин, форма яких коливається від округлої до щілоподібної, зірчастої та неправильної (рис. 2в). Вони розташовані компактно, місцями розділені пухкою та щільною волокнистою сполучною тканиною або паренхімою печінки. У поодиноких вогнищах пухлини виявляються ознаки диференціювання судин артеріального та венозного типу з появою в їхніх стінках еластичних та м'язових структур.

Мікроскопічне дослідження пухлинних вузлів встановило їх інфільтративне зростання з проникненням судин новоутворення в паренхіму печінки без чітких меж. Інвазивною здатністю володіють також ендотеліальні клітини, які формують солідні ділянки різних розмірів та форми без чітких меж, що розташовані серед пухлинних судин та по периферії вогнищ новоутворень з проникненням цих скупчень у тканину печінки. У цих ділянках ендотеліальні клітини збільшені в розмірах, мають овоїдну та округлу форму з нечіткими контурами цитоплазматичної мембрани, невеликою кількістю цитоплазми, світлими овоїдними та витягнутими ядрами з дрібними гранулами хроматину під ядерною мембраною (рис. 2г). Подекуди в товщі цих солідних ендотеліальних структур між клітинами починають формуватися нові кровоносні судини у вигляді поодиноких та множинних щільних порожнин з наявністю в них еритроцитів.

У пухлинній тканині спостерігаються місцеві порушення кровообігу у вигляді стаза крові зі склеюванням еритроцитів у гомогенні стовпчики, «сладж-феномен» та формування аглютинаційних комплексів, що розташовуються як пристінково, так і в центрі судин (рис. 3а). На деяких ділянках аглютинаційні тромби повністю заповнюють просвіт капілярів, синусоїдів та кавернозних порожнин з різкою екстазією їх просвіту, розривами судинної стінки, виникненням крововиливів, гемолізом еритроцитів з утворенням гранул гемосидерину (рис. 3б). Відзначаються явища сегрегації еритроцитів та плазматичної рідини з проникненням їх через стінки судин, набряком периваскулярного простору та прилеглої тканини печінки.

У товщі вогнищ новоутворення та по його периферії типова будова печінки порушена, виявляється дисконплексація печінкових балок, які представлені невеликою кількістю гепатоцитів, мають різну форму та розташовуються хаотично поміж пухлинних судин (рис. 4а). У великій кількості виявляються гігантські багатоядерні гепатоцити у вигляді симпластів (рис. 4б) та тубулярні структури, які сформовані гепатоцитами (рис. 4в). Значно виражені явища холестази з наявністю жовчного пігменту в гепатоцитах, у тому числі гігантських, жовчних томбів у просвіті жовчних капілярів та тубулярних структур. Більшість печінкових клітин мають ознаки вакуольної та жирової дистрофії аж до некрозу деяких гепатоцитів (рис. 4г).

Таким чином, морфологічна структура множинних новоутворень печінки відповідає гемангіоматозу з ділянками капілярної, кавернозної, гіллястої гемангіоми, вогнищами гемангіоендотеліоми, значними місцевими розладами кровообігу та порушенням будови паренхіми печінки.

При мікроскопічному дослідженні інших органів виявлені морфологічні ознаки капілярної та кавернозної гемангіоми в шкірі, підшлунковій залозі та у стулках правого передсердно-шлуночкового клапана.

### Висновки

1. За наявності гемангіоматозу шкіри є велика вірогідність існування поодиноких та множинних гемангіом інших локалізацій, котрі мають безсимптомний перебіг або проявляються недостатністю відповідних органів та систем.
2. Множинні гемангіоми печінки клінічно характеризуються стрімким збільшенням її розмірів, печінковою недостатністю різного ступеня, синдромом Казабаха—Мерритта та розладами серцево-судинної системи.
3. Гемангіоматоз печінки має складну морфологічну будову з ділянками капілярної, кавернозної, гіллястої гемангіоми, солідними вогнищами ендотеліальних клітин з ознаками проліферативної активності, значними місцевими розладами кровообігу та порушенням будови паренхіми печінки.
4. Поєднання природжених вад серця та множинних гемангіом печінки з проявами синдрому Казабаха—Мерритта призводить до важкого перебігу та прогресування серцево-судинної недостатності внаслідок секвестрації крові та порушення кровообігу в судинних порожнинах пухлини.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Челноков С. Б. Синдром Казабаха—Мерритта у новонародженого / С. Б. Челноков, Н. А. Пудина, Т. И. Копылова // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2000. — № 6. — С. 46—47.
2. Ahmet Aslan Adult Kasabach—Merritt Syndrome due to Hepatic Giant Hemangioma / Ahmet Aslan, Andreas Meyer zu Vilsendorf, Moritz Kleine // Case Rep Gastroenterol. — 2009. — Vol. 3 (3). — P. 306—312.
3. Arunachalam P. Kasabach—Merritt syndrome with large cutaneous vascular tumors / P. Arunachalam, V. R. Ravi Kumar, S. Divya // J. Indian Assoc. Pediatr. Surg. — 2012. — Vol. 17(1). — P. 33—36.
4. Giant haemangioma of the liver: diagnosis and treatment / Hoekstra L. T., Bieze M., Erdogan D., Roelofs J. J. // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 2012. — Vol. 156 (31). — P. 3820.
5. Giant infantile hepatic hemangioma: which therapeutic options? / Goncalves C., Lobo L., Anjos R. [et al.] // Acta Med. Port. — 2013. — Vol. 26 (6). — P. 750—54.
6. Habib T. P. Vascular tumors and malformations / T. P. Habib. — 5th ed. — St. Louis : Mosby Elsevier, 2009. — P. 23.
7. Kasabach—Merritt phenomenon: a report of 11 cases from a single institution / Yasui N., Koh K., Kato M. [et al.] // J. Pediatr. Hematol. Oncol. — 2013. — Vol. 35 (7). — P. 554—58.
8. Tarun P Jain Subcutaneous hemangiomas causing Kasabach—Merritt syndrome — MRI features / Tarun P Jain, Raju Sharma, Rohini Gupta // J. Radiol. Imaging. — 2008. — Vol. 18 (4). — P. 295—297.



**Клинико-морфологическая характеристика гемангиоматоза печени при синдроме Казабаха—Мерритта у новорожденного с врожденным пороком сердца**

*Р.Ф. Абдуллин, Е.Г. Кондратенко, П.А. Лепихов, Г.Н. Турпакова*

Областная детская клиническая больница, г. Донецк, Украина

**Цель:** установить клинические и морфологические характеристики множественных гемангиом печени при синдроме Казабаха—Мерритта у новорожденного с врожденным пороком сердца.

**Материалы и методы.** Материалом исследования явились клинико-инструментальные данные и секционный материал одного случая смерти ребенка с синдромом Казабаха—Мерритта при множественных гемангиомах и врожденным пороком сердца. Гистологические препараты изготавливали по стандартной методике, окрашивали гематоксилином и эозином. Ультразвуковое исследование проводилось линейным датчиком 5–10 МГц аппарата Medison Sonoace X-8.

**Результаты.** На примере одного случая представлены клинические данные с результатами лабораторного и ультразвукового исследования, которые свидетельствовали о нарушениях свертывающей системы крови и расстройствах кровообращения. Данные изменения соответствуют синдрому Казабаха—Мерритта. Дана морфологическая характеристика структурных компонентов множественных опухолевых узлов и паренхимы печени.

**Выводы.** Установлено, что множественные гемангиомы печени клинически характеризуются быстрым увеличением ее размеров, печеночной недостаточностью, синдромом Казабаха—Мерритта и нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы. Определена морфологическая структура новообразования, которое представлено участками капиллярной, кавернозной, ветвистой гемангиомы, очагами гемангиоэндотелиомы с явлениями пролиферативной активности. В опухолевой ткани и по ее периферии обнаружены выраженные местные расстройства кровообращения и нарушение строения паренхимы печени. Отмечено, что сочетание множественных гемангиом печени и врожденного порока сердца приводит к тяжелому течению и прогрессированию сердечно-сосудистой недостаточности.

**Ключевые слова:** гемангиоматоз, печень, морфологическая структура, синдром Казабаха—Мерритта, сердечная недостаточность.

**The clinical and morphological characteristics of hepatic haemangiomas at Kasabach—Merritt's syndrome at the newborn with congenital heart defect**

*R.F. Abdullin, E.G. Kondratenko, P.A. Lepihov, G.N. Turpakova*

Regional children's clinical hospital, Donetsk, Ukraine

**Objective:** to establish clinical and morphological characteristics multiple haemangiomas to a liver at Kazabach—Merritt's syndrome at the newborn with congenital heart defect.

**Material and methods.** Material of research were clinical and tool data, a section material of one case of death of the child with Kazabach—Merritt's syndrome at the multiple haemangiomas and congenital heart defect. Histologic preparations made by a standard technique, painted hematoxylin and eosin. Ultrasonic research was conducted by the linear sensor of 5–10 MHz of the device Medison Sonoace X-8.

**Results.** On the example of one case clinical data with results of laboratory and ultrasonic research which testified to violations of curtailing system of blood and disorders of blood circulation are submitted. These changes correspond to Kazabach—Merritt's syndrome. The morphological characteristic of structural components of multiple tumoral knots and a liver parenchyma is given.

**Conclusions.** It is established that multiple haemangiomas of the liver are clinically characterized by fast increase in its sizes, hepatic insufficiency, Kazabach—Merritt's syndrome and violations of activity of cardiovascular system. The morphological structure of a new growth which is presented by sites capillary, cavernous, branchy haemangioma, the areas of haemangioendothelioma with the phenomena of proliferative activity is defined. It is revealed that in tumoral tissue and on its periphery the expressed local disorders of blood circulation and violation of a structure of a parenchyma of a liver are noted. It is noted that the combination multiple haemangiomas of the liver and congenital heart defect brings to a heavy current and progressing of cardiovascular insufficiency.

**Key words:** haemangiomas, liver, morphological structure, Kazabach—Merritt syndrome, heart insufficiency.

**Сведения об авторах:**

**Абдуллин Рафаэль Фатыхдинович** — к.мед.н., зав. патологоанатомического отделения Областной детской клинической больницы г. Донецка. Адрес: г. Донецк, б-р Шахтостроителей, 14; тел. (062) 294-12-90, (062) 294-01-81.

**Кондратенко Евгений Григорьевич** — врач-патологоанатом Областной детской клинической больницы г. Донецка. Адрес: г. Донецк, б-р Шахтостроителей, 14; тел. (062) 294-12-90, (062) 294-01-81.

**Лепихов Петр Александрович** — зав. диагностического отделения, врач ультразвуковой диагностики Областной детской клинической больницы г. Донецка. Адрес: г. Донецк, б-р Шахтостроителей, 14; тел. (062) 294-12-90, (062) 294-01-81.

**Турпакова Галина Николаевна** — врач ультразвуковой диагностики Областной детской клинической больницы г. Донецка. Адрес: г. Донецк, б-р Шахтостроителей, 14; тел. (062) 294-12-90, (062) 294-01-81.

Статья поступила в редакцию 25.06.2014 г.

УДК 616.34-008.711.2-053.36:615.24

Ю.В. Марушко, Г.Г. Шеф, С.О. Шеф

## Можливості терапії функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку

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

**Мета:** вивчити ефективність застосування препарату «Кармінативум Бебінос» у терапії різних видів метеоризму у дітей раннього віку.

**Пацієнти і методи.** Під спостереженням знаходились 26 дітей віком від 6 місяців до 2,5 року з проявами метеоризму. Усім дітям проводили загальноприйняте клінічне та лабораторне обстеження, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, дослідження калу на дисбактеріоз. Комплексне лікування включало дієтотерапію, використання пробіотиків, препарату Кармінативум Бебінос. Сорбенти, препарати спазмолітичної та анальгетичної дії не призначалися.

**Результати.** На фоні терапії купірувалися основні клінічні прояви метеоризму, покращився загальний стан дітей. Кармінативум Бебінос добре переносився пацієнтами.

**Висновки.** Кармінативум Бебінос є ефективним у комплексному лікуванні метеоризму у дітей раннього віку. Препарат є безпечним та зручним у застосуванні.

**Ключові слова:** метеоризм, діти раннього віку, Кармінативум Бебінос.

### Вступ

Функціональні гастроінтестинальні розлади у дітей раннього віку — важлива проблема педіатрії [9]. Серед клінічних проявів гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку часто зустрічається такий симптом, як метеоризм. Метеоризм являє собою надлишкове накопичення газів у шлунково-кишковому тракті. У дитячому віці він супроводжує більшість захворювань кишечника, зустрічається при патології підшлункової залози та печінки та, навіть, епізодично може виникати у практично здорових малят, особливо за умови порушення правил харчування.

Відомо, що основною причиною надлишкового накопичення газів у кишечнику є порушення співвідношення між утворенням газів та їх абсорбцією і виведенням [1,4]. Дисперсна система, яка при цьому утворюється, являє собою стабільну газову піну, і чим більше страждають процеси нормального травлення та всмоктування, тим більше утворюється і накопичується кишкових газів. Утворена піна, в свою чергу, покриває тонким прошарком слизову кишечника, що утруднює пристінкове травлення і засвоєння харчових інгредієнтів, порушує резорбцію газів, тобто можливе формування патологічного кола метеоризму [8,10,11]. Клінічно роздування кишок веде до серйозних порушень перистальтики з виникненням виразних больових реакцій у вигляді різких переймоподібних варіантів, які можуть призводити до надзвичайного виснаження, особливо у дітей раннього віку.

За етіопатогенетичними ознаками виділяють такі види метеоризму: аліментарний, психогенний, дигестивний, динамічний, дисбіотичний, циркуляторний, механічний [10]. У новонароджених дітей, особливо недоношених, та дітей грудного віку найчастіше спостерігається аліментарний метеоризм, який пов'язаний безпосередньо із порушеннями процесів травлення (дигестивний). Аліментарний метеоризм поліетіологічний. Серед його причин у дітей: порушення в раціоні харчування матері, яка годує грудьми (наявність продуктів, що сприяють підвищеному газоутворенню, — капусти, квашених овочів, винограду, груш, чорного хліба тощо); неправильна техніка вигодовування (як природного, так і штучного); перегодовування, особливо під час вільного природного вигодовування; порушення режиму годувань дитини; уведення до раціону дитини продуктів прикорму (соки, фруктови, овочеві пюре) без урахування функціонального стану

травного тракту та строків дозрівання ферментних систем; індивідуальні реакції на продукти харчування та/або їх компоненти тощо [7].

Причинами кишкових кольок можуть бути: ранній перехід на штучне вигодовування; підвищена тривожність чи невротизм матері-годувальниці; використання в харчуванні матері харчових продуктів із підвищеним газоутворенням у кишечнику; неправильне приготування сумішей для дитини (надмірне чи мале розведення); реакція організму дитини на деякі компоненти сумішей; недостатнє вироблення чи особливості метаболізму в материнському організмі гормону прогестерону; аерофагія. Існує також друга група причин кишкових кольок — це захворювання самого шлунково-кишкового тракту (лактазна недостатність, алергія до білків коров'ячого молока, інших компонентів їжі, кишкові інфекції тощо) чи синдром токсикозу на фоні ГРВІ та інших захворювань [2,5,8]. Певну роль грає і патологічне прорізування зубів у дітей.

Терапія функціональних розладів травного каналу певною мірою складна, особливо у дітей раннього віку, залежить від ряду факторів, передусім від основного захворювання, і включає застосування низки препаратів. Знання видів метеоризму визначає план лікування основного захворювання. Безпосередньо для полегшення видалення надлишкового газу з кишечника на сучасному етапі в педіатрії використовуються прокінетики, сорбенти, піногасники.

Натепер особливу увагу заслуговують препарати рослинного походження і спеціально розроблені для немовлят та маленьких дітей для запобігання і лікування здуття та шлунково-кишкового болю, а також нормалізації функції кишечника [3].

**Мета** роботи — вивчити ефективність застосування препарату «Кармінативум Бебінос» у терапії різних видів метеоризму у дітей раннього віку.

### Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходились 26 дітей віком від 6 місяців до 2,5 року з проявами метеоризму, які лікувались у дитячій клінічній лікарні №8 м. Києва. Серед обстежених хлопчиків було 15, дівчаток — 11.

Усіх дітей розподілили на дві групи з урахуванням основного етіо-патогенетичного чинника захворювання: аліментарний метеоризм відмічено у 14 дітей, дисбіотичний метеоризм — у 12 пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1

**Загальна характеристика хворих, які отримували Кармінативум Бебінос\***

Показник	Значення
Вік, (M±m)	1,6±0,4
Стать (Х/Д),n	15/11
Метеоризм аліментарний, n	14
Метеоризм дисбіотичний, n	12
Всього дітей, n	26

Примітка. Умовні позначення: Х/Д – хлопчики/дівчатка; n – кількість дітей.

Під час дослідження проводили загальноприйняте клінічне та лабораторне обстеження. Детально вивчали анамнез для визначення виду метеоризму: стан харчування, перенесені захворювання, у тому числі шлунково-кишкового тракту, медикаментозне лікування тощо. Також проводили ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, дослідження калу на дисбактеріоз.

Основними проявами метеоризму у обстежених пацієнтів були: скарги на здуття живота, переймоподібні «газові» кольки, що миналися після відходження газів, різні диспептичні розлади, порушення поведінки та сну, погіршення апетиту. При огляді спостерігали здуття всього живота, колькоподібне піджимання ніг. При перкусії живота констатували посилення тимпанічного звуку.

Комплексне лікування дітей включало дієтотерапію, використання пробіотиків, препарату Кармінативум Бебінос. Сорбенти, препарати спазмолітичної та анальгетичної дії не призначалися.

Кармінативум Бебінос являє собою багатокомпонентний рослинний препарат, що має вітрогонну та спазмолітичну дію і включає наступні складові: 1 г розчину (24 краплі) містить рідинні екстракти гіркового фенхелю (320 мг), коріандру (200 мг), квіток ромашки (200 мг). Краплі призначали внутрішньо у розведеному вигляді у наступних дозах: дітям до року – по 3–6 крапель 3 рази на день, від 1 до 2,5 років – по 6–8 крапель 3 рази на день. Препарат розводили водою у співвідношенні 1 крапля в 5 мл рідини.

За даними літератури, плоди фенхелю підвищують ферментативну секрецію шлунка, кишечника, бронхів, справляють жовчогінний, діуретичний та спазмолітичний ефекти, регулюють моторну діяльність кишечника, а також мають деякі антимікробні властивості. Плоди коріандру справляють протизапальну, спазмолітичну, жовчогінну, антисептичну і відхаркувальну дію, стимулюють грануляцію тканин, підвищують секрецію залоз травного тракту. Квітки ромашки лікарської мають протизапальну, дезінфікуючу, жовчогінну, спазмолітичну, вітрогонну дію, запобігають утворенню газів, підсилюють процеси регенерації, сприяють підвищенню ферментативної секреції залоз травного тракту. Поєднання трьох вищевказаних активних рідких екстрактів, які доповнюють один одного за фармакологічною дією, стало основою створення препарату Кармінативум Бебінос для лікування кишкових кольок та метеоризму у дітей. Препарат майже 20 років успішно використовується у дітей та немовлят у багатьох країнах Європи та СНД. Препарат не містить барвників, консервантів та цукру.

Позитивним ефектом, згідно з критеріями оцінки стану дитини (Е. Вайкманн, 1991), були відсутність плачу і судомного посмикування ніг через 10–15 хвилин після прийому препарату (швидка дія), а також тривалий і спокійний сон та відсутність нових нападів плачу від болю (тривала дія).

Хорошим ефектом вважалася тривала відсутність плачу і спокійний сон між вигодовуваннями після двох

Таблиця 2

**Клінічна ефективність препарату «Кармінативум Бебінос» у дітей раннього віку з аліментарним і дисбіотичним видами метеоризму**

Вид метеоризму	Кількість дітей (n)	Хороший результат (n)	Задовільний результат (n)	Відсутній результат (n)
Аліментарний	14	13	1	0
Дисбіотичний	12	10	1	1
Всього проліковано	26	23	2	1

чи, у крайньому випадку, трьох разових доз, тобто не пізніше, ніж через 24 години, а також купірування плачу від болю і припинення судомного посмикування ніг через 10–15 хвилин при збереженні ефекту не менше двох годин.

До задовільного ефекту відносили закінчення плачу і спокійний сон після прийому максимум п'яти разових доз, як правило, не пізніше, ніж через 40 годин.

Незадовільний ефект констатували за відсутності одного з вищевказаних критеріїв [2].

Медичним персоналом заповнювались спеціально розроблені анкети з оцінкою стану дитини та можливою побічною дією на тлі прийому препарату Кармінативум Бебінос.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Аналіз результатів дослідження показав, що препарат Кармінативум Бебінос є достатньо ефективним у терапії метеоризму у дітей раннього віку. У 25 дітей із 26 отримано позитивний результат – ліквідацію проявів метеоризму на тлі проведеної терапії. Тільки в одному випадку дисбіотичного метеоризму не було досягнуто очікуваного результату (табл. 2).

Позитивний результат отриманий у всіх (100%) пацієнтів з аліментарним дисбактеріозом та у 11 (91,7%) з дисбіотичним. Позитивний терапевтичний ефект при використанні Кармінативум Бебінос у цілому досягнутий у 25 дітей, що становить 96,2%. Слід зазначити, що у переважній більшості позитивних випадків зафіксовано хороший ефект – 92%, а задовільний – лише у 8%.

Тривалість використання препарату Кармінативум Бебінос залежно від виду метеоризму була різною. Так, у дітей з аліментарним метеоризмом ліквідація основних проявів патологічного процесу вимагала прийому препарату протягом 2–3 днів, з дисбіотичним – 3–4 днів і до 7 днів в окремих випадках.

Окрім ефективності препарату вивчалась можливість виникнення побічної дії. Препарат Кармінативум Бебінос добре засвоювався дітьми, побічної дії при його використанні не виявлено.

**Висновки**

Таким чином, препарат Кармінативум Бебінос є ефективним у комплексному лікуванні функціональних гастроінтестинальних розладів. При застосуванні Кармінативум Бебінос спостерігалася позитивна динаміка клінічних проявів аліментарного та дисбіотичного видів метеоризму у дітей раннього віку – покращувався загальний стан, ліквідувалися основні клінічні прояви метеоризму. Препарат добре переноситься пацієнтами. До його переваг можна віднести безпеку застосування як рослинного засобу, ефективність та упевненість у результаті лікування, зручність застосування.

# Кармінативум БЕБІНОС®

Німецький  
рослинний препарат  
для профілактики  
та патогенетичного  
лікування метеоризму  
і кишкових кольок  
у дітей



## Комфорт дитячих животиків!

### Перевірене часом ефективне та економічне лікування

(однієї упаковки вистачає більше ніж на місяць лікування).

Кармінативум БЕБІНОС ефективний у комплексному лікуванні та профілактиці різних функціональних розладів ШКТ у дітей:

- ☀ метеоризм,
  - ☀ втрата апетиту,
  - ☀ кольки,
  - ☀ закреп,
- а також у комплексній протипаразитарній терапії.

Препарат ефективний для підготування до планового хірургічного втручання та УЗД органів черевної порожнини.

Побічні ефекти: у поодиноких випадках можуть виникнути алергічні реакції, у тому числі гіпермія, висипання, свербіж та набряк шкіри.

Регістраційне посвідчення № UA/8686/01/01 від 25.07.2008



діти від 6 міс. до року – 3-6 крап. 3 р/добу;  
від 1 року до 6 років – 6-10 крап. 3 р/добу;  
старші 6 років – 10-15 крап. 3 р/добу.



Інформація призначена для фахівців. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.



Виробник: «Дентінок Гесельшафт  
фармасьютіше препарати Ленк та  
Шуппан»  
Нунсдорфер Рінг 19, 12277 Берлін,  
Німеччина



Офіційний дистриб'ютор: ТОВ «ФАРМПЛАНЕТА»  
03148, м. Київ, вул. Картвелішвілі, 7/2  
Тел.: (044) 496-28-38  
e-mail: info@pharmplanet.com.ua  
www.pharmplanet.com.ua



## ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. В. Гастроэнтерология детского возраста / Ю. В. Белоусов. — Х. : Консум, 200. — 528 с.
2. Бережной В. В. Опыт применения оригинальных препаратов Карминативум Бебинос и Дентинокс Гель Н у детей раннего возраста / В. В. Бережной, Н. К. Унич, В. А. Королева // Совр. педиатрия. — 2005. — № 3 (8). — С. 217—219.
3. Вайкманн Е. Лікування колік і метеоризму при гострій диспепсії у немовлят та малих дітей / Е. Вайкманн // Extracta Paediatrica. — 1991. — Т. 15 (№7/8). — Р. 26—28.
4. Дегтярева И. И. Заболевания органов пищеварения / И. И. Дегтярева. — К., 2000. — 321 с.
5. Кишечная колика у детей (клиника, диагностика, лечение) : пособ. для практических врачей. — М., 2000. — С. 28.
6. Марушко Ю. В. Досвід використання препарату «Дентинокс-Гель Н» в педіатричній практиці / Ю. В. Марушко, Г. Г. Шеф // Перинатол. и педиатрия. — 2006. — № 1 (25). — С. 145—146.
7. Місник В. П. Функціональні порушення травного тракту у дітей грудного віку та можливості їх корекції / В. П. Місник, Л. О. Кліменко // Совр. педиатрия. — 2006. — № 1 (10). — С. 155—158.
8. Руководство по детскому питанию / под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Коля. — М. : МИА, 2004. — 664 с.
9. Уніфіковані протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення : наказ МОЗ України №59 від 29 січня 2013 р. [Електронний документ]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
10. Фадеенко Г. Д. Синдром метеоризма. Как его лечить? / Г. Д. Фадеенко // Doctor. Журнал для практикующих врачей. — 2002. — № 2. — С. 46—48.
11. Pediatric Gastroenterology and Nutrition in Clinical Practice / Carlos H. Lifschits. — NewYork-Basel : Marcel Decker, inc. 2002. — 869 p.

### Возможности терапии функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей раннего возраста

*Ю.В. Марушко, Г.Г. Шеф, С.О. Шеф*

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

**Цель:** изучить эффективность применения препарата «Карминативум Бебинос» в терапии разных видов метеоризма у детей раннего возраста.

**Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 26 детей в возрасте от 6 месяцев до 2,5 лет с проявлениями метеоризма. Всем детям проводили общепринятое клиническое и лабораторное обследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, исследование кала на дисбактериоз. Комплексное лечение включало диетотерапию, использование пробиотиков, препарата Карминативум Бебинос. Сорбенты, препараты спазмолитического и анальгетического действия не назначались.

**Результаты.** На фоне терапии купировались основные клинические проявления метеоризма, улучшилось общее состояние детей. Карминативум Бебинос хорошо переносился пациентами.

**Выводы.** Карминативум Бебинос эффективен в комплексном лечении метеоризма у детей раннего возраста. Препарат безопасен и удобен в применении.

**Ключевые слова:** метеоризм, дети раннего возраста, Карминативум Бебинос.

### The therapy possibilities of the functional gastrointestinal disorders among infants

*Y.V. Marushko, G.G. Shef, S.O. Shef*

National medical university of A.A. Bogomolts, Kiev, Ukraine

**Purpose:** to evaluate an efficacy of the drug «Karminativum Bebinos» in therapy of different kinds of flatulence among infants.

**Patients and methods:** there were 26 children in age from 6 months to 2,5 years under the observation with the flatulence symptoms. All children were conducted the conventional clinical and laboratory examination, ultrasound examination of the abdomen, an examination of stool on disbacteriosis. The complex treatment included a diet therapy, the use of probiotics, a drug Karminativum Bebinos. The sorbents, antispasmodic drugs, and analgesic action were not appointed.

**Results:** the therapy stopped main clinical manifestations of bloating, improved overall condition of children. Karminativum Bebinos was well tolerated.

**Conclusions:** Karminativum Bebinos is an effective in the treatment of the flatulence among infants. The drug is safe and easy to use.

**Key words:** flatulence, infants, Karminativum Bebinos

### Сведения об авторах:

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

**Шеф Геннадий Геннадиевич** — канд. мед. н., доц. каф. педиатрии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. 483-91-96

Статья поступила в редакцию 24.08.2014 г.

УДК 616.36-036-053.2:612.015:616.98

*О.В. Виговська, В.О. Шадрін, С.О. Крамарьов*

## Клініко-біохімічні особливості ураження печінки у дітей з Епштейна–Барр вірусною інфекцією

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

**Мета:** вивчити частоту та клініко-біохімічні особливості ураження печінки при Епштейна–Барр вірусній інфекції (ЕБВІ) у дітей.

**Пацієнти і методи.** Проведено клініко-біохімічного обстеження 303 дітей віком від 4 міс. до 18 років з ЕБВІ. Серед них 243 хворих із інфекційним мононуклеозом ЕБВ етіології та 60 хворих із хронічною формою ЕБВІ.

**Результати.** Встановлено, що ІМ ЕБВ-етіології перебігає із залученням у патологічний процес гепатобіліарної системи, що супроводжується збільшенням печінки і змінами її функціональної активності. Наявність гепатоцелюлярного ураження підтверджується не лише підвищенням активності печінкових трансаміназ, але й змінами органоспецифічних ферментів — ЛДГ та ГАММА-GT. У 77,1% дітей в гострому періоді ІМ відмічено наявність синдрому холестазу.

**Висновки.** Високоінформативним у виявленні функціональних порушень з боку гепатобіліарної системи та селезінки в гострому періоді ІМ, поряд із дослідженням специфічних показників, є УЗД органів черевної порожнини.

**Ключові слова:** Епштейна–Барр вірусна інфекція (ЕБВІ), клініко-анамнестичний аналіз, гепатобіліарна система.

### Вступ

Епштейна–Барр вірусна інфекція (ЕБВІ) належить до найбільш поширених інфекційних захворювань людини. Антитіла до вірусу Епштейна–Барр (ЕБВ) виявляють у 60% дітей перших двох років життя і у 80–100% дорослих. Зараз в усьому світі відзначається збільшення кількості хворих на ЕБВІ, що пов'язано не лише з поліпшенням якості діагностики, але й зі зростанням їх числа. Захворюваність на гостру форму ЕБВІ в різних країнах коливається від 4 до 45 на 100 тис. населення. Широкому епідемічному розповсюдженню ЕБВІ сприяють велика кількість хворих та вірусоносіїв, а також різноманіття шляхів передачі вірусу — повітряно-краплинний, контактно-побутовий, статевий, парентеральний [1].

Найчастішим проявом ЕБВІ є інфекційний мононуклеоз (ІМ). При ІМ у патологічний процес майже одночасно залучаються всі органи, які містять лімфоїдно-ретиккулярну тканину. Особливо характерним є системне ураження лімфатичних вузлів, печінки та селезінки. У паренхімі печінки за ходом порталних трактів спостерігається рясна лімфоїдноклітинна інфільтрація, гіперплазія ретикулоендотеліальної стромы без порушення часточкової будови печінки. Проте можуть бути значні порушення функціональних печінкових проб. У хворих із жовтяницею характерним є виникнення жовчних тромбів, накопичення жовчного пігменту, іноді дистрофія гепатоцитів і розсіяний некроз груп гепатоцитів. Деякі автори вказують на можливий розвиток цирозу печінки. Однак, на думку більшості дослідників, розростання сполучної тканини та циротичні зміни в печінці не притаманні ІМ. Можливо, зміни в паренхімі печінки виникають вторинно під впливом лімфоїдної інфільтрації синусоїдів. Дослідження, які проведені в періоді реконвалесценції, вказують на повне поновлення морфологічної структури печінки. Питання діагностики та лікування ЕБВІ сьогодні залишаються предметом дискусії, вкрай актуальною проблемою є підвищення їх ефективності. Рекомендовані схеми моно- або комбінованої терапії протівірусними препаратами недостатньо ефективні та мають значні вікові обмеження. Доведений антифібротичний ефект деяких гепатопротекторів, зокрема урсодезоксихолевої кислоти, вивчений переважно при гепатитах В та С у дорослих хворих. Тому актуальною є розробка способу ранньої діагностики уражень печінки у дітей з ЕБВІ та створення алгоритму обстеження з метою виявлення груп ризику щодо

розвитку захворювань печінки, системи профілактичних заходів, а також розроблення та апробація методів диференційованої терапії [2,3,4].

**Мета:** вивчити частоту та клініко-біохімічні особливості ураження печінки при ЕБВІ у дітей

### Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводилися у Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні, де впродовж 2011–2012 рр. було обстежено 303 дитини віком від 4 місяців до 18 років з Епштейна–Барр вірусною інфекцією. Серед них 243 хворих з ІМ ЕБВ-етіології та 60 хворих із хронічною формою інфекції.

Усім дітям проведені біохімічні дослідження, що включали показники функціонального стану клітин печінки — концентрація білірубину та його фракцій у сироватці за методом L. Jendrasick, P. Yrof, основні печінково-клітинні ферменти — аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза (ЛФ, АЛП DGKC), лактатдегідрогеназа (ЛДГ DGKC), гамма-глутамілтрансфераза (ГАММА-GT). Для цього використовували набір реагентів Audit Diagnostics виробництва Business&Technology Park, Carrigtwohill, Co.Cork (Ірландія). Для визначення печінково-клітинних ферментів (АЛТ, АСТ, ЛФ, ЛДГ, ГАММА-GT) використовували біохімічний автоматичний аналізатор Scree Master виробництва Hospitex Diagnostics (Італія). Також визначали коефіцієнт де Рітіца (АСТ/АЛТ), тимолову пробу.

При важкому ступені захворювання визначали показники функціонального стану клітин міокарда, нирок (загальний білок та білкові фракції, коагулограма, сечовина, креатинін, діастаза), показники коагулограми (протромбіновий індекс (ПТИ), фібриноген) методом ферментного аналізу на біохімічному аналізаторі Express-550 (Ciba-Corning, Велика Британія).

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводились за допомогою апаратів АЛОКА SSD630 та Voluson 730 Expert (GE). Використовувались конвексний та лінійний датчики частотою 3–7 МГц. Обстеження проводилось при госпіталізації до стаціонару.

Специфічну діагностику проводили за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) на імуноферментному аналізаторі HUMAREADER (HUMAN) за допомогою тест-систем Vector-Best, EQUIPAR Diagnostici, UBI AGIWELTM, Monoliza, BioRad та методу полімеразної

ланцюгової реакції (ПЛР), ДНК EBV в клітинах плазми крові та в слині досліджували за допомогою тест-систем Apply Biosystems виробництва Росії на ампліфікаторах Perkin – Elmer (США).

У хворих на ІМ ЕБВ-етіології проводились дослідження для визначення antiEBV VCA IgM, antiEBV EA IgG, antiEBV VCA IgG, antiEBNA IgG з кількісним визначенням їх вмісту в умовних одиницях оптичної щільності. За наявності жовтяничних форм ІМ додатково визначались маркери гострих вірусних гепатитів (ВГ) – antiHAV IgM, antiHBcor IgM, HBsAg та antiHCV.

Діагноз EBV ІМ встановлювався за наявності antiEBV VCA IgM, antiEBV EA IgG при негативних antiEBNA IgG. Крім того, в крові та слині у обстежених пацієнтів була наявна ДНК EBV.

### Результати дослідження та їх обговорення

Обстежено 243 хворих з ІМ ЕБВ-етіології віком від 4 місяців до 18 років. Серед обстежених хлопчиків було 59,26% (144 хворих), дівчаток – 40,74% (99 хворих), відмінностей за статтю не відмічалось. Із загальної кількості хворих на ІМ дітей першого року життя було 5,4% (13 дітей), від 1 року до 3-х років – 27,2% (66 пацієнтів), старше 3-х років до 6 років – 30,5% (74 хворих), старше 6 років – 11 років – 19,3% (47 дітей), старше 11 років – 15 років – 15,6% (38 досліджених), старше 15 років – до 18 років – 2% (5 пацієнтів). Дітей з ІМ легкого ступеня було 27,2% (66 пацієнтів), середньої тяжкості – 43,2% (105 хворих), тяжким – 29,6% (72 дітей).

Аналіз скарг і даних об'єктивного обстеження показав, що у всіх дітей захворювання розпочиналося гостро, із загальноінфекційного синдрому, який проявлявся у вигляді загальної слабкості, млявості, нездужання (100,0%); зниження апетиту (75,0%), головного болю (83,3%), нудоти (50,0%).

Порушення з боку центральної нервової системи (ЦНС) спостерігалися також у всіх дітей, вони проявлялися емоційною лабільністю, плаксивістю, підвищеною збудливістю, негативною реакцією на огляд, млявістю та порушенням сну (66,7%).

Зміни з боку шкіри у вигляді блідості, «синців» під очима, акроціанозу реєструвалися у всіх обстежених дітей. Екзантема зустрічалася у 65 хворих, переважно у дітей, що приймали в домашніх умовах ампіцилін або його похідні. У 7 дітей виникнення екзантеми не було пов'язаним із прийомом антибактеріальних препаратів та інших лікарських засобів. У більшості хворих висип з'являвся на 5–8 день від початку лікування і зберігався впродовж 10–14 днів. Переважав кореподібний рясний висип (50,8%), середніх або/та великих розмірів, розташований по всій поверхні тіла, у більшості пацієнтів висип мав зливний характер. У 26,1% характер висипу був геморагічний. У 23,1% зустрічався скарлатиноподібний висип.

Лихоманка визначалася у всіх дітей. Підвищення температури тіла до 38°C реєстрували у 37,0%, 38,1–39°C – у 35,2%, 39–41°C – у 27,8% пацієнтів.

Ураження лімфоїдної тканини виявлено у всіх хворих. Системний характер лімфаденопатія мала у 76,7% дітей. Переважно відмічалось збільшення підщелепних (73,3%), передньошийних та задньошийних (83,3%) та пахових груп (50,0%) лімфатичних вузлів. Також були збільшені інші групи лімфовузлів – підпахвинні (50,0%), потиличні (48%), надключичні та підключичні (41,7%).

У всіх хворих спостерігалось ураження ротоглотки у вигляді закладеності носа (86,8% дітей), набряку обличчя та повік (52,8%), утруднення носового дихання

(75,5%), виділень з носа (47,2%), «хрипіння» під час сну (50,0%).

У всіх дітей мав місце гострий тонзиліт, який проявлявся дискомфортом, болем у горлі при ковтанні, гіперемією слизової оболонки ротоглотки, зернистістю м'якого піднебіння, дужок, бугристістю задньої стінки глотки. На момент госпіталізації нашарування на мигдаликах спостерігалися у 81,7% хворих. Із них у 65,3% вони були гнійними, у 34,7% – плівчастими, у 25% – «сирнистими». У 5,4% хворих нашарувань на мигдаликах не було, у них відмічалась лише гіперемія і набряк слизової оболонки ротоглотки.

Гепатомегалія клінічно в гострому періоді ІМ відмічена у 86% хворих. Було встановлено, що край печінки у 72,1% виступав із-під реберної дуги на 1–2 см, у 25,6% – на 3–4 см, у 2,3% – на 4–6 см від верхньої межі показників здорових осіб. Середній показник тривалості гепатомегалії становив 10,21±6,0 дня, розкид показників коливався від 3 до 36 днів.

Основними проявами залучення в патологічний процес печінки, окрім гепатомегалії, були: біль у животі (22%), зниження або відсутність апетиту (75%), біль у правому підребер'ї (28%), нудота (50%), жовтяниця (3,4%).

Спленомегалія клінічно відмічалася у 50% хворих. При цьому край селезінки виступав із-під реберної дуги на 1–2 см у 80,4% випадків, на 3–4 см – у 19,6% випадків.

Гематологічні порушення спостерігалися у всіх обстежених дітей. У крові 73,3% хворих відзначався помірний лейкоцитоз (14,4±3,5·10<sup>9</sup>/л), лімфоцитоз – у 88,3%, моноцитоз – у 83,3%. У 61,7% хворих виявлені атипові мононуклеари (віроцити), їх кількість у периферичній крові коливалася від 10 до 55%, ШЗЕ була прискореною у 70,0% (25±5,2 мм/год).

У більшості пацієнтів (81,7%) у мазках із ротоглотки і носа та змивах із носогорла на вірусний антиген виділена патогенна мікрофлора: у 32,7% – золотистий стафілокок; 26,5% – гемолітичний стрептокок; 18,4% – гриби роду Candida; у 10,2% хворих виявлені антигени вірусів парагрипу, у 12,2% – аденовірусів.

Лабораторно діагноз гепатиту підтверджували підвищенням рівня печінково-клітинних ферментів, зміною коефіцієнта де Рітіса, тимолової проби, зниженням рівня загального білка.

У дітей контрольної групи активність АЛТ була низькою і коливалась в межах 10–40 Од. Підвищення рівня активності АЛТ відмічалось при госпіталізації до стаціонару у 95 (41,7%) із 228 обстежених дітей. У 133 (58,3%) хворих активність АЛТ відповідала референтним значенням. Серед дітей із підвищенням АЛТ у 51 (53,7%) хворого рівень АЛТ підвищувався у 2 рази, у 17 (17,9%) – у 3 рази, у 10 (10,5%) – в 4–5 разів, у 10 (10,5%) – у 6–7 разів, у 7 (7,4%) – у понад 7 разів. У динаміці захворювання, при дослідженні рівня активності АЛТ з 2 по 7 день підвищення рівня АЛТ відмічено у 73 (76,8%) дітей, середній показник склав 74,72±6,2 Од/л. У цей термін обстеження у 55 (57,9%) дітей мало місце зниження рівня активності АЛТ, у 28 (29,5%) рівень АЛТ підвищився порівняно із значенням, отриманим при госпіталізації. У 1 (1,1%) хворого рівень АЛТ залишився без змін, у 15 (15,8%) рівень АЛТ досягнув референтних значень. Підвищення рівня АЛТ у два рази з 2–7 дня бстеження реєстрували у 40 (42,8%) дітей, у 3 рази – у 13 (13,6%), у 4–5 разів – у 11 (11,6%), у 6–7 разів – у 5 (5,3%), у понад 7 разів – у 4 (4,2%). При дослідженні рівня АЛТ в термін з 8–14 дні середній показник залишався підвищеним у 38 (40%) дітей і склав 66,8±7,38 Од. Серед

53 (55,7%) обстежених осіб рівень АЛТ залишався в межах референтних значень у 19 (20%) осіб, нормалізувався — у 15 (15,7%), залишався підвищеним — у 15 (15,7%) та у 4 (4,2%) рівень АЛТ у динаміці обстеження підвищився. При обстеженні через місяць рівень АЛТ досягнув референтних значень у всіх дітей.

Вміст загального білірубину при госпіталізації до стаціонару визначали у 89 дітей з підвищенням АЛТ. У 94,4% (83 хворих із 89 дітей) хворих даний показник не перевищував референтні значення, середній показник складав  $16,75 \pm 0,81$  мкмоль/л. Підвищення рівня загального білірубину відмічено у 5,6% (5 хворих) пацієнтів, середній показник у цих дітей дорівнював  $34,84 \pm 8,06$  мкмоль/л. Серед цих хворих підвищення рівня загального білірубину удвічі відмічено у 60% (3 хворих), у понад двічі (3–4 рази) — у 40% (2 хворих).

Вміст загального білка в гострому періоді захворювання серед обстежених хворих з гепатитом в 40% випадків був нижче 65 г/л. Рівень альбуміну нижче 36 г/л зафіксовано у 20% хворих.

Протромбінний індекс в середньому складав  $61,83 \pm 4,87\%$ , у 60% серед обстежених хворих з гепатитом він був нижче мінімального референтного значення показника.

Збільшення АСТ відмічалось у 40 (42,1%) дітей, при цьому збільшення показника в 2 рази зареєстровано у 47,5%, в 3 рази — у 30%, в 4 рази та вище — у 22,5% обстежених.

Аналіз отриманих даних показав значний діапазон коливання коефіцієнта де Рітиса від 0,2 до 7,8. Із обстежених дітей в 31,2% мав місце «печінковий» цитоліз, у 25% «серцевий цитоліз».

Підвищення ізоензиму ЛДГ у гострому періоді ІМ виявлено у 32,6% (31 дитина) випадків. Рівень ЛДГ у 15,7% (15 дітей) був підвищеним у 2 рази, у 14,7% (14 дітей) — у 3 рази і в 2,1% (2 дітей) — у 4 рази і вище.

Підвищення показника гамма-глутамілтрансферази (ГАММА-GT) визначалося в 25,2% (24 дитини). При цьому підвищення показника в 2 рази зареєстровано у 16,8% (16), в 3 рази — у 5,3% (5), 4 рази і вище — у 3,15% (3) хворих.

Отримані дані показують, що підвищення АЛТ виявлялося рідше порівняно з більш органоспецифічними ферментами, такими як ЛДГ та ГАММА-GT, що, можливо, пов'язано із клінічним, імунологічним і гуморально-клітинним поліморфізмом ІМ ЕБВ етіології при визначенні різноманітних печінково-клітинних ферментів.

Підвищення активності ЛФ у дітей в гострому періоді ІМ спостерігалось у 38,9% (37 дітей) випадків. Середній рівень ЛФ серед пацієнтів із підвищенням активності фермента складав  $445,1 \pm 29,95$ , тоді як в цілому середнє

значення становило  $381,3 \pm 30,13$ . Підвищення показника ЛФ у 2 рази відмічено у 30,5% (29), у 3 рази — у 6,3% (6), у 4 рази і вище — у 2,1% (2) дітей.

Збільшення печінки в гострому періоді ІМ за даними УЗД виявлено у 81,3% дітей. Збільшення печінки у 28,9% по краніокаудальному розміру правої і лівої долі становило від 0,5 до 1 см від верхньої межі показників здорових осіб; у 44,2% — від 1,1 см до 2 см і в 26,9% — від 2,1 до 3 см від верхньої межі показників здорових осіб. Контур печінки у всіх обстежених пацієнтів був рівний, ослаблення ультразвуку не спостерігалось, паренхіма печінки чітко простежувалась до заднього контуру. Серед ехографічних ознак залучення в патологічний процес печінки реєстрували: зміну ехогенності у 32,8, у всіх у вигляді підвищення ехогенності. Серед обстежених дітей зниження ехогенності не виявлено. Зміни ехоструктури паренхіми печінки у вигляді її дифузної неоднорідності за рахунок дрібних і середніх гіпер- та гіпоехогенних включень виявлені лише у 5,8%. За даними УЗД лімфатичні вузли у ділянці воріт печінки виявлені у 53,8% обстежених. Відсутність УЗД ознак ураження печінки зареєстровано у 18,8% обстежених дітей.

У 23,4% обстежених дітей виявлено аномалію жовчного міхура, у 73,4% виявлено анехогенний вміст у жовчному міхурі. Змін розмірів, ехогенності та ехоструктури не виявлено. Селезінка була збільшена у 73,4% пацієнтів. Збільшення селезінки становило у 15,6% хворих 0,5–1 см, у 17,2% — 1,1–2 см, у 28,1% — 2,1–3 см, у 9,3% — 3,1–4 см та у 3,1% — 4,1–5 см від верхньої межі показників здорових осіб. За даними УЗД підвищення ехогенності селезінки виявлено у 21,9%, наявність лімфатичних вузлів у ділянці селезінки — у 4,7%. Відсутність УЗД-ознак ураження селезінки зареєстровано у 26,6% обстежених дітей.

### Висновки

Інфекційний мононуклеоз ЕБВ-етіології перебігає із залученням у патологічний процес гепатобіліарної системи, що супроводжується збільшенням печінки і змінами її функціональної активності: ЛДГ — 32,6% та ГАММА-GT — 25,2%. У 77,1% дітей в гострому періоді ІМ спостерігається синдром холестазу. За даними УЗД збільшення печінки виявлено у 81,3% випадків, підвищення ехогенності — у 32,8%, порушення ехоструктури — у 5,8% обстежених, наявність лімфатичних вузлів у воротах печінки — у 53,8% дітей. Збільшення селезінки відмічено в 73,4% випадків, підвищення ехогенності — у 37,8%, виявлення лімфатичних вузлів у селезінці — у 8,1%. За даними клініки збільшення селезінки виявлено лише у 50% обстежених, а за даними УЗД — у 73,4% осіб. Дані УЗД органів черевної порожнини допомагають виявляти функціональні порушення з боку гепатобіліарної системи та селезінки в гострому періоді ІМ.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Крамарев С. О. Проблемні питання інфекційних хвороб в Україні / С. О. Крамарев // Здоров'я України. — 2007. — № 2/1. — С. 7–8.
2. Кудин А. П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна—Барра инфекция. Часть 2. Острая ВЭБ-инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение / А. П. Кудин // Мед. нов. (арх.). — 2006. — Т. 1, № 8.
3. Хроническая Эпштейна—Барр вирусная инфекция у детей / Э. Н. Симованьян, Л. П. Сизякина, А. М. Сарычев, В. Б. Денисенко // Доктор. Ру. — 2006. — № 2.
4. Li Z. Y., Lou J. G., Chen J. // Zhonghua Er Ke Za Zhi. — 2004. — Vol. 42, № 1. — P. 20–22.



**Клинико-биохимические особенности поражения печени у детей с Эпштейн—Барр вирусной инфекцией**

**О.В. Виговская, В.О. Шадрин, С.А. Крамарев**

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

**Цель:** изучить частоту и клинико-биохимические особенности поражения печени при Эпштейн—Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) у детей.

**Пациенты и методы.** Проведено клинико-биохимическое обследование 303 детей в возрасте от 4 мес. до 18 лет с ЭБВИ, из них 243 больных инфекционным мононуклеозом ЭБВ-этиологии и 60 больных с хронической формой ЭБВИ.

**Результаты.** Установлено, что ИМ ЭБВ-этиологии протекает с привлечением в патологический процесс гепатобилиарной системы, сопровождается увеличением печени и изменениями ее функциональной активности. Наличие гепатоцеллюлярного поражения подтверждается не только повышением активности печеночных трансаминаз, но и изменениями органоспецифических ферментов — ЛДГ и ГАММА-GT. У 77,1% детей в остром периоде ИМ отмечено наличие синдрома холестаза.

**Выводы.** Высокоинформативным в выявлении функциональных нарушений со стороны гепатобилиарной системы и селезенки в остром периоде ИМ, рядом с исследованием специфических показателей, является УЗИ органов брюшной полости.

**Ключевые слова:** Эпштейн—Барр вирусная инфекция (ЭБВИ), клинико-anamnestический анализ, гепатобилиарная система.

---

**Clinical and biochemical features of the liver disease among children with Epstein-Barr virus infection.**

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

National medical university of A.A. Bogomolets, Kiev, Ukraine

**Purpose:** to study the frequency, the clinical and biochemical features of liver injury with Epstein-Barr virus infection (EBVI) among children.

**Patients and methods:** there were observed clinically and biochemically 303 children aged from 4 month to 18 years with EBVI, among them there were 243 patients with mononucleosis infectious and 60 patients with a chronic EBVI form.

**Results:** it was established that EBVI-etiology proceeded with the involvement in the pathological process of the hepatobiliary system, accompanied by the liver increase and its functional activity changes. The presence of hepatocellular lesions confirmed not only with the hepatic transaminases increased activity but also with the organ-specific enzymes changes - LDG and GAMMA-GT.

77.1% of children with an acute period noted the presence of cholestasis syndrome.

**Conclusion:** the highly informative for identifying the functional disorders of the hepatobiliary system and the spleen during an acute phase the next to the study of specific indicators is an ultrasound of the abdomen.

**Key words:** Epstein-Barr virus infection (EBVI), clinicoanamnestic analysis, hepatobiliary system

---

**Сведения об авторах:**

**Виговская Оксана Валентиновна** — к.мед.н., ассистент каф. детских инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 23; тел.: (044) 4837484; e-mail: vigovska@online.ua.

**Крамарев Сергей Александрович** — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 23; тел.: (044) 4837462; e-mail: sKramarev@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 27.06.2014 г.

УДК 616-007.23-053.2

**В.М. Дудник, И.В. Сторожук, М.А. Шаламай**

## Случай врожденной спинальной амиотрофии у ребёнка

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина  
Винницкая обласная детская клиническая больница, Украина

**Резюме.** В статье показаны особенности течения врожденной спинальной амиотрофии у ребенка грудного возраста с целью предотвращения ошибок в диагностике и лечении.

**Ключевые слова:** дети, спинальная амиотрофия, диагностика.

Спинальная амиотрофия — группа заболеваний, в основе которых лежит прогрессирующий дегенеративный процесс клеток передних рогов и демиелинизация передних корешков спинного мозга. Аналогичные изменения отмечаются в двигательных ядрах и корешках V, VI, VII, IX, X, XI и XII черепных нервов. В скелетных мышцах нейрогенные изменения характеризуются «пучковой» атрофией, чередованием атрофированных и сохранных пучков мышечных волокон, гиалинозом, гиперплазией соединительной ткани. Заболевание впервые описано в 1891 г. Верднигом и в 1893 г. Гоффманом. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу с частотой 1 на 6000–10000 новорожденных. В зависимости от времени проявления первых клинических симптомов, течения миодистрофического процесса, локализации мышечных атрофий выделяют следующие формы заболевания: врожденную, детскую раннюю и позднюю. В настоящее время изучены проксимальные спинальные мышечные атрофии (СМА) детского и юношеского возраста: I тип — болезнь Верднига—Гоффмана, II тип — промежуточный, III тип — Кюгельберга—Веландера [1–5]. У взрослых описана и изучена бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди. Диагностика спинальных амиотрофий вызывает значительные трудности, особенно в раннем детском возрасте, из-за выраженного полиморфизма клинических проявлений. Ген, ответственный за возникновение САМ I–III типов, названный SMN, расположен в районе 5q13 и представлен двумя высокоомологичными копиями (теломерной — SMN1 и центромерной — SMN2). У 96% пациентов регистрируется делеция гена SMN1 с САМ I–III типами. Учитывая высокую частоту носительства заболевания (приблизительно 1 случай на 40 человек), целесообразно выявление гетерозиготного носительства гена SMN1 в популяции.

Врожденная форма заболевания самая тяжёлая и злокачественная, имеет быстро прогрессирующее течение, летальный исход наступает, как правило, в раннем детском возрасте. При формах САМ I–III типа продолжительность жизни может достигать 20–30 лет. Основной причиной смерти являются тяжёлые соматические расстройства сердечно-сосудистой и дыхательной систем, обусловленные слабостью мускулатуры грудной клетки, снижением участия её в физиологии дыхания, и бульбарные проявления.

Изучение разных форм СМА позволяет расширить представления о фенотипе данной патологии. Приводим собственное наблюдение больного с врожденной СМА.

*Больной Н., 06.04.2013 года рождения (1 год).* На момент поступления в стационар мать предъявляла жалобы на отказ от еды, судороги, снижение массы тела,

одышку, отсутствие двигательной активности в верхних и нижних конечностях.

Ребенок родился от второй нормально протекавшей беременности, в срок 40 недель, физиологически. Масса тела ребенка при рождении составила 3300 г, рост — 50 см. Оценка по шкале Апгар на 1 минуте — 9 баллов, на 5 минуте — 10 баллов. Приложен к груди в родзале, сосал вяло. Пуповинный остаток отпал на 7 сутки, пупочная рана зажила к 10 дню. Выписан из роддома на 4 сутки. Прививки не проводились из-за отказа матери. Наследственный анамнез — родители здоровы, аналогичных случаев заболевания в семье нет. После выписки из роддома мать отмечала, при общем удовлетворительном состоянии ребенка, вялость сосания груди ребенком, снижение общей двигательной активности, слабый крик. В возрасте двух недель ребенок перестал совсем двигать ножками, появилась слабость и в верхних конечностях, общая мышечная гипотония. В связи с перечисленными жалобами, ребенок был обследован неврологом, генетиком по месту проживания и направлен на консультацию в Институт молекулярной биологии и генетики НАМН Украины (г. Киев), где на основании результата молекулярно-генетического исследования выявлена делеция 7-го и 8-го экзонов теломерного гена SMN1 в гомозиготном состоянии (спинальная мышечная атрофия).

На протяжении первого года жизни у ребенка прогрессирующе нарастала клиника генерализованной мышечной гипотонии, что выражалось в отсутствии каких-либо движений. Ребенок не держал голову, не сидел. Отмечалось снижение сухожильных рефлексов. Бульбарные расстройства проявлялись слабым сосанием и криком, снижением глоточного рефлекса. С 10 месяцев кормился через зонд, самостоятельно не глотал. Ребенок поступил в реанимационное отделение в крайне тяжелом состоянии с выраженной дыхательной недостаточностью II–III степени, симптомами дегидратации II ст. Мальчик в сознании, вялый, на осмотр реагирует очень слабым эмоциональным возбуждением. Не глотает. Большой родничок закрыт. Отмечается выраженная воронкообразная деформация грудной клетки, сколиоз, контрактурные изменения суставов нижних конечностей. При изменении положения тела появляется горизонтальный нистагм. Выраженная гипотония во всех группах мышц. Активные движения при осмотре отсутствуют. Арефлексия. Сухожильные рефлексы не вызываются. Кожные покровы бледные, выраженный акроцианоз, тургор тканей резко снижен. Сатурация кислорода — 77%, температура тела — 37,4°C, дыхание — 60–70/мин, число сердечных сокращений — 186–190/мин. Фактическая масса тела 6500,0, дефицит

массы составляет 35%. Дыхание поверхностное, периодическое аритмичное с участием крыльев носа, втяжением податливых мест грудной клетки и межреберных промежутков. Перкуторно над легкими легочной звук, аускультативно — ослабленное дыхание с двух сторон. Тоны сердца ритмичные, ослаблены, тахикардия. Живот несколько вздут, печень +1 см, селезенка не пальпируется. Стул один раз в сутки, оформленный. Мочеиспускание самостоятельное.

В связи с резким падением сатурации кислорода до 40–50% ребенок был переведен на ИВЛ, получал симптоматическую терапию и препараты, улучшающие трофику нервной ткани. Состояние ребенка оставалось крайне

тяжелым и через две недели была констатирована смерть от остановки дыхания и сердечной деятельности.

Итак, нами описан случай врожденной СМА с дебютом заболевания с момента рождения, быстрым прогрессирующим, злокачественным течением. Учитывая высокую частоту носительства заболевания, целесообразно выявление гетерозиготного носительства делеции гена SMN1 в популяции, проведение косвенной ДНК-диагностики САМ I–III типа с использованием полиморфных ДНК-маркеров. Дородовая ДНК-диагностика САМ I–III типа, одновременно прямыми и косвенными методами, — снижает риск рождения больного ребенка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Внутрисемейный полиморфизм детской спинальной амиотрофии / Баданян Л. О., Темин П. А., Архипов Б. А. [и др.] // Журн. неврол. и психиатрии. — 1989. — № 12. — С. 39–44.
2. Гусев Е. И. Нервные болезни / Е. И. Гусев, В. Е. Гречко, Г. С. Бурд. — М.: «Медицина», 1988. — 639 с.
3. Описание клинического случая анестезии у пациентки со спинальной амиотрофией Верднига—Гофмана / Пырегов А. В., Мельникова О. В., Данилов А. Ю. [и др.] // Вестн. анестезиол. и реаниматол. — 2012. — Т. 9, № 1. — С. 52–56.
4. Юфена Г. К. Случай спинальной мышечной атрофии с поражением мышц Гедер и Кисней / Г. К. Юфена, Е. А. Григорьева // Журн. неврол. и психиатрии. — 2004. — № 9. — С. 58–59.
5. Parental role in the Intensive Care Unit for children affected by Werdnig Hoffmann disease / Ottonello G., Mastella C., Franceschi A. [et al.] // Minerva Pediatr. — 2010. — Vol. 62, № 2. — P. 147–151.

### Випадак природженої спінальної аміотрофії у дитини

*V.M. Dudnyk, I.V. Storozhuk, M.A. Shalamay*

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна  
Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

**Резюме.** У статті показано особливості перебігу природженої спінальної аміотрофії у дитини грудного віку з метою попередження помилок у діагностиці та лікуванні.

**Ключові слова:** діти, спінальна аміотрофія, діагностика.

### A congenital spinal amyotrophy in the case with a child.

*V.M. Dudnyk, I.V. Storozhuk, M.A. Shalamay*

Vinnica National Medical University of N.I. Pyrofov, Ukraine  
Vinnica Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

**Summary.** The article shows the peculiarities of congenital spinal amyotrophy from infant to prevent errors in diagnosis and treatment.

**Key words:** children, spinal amyotrophy, diagnostics.

### Сведения об авторах:

**Дудник Вероника Михайловна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 56-08-19.

**Сторожук Ирина Валерьяновна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 56-08-19.

**Шаламай Марина Александровна** — ассистент каф. педиатрии №2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 56-08-19.

Статья поступила в редакцию 27.06.2014 г.

## «ПИТАННЯ ІМУНОЛОГІЇ В ПЕДІАТРІЇ»



м. Львів  
6–7 листопада 2014 року

Л.І. Чернишова

### Основні досягнення та проблеми дитячої імунології в Україні в 2013 році

Головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності Дитяча імунологія, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, Київ, Україна

Забезпеченість дитячого населення лікарями імунологами дитячими у 2013 р. залишається на низькому рівні, як і в 2012 р., і склала 0,01 на 1000 дитячого населення. Згідно статистичних даних МОЗ, зовсім не зареєстровано дитячих імунологів в Київській області. Штатних посад лікарів-імунологів дитячих — 120,75, зайнято 90,75, основними працівниками — 69. Посади лікаря-імунолога дитячого у поліклініках — 108, зайнято — 79,25 штатних посад, укомплектованість — 73,38%.

В Україні працювало у 2013 р. 201 імунологічні дитячі ліжка (в 2012 р. — 204). Як і в минулі роки зовсім немає імунологічних дитячих ліжок у Кіровоградській, Дніпропетровській і Луганській областях. Забезпеченість дітей спеціалізованими лікарняними імунологічними ліжками загалом у 2013 р. — 0,3 на 10 000 дітей 0–14 років (у 2012 р. була 0,31 на 10 000 дітей 0–14 років).

Київський міський центр дитячої імунології, науковим керівником якого є головний дитячий імунолог МОЗ України професор Чернишова Л.І., як і раніше виконував функції Всеукраїнського.

Як регіональні функціонували центри дитячої імунології при Львівській спеціалізованій обласній дитячій лікарні (Західноукраїнський дитячий імунологічний центр), при Харківській обласній дитячій лікарні. Основною структурною одиницею служби в Одеській області є обласний центр клінічної імунології для дітей та дорослого населення (ОЦКІ), розташований у Обласній дитячій клінічній лікарні. ОЦКІ працює з 2002 р. (наказ УЗО Одеської облдержадміністрації №5 від 04.01.2002 р.).

Згідно даних офіційної статистики МОЗ на 2013 р., поширеність імунодефіцитів за рубрикою МКХ Д 80–84 склала 2913 (0,36 на 100 дітей), захворюваність — 599 (0,07 на 100 дітей).

У 2013 р. під керівництвом головного позаштатного спеціаліста з дитячої імунології продовжувалося **складання реєстру уточнених нозологій первинних імунодефіцитів (ПІД) та моніторинг за ними**. За поточний рік виявлено 120 нових випадків ПІД, занесено до реєстру 40 первинних імунодефіцитів у дітей (таблиця 1). Але слід зауважити, що більшість імунодефіцитів все ще залишається не виявленою.

У структурі імунодефіцитів у дітей перше місце посідають імунодефіцити, пов'язані з дефіцитом антитіл (біля 60%). Серед них більшість складає селективний дефіцит IgA та транзиторна гіпогамаглобулінемія. Загальний варіабельний імунодефіцит, основним проявом якого є також гіпогамаглобулінемія, складав 10%. Зменшується вік виявлення первинного (вродженого) імунодефіциту, що є дуже важливим для своєчасного призначення лікування. Вік дітей, в яких було вперше встановлено діагноз спадкової гіпогаммаглобулінемії, 3–3,5 років, у Житомирській області — навіть у 1 рік 10 міс. Тяжкий комбінований імунодефіцит (ТКІД), який відноситься до невідкладних станів в дитячій імунології, також було виявлено рано: в Донецькій обл. — хлопчик 7 місяців, Т-В+НК, в Херсонській обл. — хлопчик 8 міс, Х-зчеплений ТКІД, у Луганській обл. — дівчинка 1,5 роки, с-м Омена (RAG1).

Від початку створення реєстру було прижиттєво встановлено тяжкий комбінований імунодефіцит 37 пацієнтам. Трансплантація кісткового мозку (ВМТ) була проведена 6 пацієнтам (5 в Брешії, 1 — в Ізраїлі), позитивний результат — **66,6%**. Серед пацієнтів із синдромом Віскотта—Олдріча (WAS) 6 пацієнтів отримали трансплантацію кісткового мозку в Італії (Брешія, керівник клініки Fulvio Porta, за фінансової підтримки Міжнародного фонду Lifeline, 1 — за кошти МОЗ України — це пацієнт з ТКІД) і 1 пацієнт з WAS — в Україні. Позитивний результат ВМТ — 83,3% при цьому імунодефіциті. Термін після проведення ВМТ 1–6 років, наступило повне відновлення імунної системи. В Україні поки ще аlogenна трансплантація від неспоріднених донорів не проводиться.



У 2013 р. було видано перший Національний підручник для післядипломної освіти з дитячої імунології, що сприяло постановці більш точних діагнозів згідно сучасної класифікації.



Впровадження бурст-тесту в 2013 р. в референс лабораторії збільшило виявлення важкого варіанту вродженого імунодефіциту — хронічної гранульоматозної хвороби (ХГБ). До цього тільки генетично було підтверджено діагноз у декількох хворих з ХГБ. **Впровадження бурст-тесту дозволило** виявити 7 випадків ХГБ у дітей з різних областей України, (Дніпропетровська, Донецька, Сумська, Херсонська, Запорізька обл., м. Київ — 2), при якій радикальним методом лікування є трансплантація кісткового мозку.

У 2013 р. поглибилася інтеграція дитячої імунології в Європейські структури. Продовжувалася співпраця згідно складеного договору з Дебреценським медичним університетом, Науковим центром здоров'я — завідувач професор Л. Мароді (Угорщина) та кафедрою дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО ім. П.Л. Шупика, (зав. кафедри головний позаштатний спеціаліст МОЗ з дитячої імунології професор Л.І. Чернишова). Налагоджені колегіальні стосунки з дитячими імунологами з Паризького університету (Франція) та лабораторією «Egasmus» (Роттердам, Нідерланди), з Республіканським науково-практичним центром дитячої онкології, гематології та імунології Республіки Білорусь. Завдячуючи міжнародному співробітництву, покращилася нозологічна діагностика первинних імунодефіцитів, було уточнено 40 нозологічних форм первинних імунодефіцитів.

Враховуючі сучасні світові данні, отримані протягом останніх років, можна вважати, що **залишається ще недовиявлено в Україні велика кількість ПІД у дітей**. Лікарі первинного контакту з хворою дитиною (педіатри, сімейні лікарі), а також вузькі спеціалісти (ЛОР, пульмонологи та інші) не завжди направляють дітей на консультацію до дитячих імунологів.

При аналізі причин звернень до дитячого імунолога виявлено, що **не всюди виконуються рекомендації МОЗ України щодо показів до обов'язкового консультування у дитячого клінічного імунолога**. Так, не направляються до дитячого імунолога діти, що перенесли 2 та більше отитів, 2 та більше синуситів, діти з мікроцефалією, телеангіоектазією, зтяжним кашлем, хронічною діареєю з синдромом мальабсорбції, з реакціями та ускладненнями щеплень, зтяжним кандидозом.

Протягом всесвітнього тижня ПІД 24–25 квітня 2014 р. у м. Полтава відбувся щорічний науково-практичний симпозіум з міжнародною участю в рамках Центрально-Східноєвропейської програми «J-project» «Сучасні можливості діагностики та лікування комплексних імунодефіцитних розладів у дітей». Симпозіум був організований згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій МОЗ України з ініціативи кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО ім. П.Л. Шупика (зав. кафедри — професор Чернишова Л.І.) за сприяння Головного управління охорони здоров'я Полтавської обласної державної адміністрації. **Мета** — підняти настороженість щодо ПІД, стимулювати зусилля з покращення розпізнавання, діагностики, лікування та покращення якості життя пацієнтів з ПІД. Перша частина була орієнтована на лікарів загальної практики та педіатрів і мала на меті збільшити настороженість щодо ПІД шляхом ознайомлення з основними клінічними проявами та маркерними ознаками найчастіших нозологічних форм для своєчасного направлення хворих до дитячого імунолога. Були заслухані лекції провідних дитячих імунологів України з основних питань діагностики дефіцитів антитілоутворення та комбінованих імунодефіцитів, після чого була проведена перевірка засвоєних знань шляхом інтерактивного опитування. Були присутні лікарі первинного контакту з пацієнтами з Полтавської області та дитячі імунологи з більшості областей України. Всього в роботі школи-семінару взяли участь близько 200 учасників. Прийнято резолюцію симпозіуму.

У більшості областей дитячі імунологи працюють з переваженням, в Одеській області взагалі виникають великі черги до дитячого імунолога.

З 2011 р. затверджено Програму централізованої закупівлі IVIG для замісної пожиттєвої терапії дітей з ПІД з порушенням антитілоутворення, яка продовжувала працювати і в 2013 р.

У 2013 р. постійну замісну терапію внутрішньовенним імуноглобуліном в оптимальній дозі отримували 60 дітей (у 2005 р. — 18, у 2006 р. — 20, у 2007 р. — 30, 2008 р. — 38, 2009 р. — 39, 2010 р. — 41, 2011 р. — 67, 2012 р. — 69 дітей). Завдячуючи постійній замісній терапії імуноглобулінами, діти з ПІД антитілоутворення почали доживати до дорослого віку (старше 17 років). Вперше створена сім'я пацієнтом з хворобою Брутона в Україні (народився здоровий син). У дорослу мережу медичного обслуговування переведено вже 20 дітей з ПІД, які **потребують продовження постійної пожиттєвої замісної терапії IVIG, без якої вони почали помирати (2 пацієнти)**.

Залишається стабільно **високою частота звернень до імунологічних комісій** з питань щеплень. Із числа звернень на імунологічну комісію в середньому 30% отримали дозвіл на щеплення. Від 1,5% до 7% дітей направляються імунологічною комісією в стаціонар для проведення вакцинації.

У 2013 р. продовжувалася підвищення кількості проведених додаткових (поза календарем) щеплень. Переважали щеплення проти грипу. Треба відмітити особливу активність у цьому напрямку дитячої імунології в Дніпропетровській, Івано-Франківській, Львівській, Миколаївській, Черкаській, Херсонській, Донецькій областях та містах Севастополь та Київ. Збільшилось проведення щеплень проти пневмококу, менінгококу, грипу та вітряної віспи дітям з групи ризику. В новому Національному календарі щеплень введено новий розділ «Щеплення за станом здоров'я», що дозволяє закуповувати за кошти місцевого бюджету необхідні за станом здоров'я вакцини, але це ще не всюди виконується.

Таким чином, у 2013 р. були досягнення в розвитку дитячої імунології, але залишаються і проблеми.

#### **Основні проблеми в роботі служби:**

1. Недостатнє виявлення вроджених імунодефіцитів через слабку настороженість лікарів першого контакту з пацієнтом (педіатри, сімейні лікарі) щодо вроджених імунодефіцитів, низькі можливості для імунологічного обстеження у дитячих імунологів.

2. Зменшується забезпеченість дитячого населення спеціалістами імунологами дитячими.

3. Низьке забезпечення сучасною апаратурою і реактивами імунологічних лабораторій.

4. Відсутність референс центру та референс імунологічної лабораторії для пацієнтів з ПІД.

5. Нагальна потреба в організації і проведенні трансплантації кісткового мозку дітям з важкими комбінованими імунодефіцитами від неспорідненого донора.

О.Є. Абатуров, О.О. Русакова

### Структура імунної відповіді при гострому бронхіті у дітей раннього віку

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Проведено аналіз результатів імунологічного та молекулярно-генетичного досліджень 60 дітей від 6 міс. до 3 років, хворих на гострий обструктивний бронхіт (ГОб) або гострий простий бронхіт (ГБ). Показано, що у гострому періоді ГОб мали місце позитивні зв'язки рівню експресії транскрипційного фактору NF-κB з вмістом IFN-γ ( $r=+0,40$ ) та концентрацією IgE у сироватці крові ( $r=+0,59$ ), які підсилювались досить щільною залежністю між вмістом IFN-γ та IL-4 ( $r=+0,42$ ), IL-4 та IgE ( $r=+0,32$ ), а також негативні зв'язки між NF-κB та IL-13 ( $r=-0,33$ ), між IL-13 та IFN-γ ( $r=-0,36$ ). У дітей з ГБ рівень експресії NF-κB прямо корелював з концентрацією IgE ( $r=+0,58$ ) та зворотно – з вмістом IL-13 ( $r=-0,52$ ). У реконвалесцентів ГОб зникали зв'язки між рівнем експресії NF-κB та вмістом IFN-γ, між концентраціями IFN-γ та IL-13, підсилювалась зворотна залежність між рівнем експресії NF-κB та вмістом IL-13, визначався зв'язок між концентраціями IL-4 та IL-13 ( $r=+0,40$ ). Період реконвалесценції ГБ характеризувався відсутністю кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками. Таким чином, імунна відповідь при ГОб мала більш складну ієрархічну структуру та більш щільну взаємозалежність факторів, ніж при ГБ.

О.Ю. Акулова

### Гендерні відмінності та значення рівнів інтерлейкінів у діагностиці ступеню контролю бронхіальної астми у дітей

Запорізький державний медичний університет, кафедра факультетської педіатрії, очний аспірант

На сучасному етапі вивчення патогенезу бронхіальної астми (БА) доведено значення інтерлейкінів. З лейкоцитарних медіаторів, які реалізують механізми алергічного запалення, найбільш важливими являються інтерлейкіни IL-2, IL-4, IL-5 та інтерферон-гама (ІФН-гама). Незважаючи на актуальність та численність наукових досліджень, існують деякі прогалини у цій тематиці. Так, низка дослідників вказує, що дебют БА у віці до 14 років майже в 2 рази вищий у хлопців, ніж у дівчат, але патогенетичні чинники цього явища не досліджені, у тому числі не доведено, чи існують гендерні відмінності вказаних показників. Також суперечливі відомості щодо динаміки цих медіаторів у сироватці крові залежно від ступеню контролю перебігу БА.

**Мета дослідження.** Визначити рівні інтерлейкінів IL-2, IL-4, IL-5, ІФН-гама у хворих на БА дітей з контрольованим та неконтрольованим перебігом захворювання; встановити наявність гендерних відмінностей у даного контингенту дітей.

**Матеріали та методи.** Проведено імунологічне дослідження 34 хворих на БА дітей, серед яких були 11 дівчинок та 23 хлопчика віком 10–17 років. Контрольну групу склали 20 здорових дітей, які були ідентичні хворим на БА за гендерним та віковим складом. Діти були обстежені двічі – при неконтрольованому та контрольованому перебігу процесу методом імуноферментного аналізу. Статистична обробка матеріалу проведена за допомогою прикладного пакету статистичних програм «Statistika 6.0». Для визначення достовірності відмінностей застосовували критерій Мана–Уїтні, достовірними вважали відмінності при  $p \leq 0,05$ .

**Результати дослідження.** Рівні інтерлейкінів IL-2, IL-4, ІФН-гама не мали статистично значних відмінностей між здоровими та хворими на БА дітьми. Також їх рівень статистично не коливався у процесі протизапальної терапії БА, тобто вони не віддзеркалюють ступінь контрольованості БА. Реєструвався значно вищий рівень IL-5 у хворих на БА дітей з неконтрольованою формою у порівнянні із здоровими дітьми – відповідно  $1,46 \pm 0,24$  пг/мл та  $0,27 \pm 0,13$  пг/мл ( $p=0,03$ ). Перехід хвороби у контрольовану форму призвів до статистично значного зниження його рівня у порівнянні з неконтрольованим періодом – відповідно  $0,74 \pm 0,1$  пг/мл та  $1,46 \pm 0,24$  ( $p=0,06$ ). Різниця між хворими на БА з контрольованим перебігом БА та здоровими статистично незначна, тобто при зміні перебігу хвороби в контрольовану форму рівень IL-5 наближається до рівня здорових дітей. У хворих хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА визначали підвищення рівню IL-5 майже у 8 разів у порівнянні з групою здорових – відповідно  $1,46 \pm 0,27$  пг/мл проти  $0,18 \pm 0,12$  пг/мл ( $p=0,02$ ). У процесі лікування рівень IL-5 у хлопчиків статистично знизився з  $1,46 \pm 0,27$  пг/мл – до лікування, до  $0,74 \pm 0,14$  пг/мл – після курсу протизапальної терапії ( $p=0,04$ ) та наближався до рівня IL-5 у здорових хлопчиків (тобто статистично значної різниці між цими показниками не встановлено). У хворих дівчинок статистично значущих коливань показників IL-5 не встановлено.

**Висновки.** 1. Аналіз рівнів IL-5 встановив гендерну залежність їх коливань: рівень IL-5 був вищим у хворих хлопчиків з неконтрольованою формою БА у порівнянні зі здоровими хлопчиками.

2. Можливо припустити, що одним з факторів схильності до БА та більш високої захворюваності на БА хлопчиків є підвищення рівня IL-5 як інтерлейкіну алергічного запалення.

3. При досягненні контролю над перебігом БА рівень IL-5 у хлопчиків досягав рівня відповідних показників здорових дітей.

4. Можна пропонувати використовувати показники рівню IL-5 як діагностичного маркеру ефективності проведеного лікування та показник ступеню контрольованості перебігу БА.

Н.В. Банадига, О.М. Дивоняк

### Від симптому гарячки до синдрому Kawasaki

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

Нерідко існують реальні труднощі диференційної діагностики симптому гарячки, особливо зі збігом його з післявакцинальним періодом. *Дитина Р.* 3 років поступила у інфекційне відділення на 4-й день хвороби зі скаргами на підвищення температури тіла до  $38^{\circ}$ - $39^{\circ}$  С, збільшення шийних лімфатичних вузлів. З an.morbі відомо: гарячкує 3 доби, педіатром ЦРЛ була діагностовано ангіна, пацієнт отримував амоксиклав, зважаючи на гектичну гарячку та ангіну, ЛОР призначив цефтріаксон внутрішньом'язово. Додатково з an.vitae: 3 дні тому хлопчик отримав щеплення – оральною поліомієлітною вакциною. На момент госпіталізації в інфекційне відділення тяжкість стану обумовлена: вираженим інтоксикаційним, гепатолієнальним синдромами, лімфаденопатією. Зважаючи на дані анамнезу, динаміку захворювання

(гарячка при застосуванні 5 антибіотиків), симптомокомплекс: гарячка, сухий кон'юнктивіт, лімфаденопатія (з перевагою односторонньої), висипка, набряки стоп і рук, хейліт, глосит, артралгії), лейкоцитоз, тромбоцитоз ( $566,0 \times 10^3/\text{л}$ ), від'ємні результати: бакпосіву калу на ієрсінії; РНГА на ієрсінії та псевдотуберкульоз; інфекції Епштейн—Барр. Виставлений діагноз: синдром Кавасакі, гостра фаза. Розпочате довенне введення біовену у дозі 2 г/кг маси тіла (на 9-ту добу хвороби), призначена ацетилсаліцилова кислота 50 мг/кг на добу. Протягом доби стан дитини суттєво покращився: купувалася гарячка, зменшились прояви лімфаденіту, кон'юнктивіту, очищався язик, хлопчик став активним. Із стаціонару дитина виписана на 16-у добу, надані рекомендації щодо подальшого лікування і необхідного обсягу обстежень (ризик тромбозу коронарних судин). Спостереження за дитиною наступні 3 місяці свідчили про сприятливий перебіг патології.

*Н.В. Банадига, Я.В. Рогальська, І.О. Рогальський*

### **Процеси імуногенезу в дітей із залізодефіцитною анемією**

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

Сидеропенічні стани і залізодефіцитна анемія (ЗДА) у дітей є проявами нутритивного диселементозу, що спроможні вплинути на формування процесів імуногенезу. При оцінці показників клітинного імунітету у дітей із ЗДА, незалежно від наявності чи відсутності інфекційно-запального захворювання, були виявлені такі зміни: зниження вмісту як абсолютної, так і відносної кількості Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій (відмічається достовірне зниження загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), CD22+, CD4+, натуральних кілерів (CD 16+) та CD8+ у порівнянні із значеннями контрольної групи).

Достовірне зниження показників клітинної ланки імунної системи як у дітей із гострим інфекційним захворюванням, так і без, дає підстави пов'язувати виявлені зміни з боку клітинного імунітету із дефіцитом заліза. Аналізуючи вміст імуноглобулінів в сироватці крові хворих із ЗДА без супутньої гострої інфекційної патології, виявили характерну дисімуноглобулінемію, що асоціюється із істотно низьким IgG ( $7,27 \pm 0,31$ ) г/л, при нормальних значеннями IgA і IgM. Водночас, при ЗДА у поєднанні із гострою патологією відстежене істотне зростання рівня IgA ( $2,46 \pm 0,18$ ) г/л та IgM ( $1,98 \pm 0,25$ ) г/л при зниженому вмісті IgG ( $7,67 \pm 0,57$ ) г/л. Між окремими імуноглобулінами існує пряма залежність: IgG та IgA ( $r=0,410$ ;  $p<0,05$ ), IgG та IgM ( $r=0,471$ ;  $p<0,001$ ). Виявлено достовірний зворотний зв'язок середньої сили між загальною і латентною залізов'язуючою здатністю сироватки крові та рівнем IgA ( $r=-0,444$ ;  $p<0,001$ ), що говорить про залежність між показниками ферокінетики та синтезом окремих класів імуноглобулінів.

*О.І. Білогорцева, О.Г. Андреева, Я.І. Доценко, І.Є. Шехтер*

### **Характер туберкулінової чутливості у дітей, хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ**

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

**Вступ.** На фоні збільшення кількості випадків захворювання на ВІЛ-інфекцію, постійно збільшується частка ВІЛ-інфікованих вагітних жінок та народжених ними дітей. ВІЛ-інфекція викликає порушення імунного статусу і є фактором ризику розвитку активного туберкульозу у інфікованих мікобактеріями туберкульозу. Туберкульоз є одним з найбільш розповсюджених опортуністичних захворювань серед хворих на ВІЛ-інфекцію. Оскільки основним методом раннього виявлення туберкульозу у дітей є туберкулінодіагностика, тому доцільним було вивчити характер чутливості до туберкуліну у ВІЛ-інфікованих дітей на момент виявлення туберкульозу.

**Мета роботи.** Вивчити особливості туберкулінової чутливості у дітей, хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.

**Матеріали і методи.** Обстежено 55 хворих на туберкульоз/ВІЛ у віці від 1 до 17 років, яким при виявленні туберкульозу була зроблена проба Манту з 2 ТО РРД. Робота виконана за рахунок коштів держбюджету.

**Результати та їх обговорення.** У 19 дітей (34,6%) проба Манту з 2 ТО РРД виявилася негативною, у 2 дітей (3,6%) — сумнівною, у 23 (41,8%) — позитивною. П'ята частина дітей (20,0%) відреагувала гіперергічною реакцією на внутрішньошкірне введення туберкуліну.

Серед клінічних форм вперше діагностованого туберкульозу у дітей із позитивними реакціями на пробу Манту виразно переважали первинний туберкульозний комплекс (11 дітей, 47,8%) та туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (8 дітей, 34,8%). Також спостерігалися поодинокі випадки дисемінованого туберкульозу легень, туберкульозного плевриту, туберкульозу периферичних лімфатичних вузлів. Аналогічна тенденція щодо структури клінічних форм туберкульозу спостерігалася й у дітей з гіперергічними реакціями на пробу Манту.

Серед 33 дітей, у яких проба Манту була позитивною, вік найбільшої частки становив від 1 до 4 років (11 дітей, 47,8%). Найменше всього дітей з позитивною пробой Манту було віком від 10 до 14 років (8,8%). Серед дітей із негативними реакціями на туберкулін основну частину склали діти у віці від 1 до 9 років: 8 (42,1%) осіб віком 1–4 роки та 7 (36,8%) осіб віком 5–9 років.

Результати туберкулінодіагностики також виявили залежність від ступеню імуносупресії: при важкій стадії кількість позитивних реакцій на пробу Манту зменшувалася. Гіперергічні реакції частіше мали діти у віці 5–9 років — 6 (54,5%) осіб. 27,3% дітей з гіперергічною реакцією на туберкулін були діти у віці від 1 до 4 років. Серед туберкулінонегативних дітей переважали діти з вираженою стадією імуносупресії (13 дітей, 76,4%). У цих дітей спостерігали важку стадію імуносупресії. У дітей до 5 років (9 осіб) показники CD4+—лімфоцитів в абсолютних цифрах були в межах 1099–1869 в 1 мкл. Ці діти не були вакциновані БЦЖ. Лише у 1 дитини рівень CD4+—лімфоцитів складав 578 в 1 мкл. За даними анамнезу ця дитина була щеплена проти туберкульозу. У дітей старше 5 років (10 дітей) рівень CD4+—лімфоцитів в абсолютних цифрах був від 16 до 263 в 1 мкл. Вакцинованими були 7 дітей (70%) і вони мали важку стадію імуносупресії. У дітей з найтяжчим ступенем імуносупресії збільшувалася кількість дисемінованих форм туберкульозу (7 дітей, 36,8%), що свідчило про тенденцію до генералізації туберкульозної інфекції з прогресуванням виразності імунodefіциту.

**Висновки.** Серед клінічних форм у дітей з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ переважали первинний туберкульозний комплекс та туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Туберкулінова чутливість виявляє певну залежність від ступеню імуносупресії, знижуючись при важких її стадіях, а туберкульозні процеси при цьому мають тенденцію до більшої поширеності. Але немає чіткої залежності між рівнем імуносупресії та результатами проби Манту (навіть при вираженому зниженні вмісту CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів спостерігається позитивна реакція на туберкулін).

*О.І. Білогорцева, Я.І. Доценко, І.Є. Шехтер, О.Є. Сіваченко*

### **Стан імунітету дітей з латентною туберкульозною інфекцією**

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Значна частина випадків туберкульозу у дітей є наслідком наявності в організмі латентної туберкульозної інфекції (ЛТІ). Майже у 5–10% інфікованих мікобактеріями туберкульозу (МБТ) в середньому за найближчі 3–4 роки розвивається первинний туберкульоз. Взаємодія інфекційного агента з організмом людини є складним процесом і проявляється комплексом клітинних і гуморальних зрушень. Інфікування МБТ викликає імунологічну перебудову організму, особливості котрої ще недостатньо вивчені.

**Мета роботи.** Вивчити особливості імунологічної реактивності у дітей з латентною туберкульозною інфекцією.

Робота виконана за кошти держбюджету.

**Матеріали і методи.** Нами обстежені 45 пацієнтів віком від 5-ти до 16-ти років з діагнозом «латентна туберкульозна інфекція» (ЛТІ) (основна група). У всіх дітей проба Манту з 2 ТО ППД-Л була позитивною. Туберкулінова чутливість у всіх обстежених була розцінена, як інфекційна алергія. У контрольну групу увійшли 44 здорових щеплених БЦЖ дитини віком від 5-ти до 16-ти років, не інфікованих МБТ. Імунологічні дослідження проводились у лабораторії клінічної імунології НІФП НАМН.

**Результати дослідження.** Статеві-вікова структура дітей основної і контрольної групи достовірно не відрізнялась. У дітей віком 5–9 років основної групи середній відносний вміст Т-Лф (CD3<sup>+</sup>19<sup>-</sup> Лф) був на рівні 63,0±2,0% і достовірно не відрізнявся від такого показника у контрольній групі 64,7±1,4% (p>0,05), середній абсолютний вміст Т-Лф (CD3<sup>+</sup>19<sup>-</sup> Лф) у групі дітей з ЛТІ був на рівні (2,3±0,2)×10<sup>9</sup>/л і теж достовірно не відрізнявся від такого показника у контрольній групі (2,7±0,2)×10<sup>9</sup>/л, так само як і середній відносний вміст Т-Лф-хелперів: у основній групі був на рівні 33,4±2,2% і 35,2±1,7% – у контрольній. Абсолютний вміст Т-Лф-хелперів (CD4<sup>+</sup>8<sup>-</sup> Лф) у групі дітей із ЛТІ був на рівні (1,1±0,1)×10<sup>9</sup>/л, що у 1,5 менше ніж у контрольній групі неінфікованих дітей (1,6±0,2)×10<sup>9</sup>/л (p<0,05).

За середнім відносним вмістом цитотоксичних Т-Лф CD4<sup>8+</sup>-Лф та за абсолютною кількістю цитотоксичних Т-клітин (CD4<sup>8+</sup>-Лф) у дітей основної та контрольної груп достовірної різниці також не було виявлено. Імунорегуляторний індекс у дітей основної групи був достовірно зниженим у порівнянні з цим показником групи неінфікованих дітей і складав відповідно 1,3±0,1 у.о. та 1,6±0,1 у.о. (p<0,05).

Середній відносний вміст Лф-натуральних кілерів у основній групі був на рівні 12,6±1,9% і достовірно не відрізнявся від такого показника у контрольній групі – 10,9±1,1%. Середній абсолютний вміст природних кілерів (CD3<sup>-</sup>16<sup>+</sup>-Лф) у дітей основної групи був на рівні (0,4±0,1)×10<sup>9</sup>/л і також достовірно не відрізнявся від такого показника у контрольній групі – (0,5±0,1)×10<sup>9</sup>/л (p>0,05).

Серед дітей віком 10–16 років середній показник відносного вмісту Т-Лф (CD3<sup>+</sup>19<sup>-</sup> Лф) у основній групі був на рівні 61,9±1,8%, що виявилось достовірно менше від такого показника у контрольній групі – 67,0±1,6% (p<0,05). Це призводило і до зменшення абсолютної кількості Т-клітин (CD3<sup>+</sup>19<sup>-</sup> Лф) у групі дітей з ЛТІ цієї вікової групи: середній показник кількості Т-клітин (CD3<sup>+</sup>19<sup>-</sup> Лф) у основній групі був на рівні (1,8±0,1)×10<sup>9</sup>/л, що достовірно менше, ніж у контрольній групі – (2,4±0,1)×10<sup>9</sup>/л (p<0,05).

Середній показник відносного вмісту Т-Лф-хелперів (CD4<sup>+</sup>8<sup>-</sup> Лф) у дітей із ЛТІ вікової групи 10–16 років був на рівні 33,9±2,0% і достовірно не відрізнявся від такого показника контрольної групи – 37,9±2,2%. Проте, середній показник абсолютного вмісту CD4<sup>+</sup>8<sup>-</sup> Лф у пацієнтів основної групи був на рівні (1,0±0,1)×10<sup>9</sup>/л, що достовірно менше показника у контрольній групі – (1,4±0,1)×10<sup>9</sup>/л (p<0,05).

У зв'язку з деяким зниженням показників Т-клітинної ланки у дітей із ЛТІ імунорегуляторний індекс був на рівні 1,3±0,1 у.о., проте достовірних відмінностей від такого показника у дітей контрольної групи, який складав 1,5±0,1 у.о., виявити не вдалося.

Неспецифічна проліферативна відповідь лімфоцитів на ФГА в основній групі була на рівні 60,1±1,3%, істотно не відрізнялася від такої у контрольній групі – 60,3±1,5% (p>0,05) і була в обох групах в межах норми. Проліферативна відповідь на БЦЖ у основній групі була на рівні 4,1±0,5%, що достовірно вище, ніж у контрольній групі – 1,9±0,3% (p<0,05). Середній рівень протитуберкульозних антитіл у основній групі був на рівні 0,229±0,041 у.о., що достовірно вище показника вмісту протитуберкульозних імуноглобулінів у контрольній групі – 0,082±0,010 у.о. (p<0,05).

**Висновки.** Стан імунітету дітей з ЛТІ характеризується помірними змінами показників. Клітинна ланка імунної системи обстежених дітей з діагнозом ЛТІ характеризується зниженням, порівняно з контрольною групою, вмістом Т-лімфоцитів, зокрема Т-хелперів. Гуморальна ланка імунної системи дітей з ЛТІ характеризується підвищеним рівнем специфічних протитуберкульозних антитіл.

Проліферативна активність лімфоцитів у пацієнтів з ЛТІ характеризується адекватною проліферативною відповіддю лімфатичних клітин на неспецифічний подразник (ФГА) і підвищеною відповіддю (більше, ніж у 4 рази) на мікобактеріальні антигени, що свідчить про виразу сенсibiliзацію лімфатичних клітин до антигенів мікобактерій у інфікованих осіб.

Таким чином, Т-клітинна ланка імунітету у дітей з ЛТІ вікової групи 5–9 років характеризувалася дисбалансом імунорегуляторних субпопуляцій за рахунок зниження вмісту Т-Лф-хелперів. Вказані зміни – в межах референтних значень.



*О.І. Білогорцева, Я.І. Доценко, І.Є. Шехтер, В.А. Шатунова*

### **Порівняльний аналіз результатів специфічних внутрішньошкірних тестів у дітей з різними проявами латентної туберкульозної інфекції**

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

**Вступ.** Серйозною проблемою в педіатрії є визначення у дітей стану інфікування мікобактеріями туберкульозу (МБТ) або латентної туберкульозної інфекції (ЛТІ). Рання діагностика туберкульозу на етапі ЛТІ, своєчасне і обґрунтоване призначення хіміопрофілактики дає можливість попередити розвиток локальних форм туберкульозу у дітей і є стримуючим фактором розвитку епідемії.

**Мета роботи** — вивчити та порівняти результати специфічних внутрішньошкірних тестів у дітей з різними проявами ЛТІ. Робота виконана за кошти держбюджету.

**Матеріали і методи.** Обстежено 166 дітей з ЛТІ. Всі діти пройшли ретельне клініко-рентгенологічне обстеження, проводився аналіз даних за результатами проб Манту впродовж життя.

**Результати досліджень.** Для вивчення характеру результатів внутрішньошкірних тестів у дітей з ЛТІ ми порівняли результати проби Манту і тесту з Алергеном туберкульозним рекомбінантним (АТР) у 55 дітей з виражем туберкулінових реакцій і 111 дітей інфікованих МБТ довший час (тубінфікованих) у віці від 1 до 17 років.

При порівнянні результатів проби Манту у дітей з різними проявами ЛТІ не виявлено достовірної різниці між групами. Так, позитивний результат проби Манту спостерігався у 80,0% дітей з виражем туберкулінових реакцій і у 83,8% тубінфікованих дітей, а гіперергічна реакція спостерігалася у 20,0% і 16,2% відповідно. При вивченні результатів внутрішньошкірних тестів з АТР також не було виявлено достовірної різниці показників між групами дітей. Негативні реакції спостерігалися більш, ніж у половини дітей — 54,5% у групі пацієнтів з виражем і у 55,9% дітей, інфікованих МБТ. Позитивні реакції відмічались у 20% та 24,3% відповідно. Кількість гіперергічних реакцій превалює серед «віражних» дітей — 21,8% порівняно з 13,5% дітей, інфікованих МБТ.

При порівнянні результатів проби Манту серед всіх дітей з ЛТІ, залежно від наявності контакту з хворим на туберкульоз, достовірної різниці не виявлено, при цьому, порівнюючи результати тесту з АТР у тих самих дітей, була встановлена достовірна різниця між результатами тесту у дітей без тубконтакту (105 осіб) і дітей з виявленим контактом (61): негативний результат проби виявили у 65,7% дітей без встановленого контакту та у 37,7% дітей з контактом, позитивний — відповідно у 25,7% і 32,8%, гіперергічні результати — 8,6% і 29,5% відповідно.

Ми також порівняли результати внутрішньошкірних тестів серед дітей, що контактували з хворими на туберкульоз залежно від наявності бактеріовиділення у пацієнта. За результатами туберкулінодіагностики між групами дітей, контактних з хворим, без лабораторного підтвердження бактеріовиділення (27 дітей) і контактних з бактеріовиділювачами (34 дитини), різниця між кількістю позитивних і гіперергічних реакцій була не більше 1%, тобто відсоток туберкулінопозитивних в обох групах був однаковий. При аналізі результатів тесту з АТР у контактних дітей залежно від наявності бактеріовиділення у хворих на туберкульоз достовірної різниці між цими групами не встановлено. Кількість негативних реакцій була дещо більшою — 40,7% дітей з контактом без бактеріовиділення порівняно з 35,3% дітей, контактних з бактеріовиділювачем, позитивний тест було виявлено у 33,3% і 32,3% відповідно. Відсоток гіперергічних реакцій був вищим серед дітей, контактних з хворим на МБТ, всього на 6,5%. Така незначна різниця свідчить про те, що навіть при контакті з хворим на туберкульоз без бактеріовиділення необхідно проводити ретельне обстеження дітей в таких вогнищах і адекватні профілактичні заходи.

**Висновки.** При порівнянні результатів внутрішньошкірних тестів в групах дітей з виражем туберкулінових реакцій та інфікованих МБТ достовірної різниці між групами виявлено не було. У 60% дітей з ЛТІ, діагностованою за результатами проби Манту, результат тесту з АТР був негативним, що значно змінює тактику ведення таких пацієнтів.

У дітей з підтвердженим тубконтактом відсоток позитивних реакцій на тест з АТР був достовірно вищим (65,7%), ніж у дітей без підтвердженого контакту (37,7%). Відсоток гіперергічних реакцій на тест з АТР був в 3,5 рази вище, ніж у дітей без контакту (29,5% і 8,7% відповідно), що свідчить про високу специфічність тесту з АТР. За результатами проби Манту групи між собою не відрізнялись.

У дітей, контактних з бактеріовиділювачами і контактних з тими, у кого не було виявлено бактеріовиділення, суттєвої різниці за результатами проб Манту і АТР не встановлено (кількість позитивних і гіперергічних реакцій у дітей з контактом з бактеріовиділювачем — 64,7% і з контактом з хворим без встановленого бактеріовиділення — 59%,  $p > 0,05$ ). Це свідчить про високий ризик інфікування МБТ дітей із вогнищ туберкульозу з мікробіологічно не підтвердженим бактеріовиділенням.

Результати проведених досліджень свідчать, що відсутність лабораторного підтвердження бактеріовиділення у хворих на туберкульоз не гарантує відсутності виділення МБТ і дає підстави вважати всіх осіб, які проживають у вогнищах туберкульозної інфекції (незалежно від наявності/відсутності мікробіологічно підтвердженого бактеріовиділення), групою ризику за інфікуванням МБТ і, відповідно, захворюванням на туберкульоз.

*И.В. Богадельников, Н.И. Мужецкая*

### **Может ли эволюционировать инфекционный процесс?**

Крымский медицинский университет им. С.И. Георгиевского

Более 400 лет назад Джираломо Фракасторо (1478–1553 г.) высказал предположение о материальной природе инфекционных болезней, назвав ее контактией («контагий телесен»). И только спустя почти два столетия эта блестящая догадка была подтверждена при обнаружении возбудителей инфекционных болезней (Р. Кох и др.) Имеющиеся на то время другие взгляды на причину развития инфекционной болезни (М. Петтенкофер) были преданы забвению.

Последующие открытия различных возбудителей инфекционных заболеваний (на сегодняшний день более чем у 1500 из них установлена этиологическая причина) утвердили этот взгляд как единственно верный. По своей сути мы и сегодня, заменив понятие «контагий» Дж. Фракасторо термином «возбудитель», вот уже на протяжении нескольких веков стоим на этих позициях. Конечно, учение за это время развилось: всесторонне изучены сами возбудители, пути их попадания в организм, механизмы реализации в организме человека, клиника, лечение и т.д. и т.п.

Мощным утверждающим фактором такого пути развития науки явились успехи, достигнутые в лечении болезней, приносящих страшные беды человечеству, а также предложенные меры по их профилактике. Прежде всего, это касалось таких болезней, как чума, холера, натуральная оспа, шигеллез, дифтерия и др. Успехи в борьбе с ними породили мнение, что проблема решена. Это привело к тому, что дальнейшее изучение инфекционного процесса было приостановлено, а самое учение, по сути, превратилось в догму.

Однако, начиная с середины 19 века и далее, ученые и врачи столкнулись не только с появлением новых возбудителей инфекционных болезней (М.А. Андрейчин, 2005, 2010 гг.), но и фактом несоблюдения этими возбудителями «правил игры», прописанных в многочисленных учебниках и руководствах. Инфекционные процессы, вызываемые этими патогенными микроорганизмами, имели совершенно иную динамику и закономерности развития, чем вызываемые так называемыми возбудителями «побежденных» или «контролируемых» инфекций. Одновременно выяснилась и полная несостоятельность используемых для борьбы с ними лечебных и профилактических мероприятий. К таким возбудителям сегодня относятся вирусы гепатитов В, С и Д, герпесвирусы, ВИЧ, вирус Т-клеточного лейкоза и др.

Ученый мир, приняв вызов природы, интенсивно занимается возникшими проблемами, в первую очередь, используя многовековой опыт борьбы с инфекционными болезнями. Но, к большому сожалению, все попытки применения ранее хорошо зарекомендовавших себя методов лечения и профилактики к «новым» болезням не принесли пока принципиального результата.

Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения, уточнения и дополнения существующего учения об инфекционных болезнях. На сегодняшний день одним из дополнений к изучению инфекционного процесса могло стать рассмотрение его течения с позиции цикличности (М.В. Супотницкий, 2005, 2009).

К циклическим процессам относят заболевания, вызываемые возбудителями чумы, натуральной оспы, сибирской язвы, гриппа, легионеллеза и др.), данные о которых и лежат в основе сегодняшнего учения об инфекционных болезнях вообще, начиная со времен Дж. Фракасторо.

К нециклическим инфекционным процессам относятся заболевания, вызываемые ВИЧ, вирусами гепатитов, герпесвирусами и др.

Такой подход позволил бы не только использовать имеющийся опыт, но и учесть особенности возбудителей, вызывающих нециклический инфекционный процесс и характер его реализации в организме человека, что нашло бы отражение в более эффективном лечении и профилактике.

*Ю.К. Больбот, Т.А. Бордй, О.В. Чабанюк, А.В. Карпенко*

### **Особливості стану місцевої резистентності слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у дітей з повторними бактеріальними ускладненнями ГРВІ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра госпітальної педіатрії №2 і неонатології

ГРВІ є найбільш розповсюдженою групою захворювань дитячого віку. У більшості дітей вони мають неускладнений перебіг та відіграють важливу роль для становлення нормальної імунної відповіді, але існує контингент дітей, які є схильними до рецидивуючих бактеріальних ускладнень ГРВІ, що призводить до подовження тривалості захворювання та необхідності призначення антибактеріальних препаратів. Одним з факторів, що визначають цю схильність, може бути недостатність неспецифічних факторів місцевого захисту слизових оболонок верхніх дихальних шляхів (ВДШ). Таким чином, *метою* дослідження стало вивчення стану місцевої резистентності слизових оболонок ВДШ при бактеріальних ускладненнях ГРВІ у дітей.

Було обстежено 104 дитини у віці від 3-х до 18-ти років в період ГРВІ, що ускладнилась розвитком гострого гнійного середнього отиту або риносинуситу. І групу дослідження склали 64 дитини з частотою бактеріальних ускладнень ГРВІ 2 та менше випадки впродовж останнього року, II – 40 дітей з частотою бактеріальних ускладнень ГРВІ 3 та більше епізоди за рік. Проводилось визначення рівнів людського кателіцидину (LL-37), секреторного імуноглобуліну А (sIgA), лізоциму та лактоферину в ротоглотковому секреті на початку розвитку бактеріального ускладнення, наприкінці захворювання і в інтеркурентному періоді. В якості референтних були використані показники, отримані у 30 здорових дітей, що не хворіли на ГРВІ впродовж останнього місяця.

Концентрації LL-37 і лактоферину в ротоглотковому секреті у дітей I та II груп дослідження на початку розвитку бактеріального процесу суттєво не відрізнялись (LL-37 –  $65,68 \pm 7,20$  нг/мл та  $46,75 \pm 6,93$  нг/мл; лактоферин –  $64,11 \pm 3,24$  мкг/мл та  $53,93 \pm 3,77$  мкг/мл відповідно в I і II групі,  $p > 0,05$ ) та вірогідно перевищували контрольні значення (LL-37  $5,81 \pm 2,92$  нг/мл, лактоферин  $6,75 \pm 0,84$  мкг/мл,  $p < 0,001$ ) і рівні, визначені у цих дітей в інтеркурентному періоді (LL-37:  $1,49 \pm 0,29$  нг/мл та  $2,83 \pm 0,757$  нг/мл, лактоферин:  $4,12 \pm 0,36$  мкг/мл і  $5,05 \pm 0,59$  мкг/мл в I та II групі відповідно,  $p < 0,01$ ), а в періоді реконвалесценції знижувались, але не до показників контролю (LL-37 в I групі  $16,83 \pm 3,09$  нг/мл, в II –  $11,16 \pm 3,14$  нг/мл; лактоферин –  $16,98 \pm 2,09$  мкг/мл і  $13,93 \pm 1,38$  мкг/мл відповідно). Вміст sIgA в обох групах при першому дослідженні був нижчий за контроль ( $118,55 \pm 10,34$  мкг/мл в I групі,  $119,20 \pm 12,46$  мкг/мл в II групі,  $181,16 \pm 11,39$  у здорових дітей,  $p < 0,05$ ), але різко підвищувався до кінця захворювання ( $398,55 \pm 20,30$  мкг/мл в I групі,  $393,63 \pm 35,49$  мкг/мл у II групі,  $p > 0,05$ ). Вміст лізоциму у дітей II групи був вірогідно нижчим порівняно з I групою і контрольними значеннями як на початку розвитку бактеріального процесу ( $21,84 \pm 2,12$  пг/мл в II групі проти  $36,94 \pm 2,60$  пг/мл в I групі і  $37,72 \pm 2,23$  пг/мл в контролі,  $p < 0,001$ ), так і в інтеркурентному періоді ( $19,29 \pm 1,33$  пг/мл проти  $26,24 \pm 1,85$  пг/мл в I групі,  $p < 0,05$ ), а наприкінці захворювання був співставним з контрольними значеннями і також вірогідно нижчим за показники I групи ( $48,26 \pm 3,29$  пг/мл проти  $64,72 \pm 2,93$  пг/мл в I групі,  $p < 0,01$ ).

Таким чином, у дітей з повторними бактеріальними ускладненнями ГРВІ існує недостатність факторів місцевого захисту слизових оболонок ВДШ, особливо лізоциму, що можна враховувати при призначенні препаратів місцевої терапії ГРВІ.

*М.І. Борисенко*

### **Ефективність поєднаної імуномодуляції в комплексному лікуванні хронічного гастродуоденіту**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Результати експериментальних і клінічних досліджень свідчать про клінічну ефективність таких напрямків імунотерапії, як імуномодуляція місцевого імунітету верхніх відділів травного каналу (ВВТК), клітинної та гуморальної ланок імунітету. Але виявилось, що імуномодуляція місцевого імунітету ВВТК краще нормалізує зрушення в місцевому імунітеті гастродуоденальної зони (ГДЗ) і менше впливає на нормалізацію показників клітинної та гуморальної ланок імунітету, а клітинної та гуморальної ланок імунітету менше нормалізує зрушення в місцевому імунітеті верхніх відділів травного каналу.

**Мета** роботи — вивчення в клініці ефективності поєднаної імуномодуляції місцевого імунітету ВВТК, клітинної та гуморальної ланок імунітету в комплексному лікуванні хронічного запального процесу в слизовій оболонці ГДЗ у дітей.

Під спостереженням перебувало 448 дітей з хронічним гастродуоденітом (ХГД) віком від 7 до 15 років. При обстеженні хворих застосовувалися клінічні, лабораторні, інструментальні та імунологічні методи дослідження.

Хворих було розподілено на 4 групи: I (контрольна, 145 хворих) отримувала комплексне лікування без імунокорекції; II (порівняння, 102) — імуномодуляцію місцевого імунітету ВВТК; III (порівняння, 104) — імуномодуляцію клітинного та гуморального імунітету; IV (основна, 96) — імуномодуляцію місцевого імунітету ВВТК, клітинного та гуморального імунітету. Хворі II, III та IV груп, окрім імунотерапії, отримували також і комплексне лікування, аналогічне хворим I групи. Хворі контрольної, основної груп та груп порівняння були близькі за віком, статтю та клінічними ознаками захворювання. Імуномодуляція проводилася стафілококовим адсорбованим анатоксином.

У дітей основної групи, порівняно з хворими контрольної групи та груп порівняння (II і III), достовірно раніше зникали диспептичні розлади, спонтанний біль та пальпаторний біль у животі. Позитивна динаміка клінічних симптомів у дітей основної групи супроводжувалася, нормалізацією показників клітинного та гуморального імунітету, місцевого імунітету ГДЗ. Після закінчення курсу лікування в усіх дітей основної групи з ерозивним ХГД ерозії епітелізувалися, а у дітей контрольної групи з ерозивним ХГД епітелізація ерозій мала місце лише у 41,88% хворих. Катамнестичне спостереження за хворими основної групи впродовж двох років виявило загострення захворювання у 16,66% хворих, причому у 6,89% хворих загострення виникло через 6–9 місяців, у решти — через рік. Не виявило прогресування патологічного процесу в ГДЗ у жодного хворого.

Таким чином, поєднана активна імуномодуляція клітинної та гуморальної ланок імунітету, місцевого імунітету ГДЗ позитивно впливає на зворотну динаміку клінічних проявів ХГД, загоєння ерозій, тривалість ремісії, нормалізацію показників клітинного, гуморального та місцевого імунітетів і є більш ефективною порівняно з імуномодуляцією тільки клітинного і гуморального імунітетів чи тільки місцевого імунітету.

*О.Р. Боярчук, І.Р. Сагаль, Л.Д. Мельничук\*, Н.Л. Червона\*, В.Й. Качмарський\*, Т.Д. Михайлюк, В.М. Ратинська, О.І. Сивак*

### **Формування прихильності населення до щеплень: фактори впливу**

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

\*Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня

Проблема прихильності пацієнтів до щеплень не нова. У різні періоди на неї впливали ряд чинників. **Метою** нашої роботи було встановити причини відмови від профілактичних щеплень дітей м. Тернополя. Для досягнення цієї мети було проведено опитування батьків дітей, які відмовилися від щеплень. Опитування проводилось у трьох педіатричних філіалах м. Тернополя. За спеціально розробленою анкетною та зі згоди батьків опитано 114 осіб.

Більша частина батьків вказали, що причиною відмови від щеплень є їхня власна думка, яка у 45,6% була сформована під впливом телебачення, у 43,9% — під впливом інформації з інтернету. У 26,3% респондентів на формування власного бачення щодо щеплень вплинули родичі та знайомі. У 49,1% дітей мали місце часті респіраторні захворювання, які стали на заваді вчасному проведенню щеплень (зі слів батьків). 8,8% опитаних батьків вказали, що причиною відмови стали поради медичних працівників. У даному випадку не йшлося про дільничних лікарів. Це, в основному, були знайомі, родичі, які до педіатрії та імунопрофілактики не мали ніякого відношення. У 3,5% дітей були побічні реакції та ускладнення при проведенні попередніх щеплень, що стало причиною відмови від подальших щеплень.

Слід зазначити, що 21,1% батьків не знали від яких інфекційних захворювань проводяться щеплення, а більшість (57,9%) не було відомо про наслідки і загрозу для життя і здоров'я від керованих інфекцій.

Таким чином, не зважаючи на те, що негативна думка населення щодо щеплень частіше формується під впливом телебачення та інтернету, роз'яснювальна робота лікаря та його авторитет у батьків може вплинути на підвищення обсягу профілактичних щеплень.

*Е.І. Бурбела, Л.А. Волянська, Л.Б. Романюк*

### **Мікробний пейзаж ротоглотки хворих на бронхіальну астму дітей в період загострення**

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

Визначення ролі інфекційних агентів у виникненні та персистенні запального процесу у хворих на бронхіальну астму (БА) дітей знаходиться в стадії активного дискусійного вивчення.

**Метою** нашого дослідження було якісно і кількісно охарактеризувати мікрофлору біотопу ротоглотки у дітей, хворих на БА.

У дослідженні брали участь 15 дітей, хворих на БА легкого та середнього ступеня тяжкості в період загострення, віком від 2 до 17 років. Всі хворі отримували стандартну базисну терапію періоду загострення. Супутня патологія в стані ремісії відсутня. У 40% (n=6) хворих дане загострення виникло на тлі легкого персистуючого перебігу захворювання, у решти обстежуваних — середнього ступеню БА. Давність захворювання становила в середньому (4,46±2,5) роки. Останній раз

пацієнти отримували антибактеріальну терапію від 1 до 7 місяців до даного обстеження, всі обстежувані приймали лише 1 вид антибіотика.

Кількісний підрахунок бактерій проводився шляхом вираження об'єктивної кількості колоній мікроорганізмів в колонеутворюючих одиницях на грам (КУО/г). Статистична обробка матеріалу проводилася за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2000.

При вивченні мікробного пейзажу ротоглотки у дітей, що хворіють на БА, встановлено значне обмінення сімома групами умовно-патогенних мікроорганізмів. Серед виявлених груп стрептококів домінували представники з  $\alpha$ -гемолізом (- у 3/4 обстеженого контингенту),  $\beta$ -гемолітичні стрептококи відмічено у 37,5%. При кількісному підрахунку їх величини були клінічно значимими з концентрацією у посівах із досліджуваного матеріалу в межах від  $57,6 \times 10^6$  до  $68,0 \times 10^7$  КУО/г.

Контроль за мікробним пейзажем ротоглотки дітей з БА та встановлення сенсифікації до неї є важливим моментом встановлення етіопатогенетичних факторів формування та підтримання активності процесу недуги, а, отже, відкриває перспективу покращення ефективності її лікування.

*Л.А. Волянська, М.М. Павельєва*

### **Динаміка захворюваності на кір у дітей Тернопілля**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Головне управління держсанепідслужби

Протягом останніх 15-ти років у Тернопільській області мали місце три підоми захворюваності на кір: 2000–2001, 2006 та 2011–2013 рр., які відповідали загальнодержавним тенденціям, але вирізнялись високим рівнем захворюваності: 2001 р. – близько 2 тис. хворих, 2006 р. – 1,5 тис. та 2012 р. – 1 238.

Аналіз вікової структури хворих дітей засвідчив поступове переміщення кількості захворілих на старші вікові групи. Так, у 2001 р. школярі 7–14 років склали 67,2%, у 2006 р. 60,9% становили хворі віком 15–18 років. У 2012 р. кількість дітей 15–18 рр. дещо знизилась (46,3%) порівняно з попереднім піковим періодом 2006 р., проте захворюваність школярів залишалась домінуючою – 72,5%.

Вакцинальний анамнез захворілих на кір дітей коливався від повної відсутності до вчасно проведеного згідно календаря. У період 2001 р. вакцинованими були дві третини пацієнтів, у 2006 р. – 56% (за даними окремих районів 95%). В останній підрозділ кору 49,5% були вакцинованими двічі згідно віку, 18,5% – одноразово, решта – нещеплені або зі сумнівними даними.

За даними обласної СЕС, у 68 осіб з документальним підтвердженням імунізації проти кору виявлено специфічні IgM та IgG. За даними регіональної референс-лабораторії ВООЗ (Федеральна державна установа науки «Московський НДІ епідеміології і мікробіології ім.Г.М.Габричевського»), підтверджено 2 випадки захворювання, викликаного генотипом D4, який активно циркулював у регіоні Західної Європи в період 2007–2011 рр. Імунізація проти кору в області проводиться вакцинами зі штамом Schwarz.

Таким чином, в Тернопільській області спостерігається природна епідеміологічно обумовлена захворюваність на кір. Рівень захворюваності домінуючий серед дітей шкільного віку, та охоплення вакцинацією в межах 56–68% є недостатніми для керування інфекцією, викликаною традиційним для нашої держави штамом. На труднощі в керуванні даною інфекцією впливає також поява нового штаму вірусу, який не входить до складу застосованих в регіоні вакцин.

*О.А. Гладка, І.С. Сіренко, С.С. Чумаченко, І.Д. Генік*

### **Сучасний стан імунопрофілактики дифтерії та правця у дітей**

ДУ «Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України»

Починаючи з 2009 р., в Україні спостерігається суттєве погіршення вакцинопрофілактики керованих інфекцій. У 2010–2011 рр. первинну вакцинацію проти дифтерії та правця отримала лише половина дітей, які підлягали імунізації, у наступні роки – приблизно 70%. У 2011 р. та 2013 р. надзвичайно низьким було забезпечення ревакцинацією дітей у 6 та 14 років (28,6% та 7,5%). У 2012–2013 рр. до основного плану імунізації були включені діти, які не були щеплені згідно календаря у попередні роки. Однак і ці контингенти не були повністю імунізовані, понад 1,2 млн з них заплановано до імунізації у 2014 р. Таким чином, за останні п'ять років більшість дітей та підлітків мали грубі порушення календаря щеплень (збільшення інтервалів між щепленнями, зменшення антигенного навантаження на курс імунізації).

За даними багаторічного моніторингу популяційного імунітету, кількість захищеного проти дифтерії населення (з титром антитіл 0,1 МО/мл та вище) за останні 5 років скоротилась на 6,3% і дорівнює в середньому 75%, що є недостатнім для підтримки стабільного епідемічного благополуччя. У 2013 р. найбільш незахищеними проти дифтерії були діти у віці 1–2, 5–7 та 13–14 років, серед яких прошарок серонегативних становив 7,1%–23,5%. У 2013 р. зафіксоване різке збільшення кількості серонегативних до правця серед дітей до 14 років та підлітків (відповідно, у 2,5–3 рази).

З метою попередження тотального зниження імунологічного захисту проти дифтерії та правця необхідне детальне вивчення вакцинального статусу дитячого населення України залежно від вікового та територіального розподілу; визначення імунологічної ефективності ревакцинацій, проведених на фоні порушеного календаря щеплень. Важливим питанням є розробка принципів та схем імунокорекції незахищених контингентів, оптимізація національного календаря щеплень.

*Т.В. Давидова, А.Ю. Волянський, О.А. Романова, Н.А. Ігумнова, Т.А. Сидоренко, В.І. Юхименко, А.В. Мартинов*

### **Нові підходи до створення ліпосомальних вірусних вакцин**

ДУ «ІМІ ім.І.І.Мечникова НАМН України»

**Мета дослідження:** розробити нові підходи до створення ліпосомальних вірусних вакцин, створити декілька кандидатів у вакцинні препарати, оцінити їх імунобіологічні властивості.

Об'єктами дослідження в якості контролю та складових новоствореної грипозної ліпосомальної вакцини були тривалентні офіційальні сезонні вакцини для профілактики грипу: Ваксигрип (Авентіс Пастер, Франція), Інфлювак



(Солвей Фарма, Нідерланди), Інфлексал (Берна Біотех ЛТД, Швейцарія). Дослідними зразками слугували новостворені експериментальні ліпосомальні грипозні вакцини під умовними номерами №1 — ліпосомальна грипозна вакцина, до складу якої увійшов антигенний склад вакцини Ваксигрип, №2 — ліпосомальна грипозна вакцина з ліпосомом з негативним зарядом, до складу якої увійшов антигенний склад вакцини Ваксигрип, №3 — ліпосомальна грипозна вакцина з ліпосомом з негативним зарядом, до складу якої увійшов антигенний склад вакцини Інфлювак.

Для отримання експериментального зразку ліпосомальної грипозної вакцини №1 на основі антигенного складу вакцини Ваксигрип, що складався з наступних штамів: А/Каліфорнія/7/2009 (H1N1); А/Вікторія/361/2011 (H3N2); В/Массачусетс /2/2012 (лінія Ямагата), було проведено озвучування на ультразвуковому дезінтеграторі УЗДМ 2Т з частотою хвилі 44 кГц.

З метою конструювання експериментальних зразків ліпосомальних грипозних вакцин №2 та №3 ліпосоми одержували методом випарювання ліпідів на вакуумному ротаційному випарювачі (Vakuum-Rotation, Німеччина) з наступним суспендуванням у розчинах вакцин Інфлювак (№2) та Ваксигрип (№3) і озвучуванням на диспергаторі УЗДН-А (Росія) впродовж 1–3 хв. Співвідношення антиген-ліпідів було 1:200. Озвучування ліпосом здійснювали при охолодженні до  $T=2-4^{\circ}\text{C}$ .

При виготовленні експериментальних зразків №2 та №3 була використана суміш ліпідів з негативним зарядом. Негативно заряджені ліпосоми отримували додаванням до лецитину (10% спиртовий розчин) кислого ліпиду кардіоліпіну у співвідношенні кардіоліпін/лецитин 1:9. Співвідношення антигени/ліпідів було 1:10. Розмір ліпосом цього складу становив 160–170 нм при озвучуванні впродовж 3 хв.

Найближчим часом будуть оцінені імунологічні властивості новостворених кандидатів у вакцинопрепарати та реактогенність у порівнянні з офіційними вакцинопрепаратами.

*Р.С. Довгий, О.М. Макаренко*

### **Реакція органів імунної системи нестатевозрілих свавців на ріст пухлини**

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,  
ІНЦ «Інститут біології», кафедра мікробіології та загальної імунології

Відомо, що пухлинний процес супроводжується порушеннями функції лімфоїдних клітин. Найчастіше функціональні порушення спостерігаються у Т-лімфоцитів, що інфільтрують пухлину. Показано, що ці клітини погано відповідають або взагалі не відповідають на традиційні стимули, які активують Т-лімфоцити. Найчастіше ці клітини мають фенотип Т-хелперів 2-го типу або Т-reg лімфоцитів, які синтезують ІЛ-4 та ІЛ-10, тобто протизапальні цитокіни, що сприяє уникненню пухлиною імунної відповіді. Крім того, показано зниження експресії CD3 ζ ланцюга та тирозинових кіназ p56<sup>lck</sup> та p59<sup>lyn</sup> у Т-лімфоцитів мишей-пухлиноносців [Mizoguchi, 1992]. Це пояснює функціональну дисфункцію пухлиноспецифічних Т-лімфоцитів, оскільки дані молекули є ключовими у сигнальній трансдукції, яка забезпечує активацію Т-клітин. Пухлинні клітини здатні експресувати Fas-ліганд, що запускає апоптоз Т-лімфоцитів, які експресують Fas-рецептор [Whiteside, 2005]. Отже, пухлина володіє великою кількістю механізмів, які зумовлюють порушення імунного статусу організму.

Порушення на молекулярному та клітинному рівні обумовлюють зміни на рівні органів імунної системи. За результатами наших досліджень, при пухлинному процесі спостерігається підвищення відносної маси лімфовузлів у мишей з пухлиною майже у 5 разів у порівнянні з цим показником у інтактних тварин. Це може пояснюватись постійною присутністю антигенних стимулів у складі первинної пухлини. При цьому відносна клітинність лімфовузлів, навпаки, зменшувалася майже у 5 разів. Ріст пухлини супроводжувався також підвищенням відносної маси та клітинності селезінки у тварин-пухлиноносців у порівнянні з інтактними тваринами (у 1,8 та 1,3 рази відповідно), що, як правило, свідчить про посилену експансію плазматичних антитілопродукуючих клітин [Jeneway, 2002] і, опосередковано, про активацію гуморального імунітету. Відомо, що головну роль у протипухлинному імунітеті здійснює клітинна ланка імунітету, тобто Т-лімфоцити та НК-клітини. Відповідно, активація гуморального імунітету може бути компенсаторною реакцією на пригнічення клітинного імунітету пухлиною. Пухлинна прогресія, як відомо, може супроводжуватись морфологічними змінами тимусу. За результатами наших досліджень, ріст солідної форми карциноми Ерліха у мишей супроводжувався достовірним зниженням як відносної маси, так і відносної клітинності тимусів у порівнянні з інтактним контролем (у 3 та 2,7 разів відповідно).

Таким чином, розвиток пухлини супроводжується порушеннями імунної системи свавців як на молекулярному та клітинному рівні, так і на рівні окремих органів імунної системи. Це забезпечує уникнення розпізнавання та знищення пухлини імунною системою.

*В.І. Задорожна, О.М. Циганчук*

### **Комбіновані вакцини в стратегії ерадикації поліомієліту**

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»

За останні 25 років досягнуто значущих успіхів у боротьбі з поліомієлітом за рахунок вакцинопрофілактики. Кількість випадків зменшилася з близько 300 000 на рік до 396 у 2013 р., а ендемічних країн — з 125 до 3. Зупинено циркуляцію «дикого» поліовірусу типів 2 і 3. Однак залишається низка проблем, що не дозволяють у визначені раніше строки досягти кінцевої мети — ерадикації поліомієліту. З урахуванням сучасної ситуації змінюються стратегічні підходи до вакцинопрофілактики. Збільшується число країн, що застосовують інактивовану вакцину (ІПВ) для перших або всіх щеплень Календаря. Україна першою серед держав СНД ввела 2 дози ІПВ, чому передували широкі перспективні когортні дослідження. Цей захід на тлі високого охоплення щепленнями (понад 98%) сприяв запобіганню випадків паралітичного вакциноасоційованого поліомієліту (ВАПП), гострих в'ялих паралічів, пов'язаних у часі з вакцинацією, та зниженню інтенсивності циркуляції вакцинних поліовірусів. Натепер відповідно до загальносвітової тенденції ІПВ використовується в комбінованих препаратах разом з АКДП і компонентами для профілактики

гемофільної типу В інфекції та гепатиту В. Переваги комбінованих вакцин є загальновідомими. Що стосується ІПВ, то в комбінованих препаратах усунуто два її головних недоліки — отримання дитиною додаткової ін'єкції та висока вартість. Такі вакцини зараз використовуються в понад 40 країнах і з кожним роком територія їх застосування в масштабах світу розширюється. Це сприяє підвищенню ефективності імунізації як проти поліомієліту, так і інших інфекцій, для профілактики яких вони призначені, запобіганню ВАПІ та знижує ризик формування поліовірусів вакцинного походження з набутими нейровірулентними властивостями.

*Н.Р. Кеч, Г.С. Чайковська*

### **Вивчення стану гуморального імунітету у дітей, які проживають в екологічно несприятливих регіонах**

ДУ «ІСП НАМНУ», м.Львів

Система імунітету дитини, яка знаходиться під тривалим впливом ксенобіотиків, є однією з найбільш уразливих систем організму, його показники можуть виступати маркерами індивідуальної чутливості організму до дії шкідливих чинників довкілля. Отримані дані стану гуморального імунітету свідчать про статистично достовірне підвищення концентрації імуноглобулінів всіх 3-х класів сироватки крові у практично всіх обстежених дітей з екологічно несприятливих регіонів ( $p < 0,001$ ). У дітей з хімічно забрудненого регіону підвищення синтезу імуноглобулінів було відзначено у більшій кількості обстежених дітей: IgA — у 96% випадків, IgM — у 100% та IgG — у 64% випадків, у радіаційно забрудненому регіоні: IgA — у 100% випадків, IgM — у 60% та IgG — у 60% випадків. У дітей з хімічно забрудненого регіону з інгаляційним шляхом поступлення ксенобіотиків в організм підвищення синтезу імуноглобулінів було відзначено у меншій кількості обстежених дітей: IgA — у 100% випадків, IgM — у 60% та IgG — у 60% випадків, ніж у дітей із забрудненого регіону з харчовим поступленням нафтопродуктів в організм: IgA — у 96% випадків, IgM — у 100% та IgG — у 64% випадків. У дітей із регіону, ендемічному за зобом, рівні імуноглобулінів підвищувались не суттєво і статистично не відрізнялись від рівнів дітей із екологічно чистого регіону.

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок, що в сироватці крові дітей із різним типом забруднення, незалежно від характеру забруднення, наявне збільшення концентрації імуноглобулінів основних класів А, М, G, що свідчить про напруженість гуморального імунітету із специфічним реагуванням Ig A та G на довготривале антигенне навантаження дитячого організму екзогенними чинниками, і в сукупності приводить до зниження імунної резистентності організму.

*М.І. Кінаш, В.Ф. Лобода, Л.В. Дзюбан, І.М. Цимбалюк\*, Л.М. Дмитраш\**

### **Субфебрилітети у дітей**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

\*Тернопільська обласна дитяча комунальна клінічна лікарня

Сучасний ритм життя, стан екології та ряд інших факторів негативно впливають на стан імунної системи як дорослого, так і дитячого населення України. Внаслідок цього все частіше імунна система людини не може захистити організм від патогенної дії факторів зовнішнього і внутрішнього середовища. За останні роки зросла кількість дітей із стійкими субфебрилітетами нез'ясованої етіології.

**Метою** нашої роботи було вивчити етіологію субфебрилітетів у дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні в Тернопільській обласній дитячій клінічній лікарні впродовж 2013 року.

Під спостереженням перебувала 21 дитина віком від 1 року 4 місяців до 17 років. Тривалість субфебрилітету в середньому становила  $2,4 \pm 0,9$  року. Усім дітям були проведені загальноклінічні дослідження, імунограма, бактеріологічне дослідження мазків з носа та зіву, полімеразна ланцюгова реакція з метою визначення наявності вірусів герпесу (ВГ) 1, 2, 6 типів, вірус Епштейн—Барр (ВЕБ), цитомегаловірусу (ЦМГ).

У 9 (42,9%) дітей субфебрилітет був спричинений поєднанням інфекційних збудників, так по 2 (9,5%) хворих мали ВЕБ і ВГ 6 типу, або ВЕБ і стафілококоносійство, або ВГ 6 типу і стафілококоносійство, по 1 (4,8%) пацієнту мали поєднання ЦМВ і ВГ 1, 2 типу, або ВГ 1, 2 типу і ВГ 6 типу, або ВГ 6 типу та корінебактеріоносійство. У 6 (28,6%) дітей був виявлений тільки ВЕБ, у 4 (19,0%) — ВГ 6 типу, по 1 (4,8%) дитині мали ВГ 1 типу або ЦМВ. У жодної дитини не було виявлено первинного імунодефіцитного стану.

Таким чином, можна зробити висновок, що етіологія субфебрилітетів у дітей була спричинена герпес вірусами різних типів, які майже в половині пацієнтів (43%) мали поєднання інфекційних чинників.

*Р.О. Книш\*, О.Р. Боярчук, Б.В. Кучма\*, Т.В. Томашівська\*, Т.Р. Черняк\*, Т.В. Гаріян*

### **Динаміка охоплення профілактичними щепленнями дітей міста Тернополя**

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

Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня\*

Ефективність імунопрофілактики великою мірою залежить від кількості населення, охоплених вакцинацією. **Метою** нашої роботи було провести аналіз динаміки охоплення профілактичними щепленнями дітей м. Тернополя за останні роки.

У 2011 р. спостерігали одні з найнижчих показників охоплення дітей щепленнями за останні 5 років, що було пов'язано як з низькою прихильністю населення до профілактичних щеплень, так і з тривалою відсутністю ряду вакцин. Так, у 2011 р. вакцинацією проти дифтерії, правця, кашлюка було охоплено 58% дітей м. Тернополя, проти вірусного гепатиту В — 18%, гемофільної інфекції — 62%, поліомієліту — 53%, кору, краснухи, паротиту (КПК) — 78%.

У 2013 р. вірогідно зріс обсяг охоплення щепленнями проти гемофільної інфекції — до 87%,  $p < 0,001$ , проти поліомієліту — до 95%,  $p < 0,001$ , тоді як обсяг вакцинації проти дифтерії, правця, кашлюка виріс незначно — до 61%. Відмічено зниження вакцинації КПК до 46%, що пов'язано більшою мірою з відсутністю вакцини.

Позитивна тенденція в охопленні щепленнями спостерігається й у I кварталі 2014 р. порівняно з I кварталом 2013 р. Значно зріс відсоток охоплення щепленнями КПК (до 29% за квартал), стабільно високі цифри охоплення щепленнями проти поліомієліту, намітилась позитивна тенденція щодо вакцинації проти дифтерії, правця, кашлюка. За I квартал 2014 р. порівняно з I кварталом 2013 р. кількість батьків, які відмовляються від профілактичних щеплень, зменшилась на третину.

*О.К. Колоскова, Л.В. Микалюк, Т.М. Білоус*

### **Вміст інтерлейкінів у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, з поліморфізмом генів глутатіон-S-трансферази**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Мета роботи. Вивчити вміст інтерлейкінів-4, -5 у дітей, хворих на бронхіальну астму, за поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз T1 та M1.

Матеріал та методи. На базі ОДКЛ м. Чернівці обстежено 150 дітей, хворих на бронхіальну астму (БА), з яких сформували 2 групи порівняння. Першу групу склали 69 дітей без генетичного поліморфізму GSTT1 та GSTM1 (середній вік  $10,7 \pm 0,38$  років, 69,6% сільських мешканців), другу групу пацієнтів – 81 дітей із генетичним поліморфізмом GSTT1 та GSTM1 (середній вік  $10,7 \pm 0,33$  років, 65,4% сільських мешканців), тобто групи порівняння співставні.

Результати. Виявлено, що середній вміст інтерлейкіну-4 у сироватці крові дітей I групи становив  $5,93 \pm 0,86$  пг/мл, у пацієнтів II групи –  $19,8 \pm 7,21$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), середній вміст інтерлейкіну-5 –  $39,15 \pm 19,06$  пг/мл та  $16,07 \pm 7,31$  пг/мл відповідно ( $p > 0,05$ ). Отримані дані свідчать про те, що в нападному періоді в дітей із делеційним поліморфізмом генів GSTT1 та GSTM1 провідна роль у реалізації алергійного запалення належить інтерлейкіну-4, а у хворих без таких мутацій – інтерлейкіну-5. Разом із тим, наявність делеційного поліморфізму вивчених генів підвищувала ризик зростання концентрації ІЛ-4 у сироватці крові вище  $19,8$  пг/мл (співвідношення шансів – 7,2, посттестова вірогідність позитивного результату 65,4%) та зменшення вмісту ІЛ-5 менше  $39,0$  пг/мл (співвідношення шансів – 6,2, посттестова вірогідність позитивного результату 75,2%).

Висновок. Таким чином, у дітей, хворих на БА, за наявності делеційного поліморфізму генів GSTT1 та GSTM1 відмічається вірогідне підвищення вмісту інтерлейкіну-4.

*О.К. Колоскова, Л.В. Микалюк, Т.М. Білоус*

### **Вміст інтерлейкінів у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, з поліморфізмом генів глутатіон-S-трансферази**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Мета роботи. Вивчити вміст інтерлейкінів-4, -5 у дітей, хворих на бронхіальну астму, за поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз T1 та M1.

Матеріал та методи. На базі ОДКЛ м. Чернівці обстежено 150 дітей, хворих на бронхіальну астму (БА), з яких сформували 2 групи порівняння. Першу групу склали 69 дітей без генетичного поліморфізму GSTT1 та GSTM1 (середній вік  $10,7 \pm 0,38$  років, 69,6% сільських мешканців), другу групу пацієнтів – 81 дітей із генетичним поліморфізмом GSTT1 та GSTM1 (середній вік  $10,7 \pm 0,33$  років, 65,4% сільських мешканців), тобто групи порівняння співставні.

Результати. Виявлено, що середній вміст інтерлейкіну-4 у сироватці крові дітей I групи становив  $5,93 \pm 0,86$  пг/мл, у пацієнтів II групи –  $19,8 \pm 7,21$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), середній вміст інтерлейкіну-5 –  $39,15 \pm 19,06$  пг/мл та  $16,07 \pm 7,31$  пг/мл відповідно ( $p > 0,05$ ). Отримані дані свідчать про те, що в нападному періоді в дітей із делеційним поліморфізмом генів GSTT1 та GSTM1 провідна роль у реалізації алергійного запалення належить інтерлейкіну-4, а у хворих без таких мутацій – інтерлейкіну-5. Разом із тим, наявність делеційного поліморфізму вивчених генів підвищувала ризик зростання концентрації ІЛ-4 у сироватці крові вище  $19,8$  пг/мл (співвідношення шансів – 7,2, посттестова вірогідність позитивного результату 65,4%) та зменшення вмісту ІЛ-5 менше  $39,0$  пг/мл (співвідношення шансів – 6,2, посттестова вірогідність позитивного результату 75,2%).

Висновок. Таким чином, у дітей, хворих на БА, за наявності делеційного поліморфізму генів GSTT1 та GSTM1 відмічається вірогідне підвищення вмісту інтерлейкіну-4.

*Л.В. Костюченко*

### **Рання діагностика важких комбінованих імунодефіцитів**

Комунальний заклад Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр»

Важкий комбінований імунодефіцит – велика гетерогенна група генетично детермінованих дефектів імунітету з глибоким дефіцитом кількості і/або функції Т- і В-лімфоцитів, а іноді і NK-клітин. У роботі представлений досвід роботи з хворими на важкі комбіновані імунодефіцити з метою встановлення ранніх клінічних та лабораторних маркерів SCID. Проведено клініко-генеалогічний та клініко-лабораторний аналіз 22 хворих на SCID і пацієнтів групи порівняння, визначено найбільш типові ознаки цієї форми ПІД та час їх появи: важкий прогресуючий перебіг інфекційного синдрому з ураженням нижніх дихальних шляхів (пневмонії у 95,5% хворих), кишечника (хронічна діарея/мальабсорбція у 68,2%), розвитком сепсису (у 45,5%). Характерними є також малосимптомні поліорганні ураження (гепатити – у 50%, нефрити – 22,7%, енцефаліти – 36,4%), значна частина яких діагностовано лише патоморфологічно. Встановлено, що при SCID хворі не мають особливих специфічних клінічних симптомів до маніфестації інфекцій, а ранніми ознаками хвороби можуть бути обтяжений випадками смерті дітей в ранньому віці сімейний анамнез та лімфопенія нижче  $3,0 \times 10^9$ /л – у 77,3% хворих, що може використовуватись як скринінгова лабораторна ознака в умовах України. Неонатальний скринінг SCID за визначенням специфічного для наївних Т-

клітин показника TRECs (T-cell receptor excision circles) з 2008 р. почали впроваджувати в деяких штатах США, і на теперішній час він визнаний успішним і рекомендований до впровадження Надзвичайним комітетом над спадковими розладами у новонароджених і дітей на всій території США. Обговорюється доцільність впровадження цього методу раннього виявлення SCID і в країнах Європи. Також визначення TRECs використовують у багатьох клініках світу з метою селективного скринінгу (у дітей перших місяців життя, які поступають для стаціонарного лікування інфекцій, інших станів, що можуть вказувати на імовірність імунodefіцитів), як більш дешевий метод, порівняно з дослідженнями популяційного складу лімфоцитів. Цей досвід слід враховувати для покращення раннього та більш повного виявлення SCID в Україні.

*В.Ф. Лобода, К.Т. Глушко, Л.І. Добровольська, І.М.Цимбалюк*

### **Імунологічна картина при хронічному гастродуоденіті з різними етіологічними чинниками**

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

ІКУТОР «Обласна дитяча клінічна лікарня»

Мета — вивчити імунологічні відмінності у дітей з хронічним гастродуоденітом (ХГД) залежно від етіології.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилось 29 дітей у віці 7–17 років з ХГД. Інфікованість *H. pylori* (Нр) встановлювалася за допомогою визначення концентрації сумарних антитіл, наявність паразитарних інвазій (П) — визначенням IgG в сироватці крові та дослідженням калу на яйця глист і цисти лямблій.

Результати і висновки. Залежно від поєднання Нр та паразитозів, нами виявлено чотири варіанти інфікування: «П(-) Нр(+))» — в 13,8%, «П(+)) Нр(-))» — в 51,7%, «П(+)) Нр(+))» — в 13,8%, «П(-)) Нр(-))» — в 20,7% випадків. У всіх дітей відмічалось підвищення ЦІК (210,6±18,9 ум.од.), IgA (2,9±0,2 г/л), IgM (2,9±0,2 г/л), IgE (247,5±32,8 МО/мл), а значення IgG (11,5±0,4 г/л) було в нормі. Концентрація IgM була вищою при «П(-) Нр(+))» (3,8±0,7 г/л) порівняно з «П(-) Нр(-))» (р<0,05). При «П(+)) Нр(-))» рівні IgG (12,3±0,5 г/л) та IgE (321,0±47,2 МО/мл) були вищими порівняно з «П(-) Нр(+))» (р<0,05). У дітей з «П(+)) Нр(+))» встановлено кореляцію між показниками IgM та IgE (ANOVA, +0,99, р<0,05). Показники ЦІК та IgA не відрізнялися. При вивченні клітинного імунітету встановлено, що концентрація CD8 (13,3±0,5%) знижувалася найчастіше, а вміст CD22 (18,3±0,5%) знаходився в нормі майже у всіх обстежених. Не виявлено достовірної різниці в концентраціях субпопуляцій Т- та В-лімфоцитів залежно від варіантів інфікування. При супутніх паразитозах (без урахування Нр) концентрація CD8 була нижчою (12,8±0,7%), а значення ІРІ — вищим (2,6±0,1%), ніж у дітей без них (14,3±0,5%) та (2,2±0,1%) відповідно (р<0,05). При Нр (без урахування паразитозів) не виявлено різниці в показниках з пацієнтами без нього.

*В.Ф. Лобода, М.І. Кінаш, Л.І. Добровольська, К.Т. Глушко*

### **Антивірусна терапія при цитомегаловірусній інфекції**

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

Захворювання, викликані герпесвірусом, посідають друге місце (15,8%) після грипу (35,8%) серед причин смерті від вірусних інфекцій. Найпоширенішими представниками герпесвірусів є цитомегаловірус (CMV), інфікованість яким діагностується у 80–85% людства.

Мета — вивчити ефективність противірусної терапії CMV-інфекції у дітей.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилась 21 дитина у віці з 3 міс. до 3-х років з CMV-інфекцією. Вікова структура: до 1 року — 14 дітей, до 2-х — 5, до 3-х — 2. Хлопчики переважали (66,7%). CMV-інфекція підтверджувалася визначенням IgM, IgG та за допомогою ПЛР. В якості противірусної терапії був вибраний препарат рекомбінантного інтерферону-α2b («Віферон»), в склад якого входять також антиоксиданти — α токоферол ацетат (вітамін Е) та аскорбінова кислота. Використовувалась схема лікування за В.В. Малиновською (1998 р.). При необхідності підсилення терапії призначався циклоферон за схемою.

Результати і висновки. При об'єктивному обстеженні відмічався помірний інтоксикаційний синдром: підвищення температури тіла від 37,3°C до 38,0°C, неспокій, зниження апетиту, здуття живота. Також, звертала на себе увагу гепатомегалія: щільна печінка, гладка поверхня, потовщений край, виступала з-під краю реберної дуги на 4–8 см, неболюча або чутлива. У дітей до 3 місяців була помірна жовтяниця. При біохімічному дослідженні крові: загальний білірубін коливався від 55,0 до 126,6 мкмоль/л за рахунок прямого, підвищувався рівень АЛаТ до 2,88 ммоль/л. Після проведеного лікування у дітей нормалізувався загальний стан: відсутній інтоксикаційний синдром та жовтяниця, зменшились чи нормалізувались розміри печінки, її щільність. Також, нормалізувались рівні білірубину та АЛаТ, маркери реплікації вірусу були відсутніми.

*В.Д. Лукашук, Б.Я. Дмитришин, Л.М. Головатюк, О.А. Бовкун,*

*І.В. Лукашук, С.І. Єсіпова, С.П. Ходаківська, В.І. Баб'як, Т.І. Коротич*

### **Імунологічні особливості дітей раннього віку з рецидивуючим бронхітом**

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Вивчено імунологічні показники у 35 дітей віком від 6 міс. до 3 років з рецидивуючим бронхітом (РБ). Діагноз встановлювався за критеріями бронхіту відповідно до наказу №18 МОЗ України від 13.01.2005 р. Провели дослідження імунограм, інтерлейкіну-4 (ІЛІ-4) та загального ІgЕ. Контрольну групу склали 40 здорових дітей цього ж віку.

При інтерпретації імунологічних показників у здорових дітей враховували 4 основні типи: активаційний (гіпернорма), депресивний (гіпонорма), нормотип (оптинорма) та недиференційований тип. Активаційний тип характеризувався високим рівнем В-лімфоцитів, ІgG; відносно високими рівнями Т-лімфоцитів, Т-хелперів; високими величинами співвідношення хелпери/супресори; низьким рівнем Т-супресорів. Депресивний мав низькі рівні Т-лімфоцитів, Т-хелперів, низькі величини співвідношення хелпери/супресори; високий рівень Т-супресорів; низькі величини В-лімфоцитів, ІgG та ІgА. Недиференційований характеризувався різноманітністю відхилень імунологічних показників. При нормотипі (оптинормі) індивідуальні показники імунограм мали середні величини і не входили до низького або високого діапазону фізіологічних коливань. Встановлено, що у здорових дітей показники імунограм



відносяться до нормотипу у 47,5%; активаційного – 15%; депресивного – 12,5%; недиференційованого – 25% випадків.

При РБ переважає активаційний тип імунологічного профілю (40%); депресивний спостерігається у 17,1%, недиференційований – у 31,4%, оптинорма – тільки у 11,4% випадків. Підвищення ІЛ-4 (більше 40 пкг/л) виявлено у 68% хворих. Зазначене характеризує активність запалення у дітей з РБ, і ІЛ-4 може слугувати маркером запалення. Активаційний тип імунограми можна характеризувати і як алергічний тип, оскільки у 37,1% хворих показники загального ІgE були підвищеними, а виражене підвищення (більше 300 МО/мл) – у 14,3% дітей.

Таким чином, при РБ у дітей раннього віку переважає активаційний тип імунологічного профілю.

В підсумку можна заключити, що активаційний тип імунограми в поєднанні з підвищеним рівнем ІЛ-4 доцільно враховувати як додаткові критерії РБ.

*С.М. Недельська, Н.М. Таран*

### **Алергенспецифічна імуноterapia при бронхіальній астмі у дітей**

Запорізький державний медичний університет, кафедра факультетської педіатрії

Виникнення сучасних уявлень про бронхіальну астму (БА), як про захворювання алергічного генезу, визначило відповідні терапевтичні підступи, до яких, в першу чергу, відносяться елімінаційні заходи, протизапальна терапия і алергенспецифічна імуноterapia.

Тому **метою дослідження** стало обґрунтування доцільності, вибір показань, способу і оцінки ефективності специфічної імуноterapiї алергенами в комплексній терапії БА у дітей залежно від тяжкості захворювання, характеру сенсibilізації з урахуванням клінічних, імунологічних, функціональних і психологічних показників.

Оптимальна тривалість проведення специфічної алерговакацинації, необхідної для формування стійкої ремісії, за даними клініко-імунологічних досліджень, становить 4–5 років. Тривала специфічна алерговакацинація також зменшує концентрацію в крові ІЛ-5 до рівня здорових дітей, ІЛ-4 – нижче величин контролю, достовірно збільшує вміст ІЛ-10.

Ефективність проведення специфічної алерговакацинації у дітей із БА, за даними динаміки клініко-функціональних показників, сягає 90,32% у дітей із легким перебігом і 96,94% - у дітей із середнім ступенем тяжкості захворювання. Клінічна ефективність випереджає імунологічні зміни, що відбуваються під впливом специфічної алерговакацинації. Специфічна імуноterapia алергенами незалежно від ступеня тяжкості БА має протизапальну та імунокорегуючу дію. Специфічна імуноterapia кліщовими, епідермальними і пилковими алергенами, за даними клінічних і імунологічних показників, є високоефективним методом лікування БА у дітей.

*О.Л. Нестерець*

### **Аутосенсibilізація до власних тканин ока при хронічному увеальному запаленні у дітей**

(Київ, Одеса)

**Актуальність.** Відомо, що аутоімунні захворювання супроводжуються явищами аутосенсibilізації. Аутосенсibilізація до тканин ока на тлі аутоімунних (ревматоїдних) увертів, за даними літературних джерел, визначається у 29% випадків. При аутоімунних захворюваннях очей виявляються аутоантитіла до власних тканин у слізній рідині і в сироватці крові. Слід зазначити, що клінічні показання до проведення лікування, у тому числі хірургічного, з приводу хронічного увеального процесу не враховують такий важливий аспект як індивідуальний імунологічний стан хворої дитини, який характеризується різним ступенем вираження загальної аутосенсibilізації і сенсibilізації до тканин ока.

**Мета.** Провести аналіз показників рівня вмісту антитіл до кришталику і судинної оболонки ока в сироватці периферійної крові у дітей з різним ступенем тяжкості хронічного увеального процесу.

**Матеріали і методи дослідження.** Під спостереженням перебувало 24 пацієнта (27 очей) з хронічним ревматоїдним увеїтом віком від 3 до 17 років (в середньому 8,4±0,5 м). Усім дітям проводилося повне офтальмологічне обстеження і, за необхідності, інші обстеження. Об'єктивно: у всіх пацієнтів були присутні різного ступеню дегенеративні зміни рогики, передні (задні) синехії, зрощення (зарощення) зіниці, ускладнена катаракта. Рефлекс з очного дна відсутній. Внутрішньоочний тиск був компенсованим.

Діти були розподілені на дві групи: I – діти з вираженими увеальними ускладненнями (виражена дегенерація рогики, множинні синехії, зрощення (зарощення) зіниці, грубі помутніння кришталика, фіброзні зміни склоподібного тіла тощо), II – діти з менш вираженими увеальними ускладненнями (помірна крайова дегенерація рогики, одна-дві синехії, відсутність зрощень зіниці, відсутність або невеликі периферійні змутніння кришталика, незначні зміни склоподібного тіла або їх відсутність). Усім дітям проводились дослідження показників аутосенсibilізації периферійної крові до тканинспецифічних антигенів ока.

**Результати і обговорення.** При порівняльному аналізі рівня аутоантитіл до тканинспецифічних білків судинної оболонки і кришталика у дітей з різним ступенем тяжкості хронічного ревматоїдного увеїту виявлено, що у всіх пацієнтів присутня сенсibilізація до тканинспецифічних антигенів ока. Але у пацієнтів з більш вираженими змутніннями кришталика, наявністю множинних синехій, зрощенням (зарощенням) зіниці відзначено більш високий ступінь сенсibilізації до антигенів кришталика, що склав 72,2±3,5% і був достовірно вище даного показника у пацієнтів з менш вираженими увеальними ускладненнями (64,4±2,5%). Аналогічна кореляція була виявлена і при визначенні ступеня сенсibilізації до антигенів судинної оболонки ока, що склав у пацієнтів першої групи – 68,2±2,5%, у другої - 56,2±3,5%.

Ці дані дозволили встановити, що вищі показники рівня аутоантитіл до тканинспецифічних білків судинної оболонки і кришталика були у пацієнтів з більш тяжким ступенем тяжкості увеального запалення.

**Висновки.** Результати тканинспецифічних досліджень дозволяють припустити, що явища аутосенсibilізації відіграють певну роль в генезі розвитку ускладнень на тлі хронічного увеального запалення. Необхідне подальше дослідження показників рівня антитіл до кришталика і судинної оболонки ока в сироватці периферійної крові у пацієнтів з хронічним увеальним процесом, що виникли з приводу системного захворювання, для прогнозування перебігу увеального процесу.

О.П. Пахольчук

### Ефективність оральної імунотерапії з білками коров'ячого молока у дітей з ІgE-залежною харчовою алергією

Запорізький державний медичний університет

На сьогодні не існує статистично доведеного методу лікування та профілактики харчової алергії (ХА). Елімінаційна дієта, яка часто використовується, пов'язана з низкою проблем її дотримання. Саме тому перспективним методом визнана специфічна оральна/пероральна імунотерапія (ОІТ), яка дозволяє виробити десенситизацію або толерантність до причинного алергену. Результати використання «випареного» молока та яйця з цією метою змінили стійку парадигму щодо облігатних антигенів. Проте залишаються маловивченими питання оптимального дозування, вигляду блюд та порядку застосування, відповіді на які дозволили б отримати достовірні позитивні результати. Саме тому метою роботи було вивчити ефективність використання запропонованої методики проведення ОІТ з алергенами молока у дітей з ХА.

**Матеріали та методи.** У дослідженні прийняли участь 55 дітей з гострими клінічними проявами шкірної форми ХА віком від 14 днів до 3 років з доведеною ІgE-залежною гіперчутливістю до коров'ячого молока. Усі діти протягом перших 5 днів замість молока та молочних продуктів вживали амінокислотні суміші, зовнішньо використовували індиферентні зволожуючі креми. 35 дітей дотримувалися в подальшому запропонованої методики ОІТ, інші 20 дітей, які склали групу спостереження, дотримувалися елімінаційної дієти. З метою оцінки ефективності ОІТ використовували провокаційний тест з молоком та рівні специфічних ІgG4.

**Результати.** Клінічний ефект від запропонованої ОІТ відмічений у більшості пацієнтів (77%, 27/35) на 5-му місяці лікування, що проявлялося негативними результатами провокаційного тесту. В той же час тільки 10% (2/20) пацієнтів з групи порівняння мали негативні результати тесту. Слід відмітити, що через 1 рік жоден з пацієнтів обох груп не мав підвищення рівня специфічних ІgG4.

**Висновки.** ОІТ з білками коров'ячого молока за запропонованою методикою є ефективним методом лікування та профілактики ХА у дітей. Механізми розвитку толерантності та десенситизації у дітей до білків молока вочевидь мають складний механізм, не пов'язаний з продукцією ІgG4.

Т.В. Починок<sup>1</sup>, О.В.Павленко<sup>2</sup>, В.В. Мельничук<sup>2</sup>, О.В. Сліпачук<sup>1</sup>

### Карієс зубів та гастро-езофагальний рефлюкс у дітей

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<sup>2</sup>Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

**Мета** роботи: вивчити роль рефлюкс-езофагіту (РЕ) у формуванні порушень місцевого імунітету у дітей, як одного з предикторів розвитку множинного ускладненого карієсу зубів у дітей підліткового віку.

Проведено дослідження у 80 дітей (42 хлопчиків та 18 дівчаток, 14–16 років), серед яких у 30 дітей множинний ускладнений карієс спостерігався на фоні РЕ (1 група), а у 30 – множинний карієс без РЕ (2 група); 20 здорових дітей (10 дівчаток та 10 хлопчиків) такого ж віку склали контрольну групу. Діагноз РЕ підтверджено фіброезофагогастроуденоскопією. Визначали рівні Іg G, А, М у сироватці венозної крові, ІgА, sІg у слині, вміст загального кальцію та неорганічного фосфору в сироватці та еритроцитах венозної крові, активність лужної фосфатази в сироватці венозної крові. Встановлено, що у 26 дітей з РЕ спостерігався множинний декомпенсований карієс, а у 19 дітей з них – ускладнений. У 25 дітей без РЕ карієс був у вигляді плями, у решти дітей – поверхневий. У дітей з множинним карієсом виявлено зниження рівня в слині ІgА та sІgА ( $0,12 \pm 0,01$  ммоль/л і  $0,28 \pm 0,01$  ммоль/л відповідно проти  $0,42 \pm 0,13$  ммоль/л і  $0,86 \pm 0,06$  ммоль/л у здорових дітей) ( $p < 0,05$ ). У дітей з множинним карієсом на фоні РЕ відбувалося більш значне зниження вказаних показників у слині (ІgА –  $0,048 \pm 0,03$  ммоль/л і sІgА –  $0,165 \pm 0,06$  ммоль/л). Разом з тим, дослідження показників гуморального імунітету показало, що рівні ІgG, ІgА, ІgМ у сироватці венозної крові дітей обох груп спостереження вірогідно не відрізнялися між собою і знаходилися у межах вікових коливань. У дітей з множинним карієсом на фоні РЕ спостерігалось зниження середнього рівня кальцію та неорганічного фосфору як в еритроцитах, так і в сироватці венозної крові ( $p < 0,05$ ) та підвищення активності лужної фосфатази у сироватці венозної крові ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, регургітація кислого вмісту шлунку, яка виникає частіше на фоні дисплазії сполучної тканини (86,7% дітей з РЕ мали прояви MASS-фенотипу), певним чином, впливає на стан місцевого імунітету, сприяє зростанню частоти виникнення, а також більш тяжкому перебігу карієсу зубів у дітей.

М.П. Прохорова

### Ефективність сублінгвальної алергенспецифічної імунотерапії у дітей з бронхіальною астмою

Національний медичний університет ім.О.О. Богомольця

За останні 30–40 років у всьому світі, особливо в розвинутих країнах, спостерігається невпинне зростання захворюваності на алергічний риніт та бронхіальну астму (БА). Безумовною перевагою в патогенетичній терапії алергічного риніту і БА має алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ). З появою сублінгвальних форм алергенів виникла необхідність вивчення ефективності і безпечності сублінгвальної АСІТ (слАСІТ).

Під нашим спостереженням знаходилось 65 дітей з БА у віці від 4 до 16 років, із них: 20 хворих на БА з легким інтермітуючим перебігом, 22 пацієнта з БА з легким персистуючим перебігом, у 10 дітей – з КАР, 23 обстежених з БА з середньо тяжким персистуючим перебігом, 12 хворих – з КАР. Нами проводились загальноклінічні методи дослідження (анамнез захворювання, алергологічний анамнез, дані клінічного огляду), лабораторні дослідження крові та назального секрету у дітей у динаміці, функції зовнішнього дихання (ОФВ1, МОШ25, МОШ50, МОШ75), визначення sІgА в назальному секреті, слині.

Пацієнт починає прийом з 1 краплі мінімальної концентрації (1 PNU) і кожний день підвищують дозу на 1 краплю до досягнення 10 крапель, після чого переходять на 1 краплю наступної підвищеної концентрації до досягнення

максимальної дози і концентрації (10 крапель, 10 000 PNU). Відповідно до інструкції виробника, алерген рекомендується призначати 1 раз на добу (зранку або ввечері) за 30 хв. до їди. В нашому дослідженні для підвищення безпеки слАСІТ підтримуюча доза призначалась 1 раз на тиждень. Для оцінки ефективності лікування використовувався загальний бал клінічних проявів (ЗБКП) алергічного риніту і БА і дні з симптомами. Ці показники оцінювали впродовж 1 міс. до початку і 1 міс. після закінчення курсу слАСІТ. До кінця дослідження ЗБКП знизився на 75,2%, а кількість днів з симптомами — на 87,4% порівняно з даними до початку лікування. Серед лабораторних показників після завершення курсу слАСІТ спостерігалось достовірне зниження кількості еозинофілів в назальному секреті на 52% ( $p=0,01$ ), а також підвищення концентрації sIgA в 5 разів порівняно з вихідними показниками. Таким чином, слАСІТ впливає на алергічне еозинофільне запалення, алергенспецифічну назальну гіперреактивність, ФВД.

*М.П. Прохорова, Н.М. Царьова*

### **Підходи до лікування кропив'янки, викликані Епштейн—Барр інфекцією**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Серед алергічних захворювань кропив'янка займає друге місце після бронхіальної астми та полінозів. В останні роки в клінічній практиці з'являється все більше дітей з скаргами на уртикарний висип — кропив'янку. Відомо, що 3% дошкільнят та 2% дітей шкільного віку хворіють кропив'янкою. У 7,5% дітей кропив'янка викликається інфекцією, а у 49% пацієнтів кропив'янка поєднується з набряком Квінке.

Під нашим спостереженням знаходилось 35 дітей у віці від 2 до 14 років, які перехворіли кропив'янкою. Клінічно спостерігались п'ятнисто-папулезні висипання на обличчі, тулубі, кінцівках, без свербіжів, підвищення температури до 39°C впродовж 5 діб, виражений інтоксикаційний та проліферативний синдроми.

Нами визначались показники клітинної та гуморальної ланки імунітету CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD16+, CD22+, IgG, IgA, IgM методом непрямой імунофлуоресцентної реакції з моноклональними антитілами виробництва ЗАТ «Сорбент-сервіс» (м. Москва) та виявлення в крові анти-ЕБ-IgM і анти-ЕБ-IgG імуноферментним методом.

Всім хворим з кропив'янкою, викликані Епштейн—Барр інфекцією, призначався ацикловір по 200 мг 4 рази на добу впродовж 7 днів, циклоферон за схемою та лактіале 1 соше 1 раз на добу після їди впродовж 3 тижнів. Після лікування спостерігалось достовірне збільшення вмісту в крові CD4+, CD8+, CD16+, зменшення CD22+ і концентрації IgG, IgM та діагностичні титри анти-ЕБ-IgM і анти-ЕБ-IgG збереглися тільки у 2 пацієнтів. На 4–5 добу лікування зникали висипання на шкірі, нормалізувалася температура, менш виражений був інтоксикаційний і проліферативний синдроми.

Таким чином, призначене лікування сприяло ліквідації активної вірусної інфекції, ерадикації вірусів і може бути рекомендованим в комплексному лікуванні кропив'янки, викликані Епштейн—Барр інфекцією.

*Я.Ю. Романишин, Л.В. Костюченко*

### **Цитомегаловірусна інфекція у дітей — від безсимптомного до загрозливого для життя перебігу**

Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів

Цитомегаловірусна (CMV) інфекція належить до найпоширеніших захворювань людини. Результати багатьох досліджень засвідчують, що від 40 до 100% населення земної кулі мали контакт із цим збудником. CMV є типовим представником опортуністичних інфекційних захворювань людини, клінічні прояви якої маніфестують лише на фоні імунодефіциту. Зі всіх герпес-вірусів, описаних до цього часу, CMV спричиняє найбільшу захворюваність та смертність. Загалом первинна CMV-інфекція у здорових людей є безсимптомною, проте у деяких категорій пацієнтів може мати важкий, загрозливий для життя перебіг. Цитомегаловірусна інфекція була діагностована у двох наших пацієнтів з первинними імунодефіцитами і стала причиною генералізованого ураження органів з летальними наслідками. У хлопчика з важким комбінованим імунодефіцитом CMV спричинив ураження легень, нирок, ШКТ, печінки та ЦНС, несумісні з життям. У хлопчика з синдромом Віскота—Олдріча, якому у 4-річному віці проведено трансплантацію стовбурових клітин (ТСК) від HLA-ідентичного неродинного донора, CMV-інфекція стала причиною респіраторного дистрес-синдрому з рентгенологічними ознаками дифузної інтерстиціальної пневмонії. Незважаючи на багатокomпонентну інтенсивну терапію з використанням, зокрема, ганцикловіру, цидофовіру, фоскарнету та антицитомегаловірусного імуноглобуліну, хлопчик помер через три місяці після ТСК.

А в останні роки CMV-інфекція стає найбільш частою вродженою інфекцією в країнах, що розвиваються, нерідко спричиняючи інвалідизуючі віддалені наслідки, такі як сенсоневральна глухота, затримка розумового та психомоторного розвитку тощо. Дана проблема давно вивчається у світі, проте до цього часу погляди на лікування CMV-інфекції неоднозначні.

*І.Я. Савчак, Л.В. Костюченко, Я.В. Возниця*

### **Трансплантація стовбурових клітин кісткового мозку — радикальний метод лікування важких комбінованих імунодефіцитів**

Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів

Щороку в усьому світі проводиться більше 50 000 трансплантацій стовбурових клітин, з них 28000 - аутологічних та 21000 - алогенних. Рівень виживання у хворих на SCID при ранньому проведенні трансплантації (до 3,5 міс.) досягає 97%. Серед 23 хворих на SCID, що спостерігалися нами, у трьох пацієнтів проводилась трансплантація стовбурових клітин від донорів з різним ступенем сумісності і, відповідно, різним катамнезом.

Перший випадок: недоношена дитина з малою масою тіла та ознаками внутрішньоутробного інфікування, важким ураженням шкіри у вигляді епідермолітичного іхтіозу, обтяженим сімейним анамнезом. Параклінічно 0 В-клітин, відсутність тимусу при УЗД. В 1-місячному віці діагностовано ВКІД (С-м Омена?). У три місяці скерована в м. Брешія (Італія) для проведення трансплантації стовбурових клітин. У 5 місяців проведено гаплоідентичну трансплантацію стовбурових клітин від матері, проте на третю добу після трансплантації дитина померла внаслідок ускладнень.

Другий випадок: дитина з ускладненим сімейним та інфекційним анамнезом. Параклінічно зниження рівнів Т- і В-клітин. У 5 місяців діагностовано ВКІД. У 10,5 міс. скерована в м. Брешія. Впродовж 9 місяців отримувала замісну терапію АДА. У віці 1 рік 7 місяців проведено трансплантацію стовбурових клітин від HLA-ідентичного неспорідненого донора. Проте з огляду на ускладнення лише в 3 роки вдалося повністю стабілізувати стан дитини. На даний момент має задовільний стан здоров'я.

Третій випадок: дитина з багатодітною сім'єю, де є двоє здорових дівчат, двоє хлопців померли до річного віку з приводу ВКІД та двоє здорових хлопців. З огляду на ускладнений сімейний анамнез, діагноз ВКІД діагностовано відразу після народження (нульові показники Т-клітин). Вже в п'ятимісячному віці вдалося провести успішну трансплантацію стовбурових клітин, чому сприяла відсутність інфекційного анамнезу та швидкий підбір спорідненого HLA- ідентичного донора.

*А.С. Сенаторова, М.А. Гончарь, А.И. Страшок\*, И.В. Миньков\*,  
О.Л. Логвинова, И.А. Санина, М.А. Хаин\*, Е.А. Пугачева, А.Ф. Шипко*

### **Особенности клинического течения артрита у детей с наследственной гипогаммаглобулинемией**

Харьковский национальный медицинский университет

\*Областная детская клиническая больница

Цель работы: совершенствование диагностики первичного иммунодефицита у детей с суставным синдромом.

Методы: проведено клинико-анамнестическое и лабораторное обследование 2-х братьев в возрасте 3-х и 6-и лет с явлениями артрита.

Результаты: У обоих детей в анамнезе отмечались частые повторные ОРВИ (до 10–12 раз в год), частые бактериальные инфекции (в том числе бронхиты, пневмония, отиты, гастроэнтероколит, перитонит, конъюнктивит, панариции, абсцесс после травмы головы). У двоюродной бабушки по линии матери умерло 3 сыновей (в возрасте 3 года и 9 лет — от пневмонии, осложненной плевритом; в возрасте 6 лет — от менингита). У родной бабушки пациентов в детском возрасте умер брат-близнец (предположительно, от пневмонии).

Дети поступили в специализированное отделение стационара с жалобами на боли в коленных суставах, утреннюю скованность продолжительностью 3–4 часа, ограничение активных и пассивных движений в течение месяца. В поликлинике по месту жительства лечились по поводу реактивного артрита, эффекта не было. При объективном осмотре обращали внимание интоксикационный синдром, увеличение и деформация коленных суставов, резкая болезненность в них, локальная гипертермия, ограничение функции коленного сустава, «хруст» при сгибании; полиаденопатия, увеличение печени до 2 см ниже края реберной дуги; торпидное течение лихорадки. При обследовании выявили анемию легкой степени, умеренное ускорение СОЭ и лейкоцитоз; повышение острофазовых показателей, диспротеинемия за счет гипогаммаглобулинемии. АСЛО, ревматоидный фактор, LE-клетки, антитела к нативной и денатурированной ДНК, модифицированному цитруллинированному виментину — отрицательные. Антибактериальная, противовирусная терапия, назначение нестероидных противовоспалительных средств эффекта не оказали (сохранился выраженный суставной синдром и лихорадка). Проводился дифференциальный диагноз между ревматоидным артритом и реактивным артритом. Ввиду тяжести состояния назначен преднизолон в дозе 0,4 мг/кг/сут. Состояние несколько улучшилось, однако купировать суставной синдром не удавалось. При неоднократном исследовании иммунограммы у обоих детей отмечалось стойкое снижение всех классов иммуноглобулинов (IgA — 0,36 г/л (0,93±0,27), IgM — 0,23 г/л (0,56±0,18), IgG — 2,28 г/л (9,29±2,28)). Консультирован в иммунологическом центре. Установлен диагноз: первичный иммунодефицит, наследственная гипогаммаглобулинемия, хронический артрит.

Проводилась терапия: метотрексат — 10 мг/м<sup>2</sup>/нед., диклофенак — 2 мг/кг/сут., преднизолон — 0,4 мг/кг/сут., а также заместительная терапия — биовен-моно (в/в капельно по схеме). На фоне проводимой терапии суставной синдром значительно уменьшился, лихорадка купирована, отмечается улучшение общего состояния детей.

Выводы: детям с торпидным течением артрита следует исключить первичное иммунодефицитное состояние.

*Г.С. Сенаторова, А.Ф. Шипко, О.Л. Логвинова*

### **Роль визначення цитокінів сімейства ростових факторів у прогнозуванні наслідків бронхолегеневої дисплазії**

Харківський національний медичний університет

Інтерстиційний простір — матриця, яка відіграє важливу роль для росту і диференціювання легенів. Характерною особливістю бронхолегеневої дисплазії (БЛД) є можливість відновлення міжклітинних взаємин і репарації легеневої тканини в альвеолярній стадії онтогенезу. Разом з тим, частина дітей зберігають зменшений респіраторний простір, у частини — має місце персистуюче фіброзування, а у деяких пацієнтів загострення захворювання протікає з переважанням інтерстиціального компонента і обструкції бронхіол.

Мета: удосконалення ефективності прогнозу БЛД шляхом визначення ролі ростових цитокінів.

Матеріали і методи: методом імуноферментного аналізу визначені рівні судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) та трансформуючого ростового фактора  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) у 206 дітей з БЛД та у 30 пацієнтів, які народжені недоношеними, мали респіраторні розлади в неонатальному періоді, проте не сформували БЛД.

Результати та їх обговорення. Виявлено достовірне збільшення TGF- $\beta_1$  у сироватці крові у дітей з БЛД на першому році життя ( $p < 0,05$ ). Рівень TGF- $\beta_1$  достовірно корелював із смертністю хворих на БЛД на першому році життя ( $r = 0,494$ ,  $p < 0,05$ ). На другому році відзначалося зменшення середнього рівня TGF- $\beta_1$  з подальшим достовірним збільшенням рівня TGF- $\beta_1$  з 25 місяців життя ( $p < 0,05$ ). Ми пов'язували дані зміни із зменшенням числа дітей з тяжким перебігом БЛД за рахунок високої летальності на першому році. VEGF був достовірно низьким у дітей з БЛД у всіх вікових групах ( $p < 0,05$ ). Нарівні з низьким рівнем VEGF у дітей основної групи виявлена кореляція летальності з VEGF ( $r = 0,687$ ,  $p < 0,05$ ), що ймовірно, пов'язано з активацією викиду даного цитокіну при гіпоксії пацієнта. Доведена достовірна дискримінація TGF- $\beta_1$  за відсутності позитивної динаміки в бік зменшення тяжкості БЛД (лямбда Уїлкса — 0,899; F-6, 8 (3,8);  $p < 0,01$ ). За VEGF дискримінації виявлено не було.



Висновки: маркером несприятливого прогнозу БЛД є високий рівень TGF- $\beta_1$  у крові, як ознака інтерстиційних порушень, що обумовлювало відсутність позитивної динаміки за перебігом БЛД. Виявлений низький рівень VEGF крові, що свідчило про недостатнє зростання легеневих судин та альвеол впродовж перших трьох років життя дітей з БЛД. У спостережених з тяжким ступенем БЛД підвищення VEGF крові можна розглядати як предиктор летального наслідку захворювання.

*К.О. Сміян*

### **Показники CD3+ та CD21+ сироватки крові при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку**

СумДУ, кафедра педіатрії післядипломної освіти з курсами ПП і ДІ

Ротавірусні гастроентерити являють собою глобальну медичну проблему та займають одне з лідируючих місць в інфекційній патології. У світі щорічно реєструється до 17 млн хворих на ротавірусну інфекцію, кожна третя госпіталізація пов'язана з цим захворюванням. Майже кожна дитина інфікується ротавірусом у ранньому віці, найбільша захворюваність припадає на дітей віком від 6 місяців до 2 років. Однією з причин несприятливих наслідків, тяжкого перебігу та довгої тривалості хвороби можуть бути незрілість та несформованість імунного захисту.

**Метою** роботи було дослідити стан клітинної ланки імунної системи при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку

Нами було обстежено 56 дітей віком від 1 місяця до 5 років. До основної групи ввійшли 31 дитина, хвора на гостру кишкову інфекцію ротавірусної етіології, що проходили стаціонарне лікування в КУ «Сумська міська дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди». Контрольну групу склали 25 практично здорових дітей. З метою дослідження клітинної ланки імунної системи пацієнтам було визначено вміст CD3+ та CD21+ у сироватці крові методом імунофлуоресценції з моноклональними антитілами в гострому періоді хвороби.

За результатами дослідження значення CD3+ в основній групі достовірно знижувались, разом з цим концентрація CD21+ достовірно зростала ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою, показники котрої були в межах вікової норми.

Таким чином, зниження вмісту CD3+ та підвищення CD21+ у сироватці крові дітей раннього віку, хворих на ротавірусну інфекцію, може свідчити про активацію імунної системи у відповідь на вірусний агент у період розпаду захворювання.

*О.І. Сміян, В.А. Плахута*

### **Ультрасонографічні характеристики тимуса та наднирників у дітей раннього віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт з супутньою тимомегалією**

СумДУ, кафедра педіатрії післядипломної освіти з курсами ПП та ДІ

Проблема патології тимуса, особливо тимомегалія (ТМ), є актуальною для дитячої клінічної імунології, в першу чергу тому, що тимус, як центральний орган імуногенезу, визначає стан імунної системи в цілому і виступає сполучною ланкою при формуванні нейро-імунно-ендокринних взаємодій організму впродовж життя. ТМ у дітей раннього віку — це гетерогенний поліетіологічний патологічний синдромокомплекс, який зустрічається, за різними даними, в 3,5–50% випадків клінічних спостережень з тенденцією до збільшення частоти виникнення.

Особливістю перебігу ТМ у дітей раннього віку є схильність до виникнення гострих респіраторних захворювань, які часто ускладнюються бронхообструктивним синдромом. Гострий обструктивний бронхіт (ГОБ) у дітей з ТМ супроводжується більш вираженими інтоксикаційним, гіпертермічним і кардіоваскулярним синдромами.

Враховуючи, що з сучасних позицій патогенез змін розмірів тимуса розглядається як апоптоз кортизолчутливих лімфоцитів, переважно коркової зони, під дією глюкокортикостероїдів кори надниркових залоз у відповідь на стресовий вплив, актуальним є визначення стану наднирників.

Метою даної роботи було вивчення ультразвукової характеристики тимуса і надниркових залоз у дітей раннього віку на тлі ГОБ.

Нами була проведена ультрасонографія тимуса і надниркових залоз у 98 дітей раннього віку, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні №1 КУ «Сумська міська дитяча клінічна лікарня св. Зінаїди» в період за 2013 з приводу ГОБ.

В основну групу було відібрано 68 хворих від 1 року до 3 років. Групу контролю склали 32 практично здорових дитини, репрезентативних за віком і статтю.

У результаті скринінгового УЗД ТМ нами була виявлена у (48,87 $\pm$ 4,35)% хворих. При цьому в 76% пацієнтів гіперплазія тимуса була виявлена у дітей першого року життя.

При УЗД морфометричних показників тимуса в нашому дослідженні були використані традиційні параметри: ширина, довжина, передньо-задній розмір органу, з подальшим розрахунком об'єму і маси тимуса.

Встановлено, що у дітей основної групи було виявлено достовірне збільшення лінійних розмірів тимуса, і, як наслідок, маси залози, що значно перевищувало відповідні показники групи контролю ( $p < 0,001$ ).

При проведенні ультразвукового дослідження наднирників з лінійних параметрів ми визначали довжину і ширину залоз.

При УЗД наднирників у дітей контрольної групи було виявлено, що довжина залоз менше їх ширини, а довжина правого наднирника перевищує довжину лівого, що відповідає анатомічним особливостям будови органів.

Під час ехографії у дітей основної групи було виявлено, що довжина лівого наднирника перевищувала його ширину і була більше відповідного показника контрольної групи ( $p < 0,001$ ), тоді як довжина правого органу достовірно менша, ніж у здорових дітей.

Таким чином, виявлені нами збільшення маси тимуса і асиметрія надниркових залоз у дітей основної групи, ймовірно, пов'язані зі значним розширенням кори тимуса внаслідок проліферації та накопичення кортизолчутливих лімфоцитів. А впровадження в широку практику ультразвукового методу дослідження вилочкової залози дає можливість визначити відхилення в її розмірі більш безпечним і доступним методом.

*З.М. Третьякевич, А.М. Левчин*

### **Клініко-імунологічна ефективність лікувально-реабілітаційних заходів у дітей, які часто хворіють на ГРЗ**

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Під нашим спостереженням знаходилося 85 дітей віком від 1 до 6 років, які переносили ГРЗ 5–6 і більше разів на рік, тобто відносились до категорії часто хворіючих (ЧХД). Під час чергового епізоду ГРЗ у дітей виявлені імунні порушення, які характеризувалися помірною Т-лімфопенією ( $CD3^+ 43,74 \pm 0,45\%$ ,  $1,57 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ ), зниженням функціональної активності Т-клітин, істотним зменшенням числа Т-хелперів/індукторів ( $CD4$ ). Кількість Т-супресорів/цитотоксиків ( $CD8$ ) достовірно не змінювалася, що зумовлювало зменшення імунорегуляторного індексу  $CD4^+/CD8^+$ . Рівні сироваткових  $IgA$  і  $IgM$  були знижені (відповідно до  $1,09 \pm 0,07$  г/л,  $p < 0,05$  і  $0,97 \pm 0,02$  г/л,  $p < 0,001$ ). Концентрація циркулюючих імунних комплексів (ЦК) у сироватці крові ЧХД перевищувала вікову норму за середніми даними майже в 3 рази переважно за рахунок збільшення числа найбільш патогенних середньо- і дрібномолекулярних ЦК. Фагоцитарна активність нейтрофілів периферичної крові по відношенню до частинок латексу була достовірно пригнічена, до того ж показник фагоцитозу був знижений у середньому в 1,5 разу, а фагоцитарне число – в 1,8 разу. У 27 дітей із супутньою алергічною патологією в сироватці крові був підвищений рівень  $IgE$ , який перевищував норму більш ніж у 2,5 рази. Крім того, під час захворювання у ЧХД була виявлена активація ліпоперекисей-антиоксидантів. Це характеризувалося накопиченням у крові дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА), збільшенням активності каталази. Слід зазначити, що порушення імунітету і перекисного гомеостазу були взаємообумовлені. Про це свідчили прямі сильні кореляційні зв'язки між рівнями ДК, МДА і кількістю клітин із фенотипом  $CD4$ . Виявлені порушення носили стійкий характер, зберігалися протягом двох місяців і більше після традиційного лікування та сприяли розвитку наступних випадків ГРЗ. Для підвищення ефективності лікувально-реабілітаційних заходів 53 пацієнтам основної групи в комплексі традиційної терапії призначали фітобіотик умкалор по 10 крапель 3 рази на день впродовж 14 днів та імунокінд по 1 таблетці 3 рази на день впродовж чотирьох тижнів. Прийом імунокінду продовжували протягом 2–2,5 тижнів після одужання дитини. 32 дитини (група порівняння) отримували тільки традиційну терапію. Призначення вказаних препаратів сприяло суттєвому поліпшенню стану дітей основної групи: загальний термін їх перебування в стаціонарі був на  $3,5 \pm 0,51$  днів коротше, ніж у пацієнтів із групи співставлення. До того ж істотно поліпшилися деякі показники імунітету. Так, у дітей основної групи відмічено достовірне збільшення в крові кількості Т-лімфоцитів, нормалізацію їх функціональної активності та тенденцію до нормалізації числа  $CD4$ -клітин ( $p < 0,01$ ). Вміст  $CD8^+$ -клітин достовірно не змінювався, що зумовило тенденцію до нормалізації співвідношення  $CD4^+/CD8^+$  ( $p < 0,05$ ). У ЧХД основної групи відзначена нормалізація рівня сироваткового  $IgA$  і більш істотна, ніж у групі зіставлення ( $p < 0,01$ ), позитивна динаміка рівня ЦК із тенденцією до нормалізації їх молекулярного складу. Найбільш виражена позитивна динаміка у дітей основної групи відзначалася з боку показників ПОЛ та АОЗ. Це проявлялося нормалізацією рівнів МДА і ДК, а також тенденцією до нормалізації активності ферменту каталази.

Через 2–2,5 місяця після одужання дітей основної групи їм проводили курс реабілітаційних заходів із включенням умкалору (на 2 тижні) та імунонду (на 6 тижнів) за вказаною схемою. Діти групи співставлення отримували тільки загальнооздоровчі заходи. Подальше спостереження підтвердило ефективність запропонованого лікувально-реабілітаційного комплексу, що характеризувалося підвищенням показників здоров'я дітей основної групи, зниженням респіраторної захворюваності в 1,7 разу і стійкою позитивною динамікою показників імунітету, а також стійкою нормалізацією показників системи ПОЛ-АОЗ.

*О.В. Тяжка, З.В. Сельська*

### **Вплив вітаміну D на динаміку цитокінів алергічного запалення у дітей з алергічними захворюваннями**

НМУ ім. О. О. Богомольця

Відомо, що ІЛ-4 це цитокін, який найбільшою мірою бере участь у алергічному запаленні, ІЛ-10 є його синергістом. За результатами багаточисельних досліджень виявлено, що недостатній рівень вітаміну D в організмі людини призводить до розвитку алергічних захворювань. Тому для обґрунтування цих даних доцільним є вивчення патогенетичних механізмів розвитку алергічного запалення при застосуванні вітаміну D у дітей з алергічними захворюваннями.

За результатами наших досліджень встановлено, що в період застосування препарату вітаміну D3 дітям з алергічними захворюваннями (бронхіальна астма, атопічний дерматит та алергічний риніт) у різних дозах (2000 МО, 4000 МО, 5000 МО впродовж 2 місяців) та в різні періоди захворювання (загострення, ремісія) спостерігається зниження рівня цитокінів алергічного запалення у крові спостережуваних пацієнтів.

Таким чином, отримані нами дані показали, що вітамін D бере участь у процесах алергічного запалення. З огляду на це доцільно вважати, що холекальциферол має призначатись у період ремісії та загострення хвороби і ймовірно доза вітаміну D має підвищуватись у період загострення захворювання, оскільки потреба у цьому вітаміні в період загострення захворювання зростає.

О.Є. Чернишова

### Вплив внутрішньоклітинної персистоючої інфекції на перебіг бронхіальної астми у дітей

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Під нашим спостереженням знаходилися 328 дітей з бронхіальною астмою (БА): 256 дітей, у яких на тлі БА діагностувалися внутрішньоклітинні персистоючі інфекції (герпесвірусні інфекції та викликані *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumonia*), а також 72 дитини без інфекцій. Контрольну групу склали 50 практично здорових дітей.

При дослідженні у 256 дітей (78,05%) було виявлено наявність IgM та/або IgG до різних збудників — вірусу простого герпесу I–II типів, цитомегаловірусу, Епштейна–Барр-вірусу, *Chlamydophila pneumoniae* і *Mycoplasma pneumonia*. Антитіла до вірусу простого герпесу I–II типів виявлені у 80 (31,3%), цитомегаловірусу — у 124 (48,4%), Епштейна–Барр-вірусу — у 66 (25,8%), *Chlamydophila pneumoniae* — у 71 (66,8%) і *Mycoplasma pneumonia* — у 33 (12,9%) дітей. У 134 (52,3%) пацієнтів відзначалася поєднана інфікованість різними збудниками. Активний перебіг інфекційного процесу спостерігався у 164 (64,1%) дітей, латентний — у 92 (35,9%) дітей. При середньотяжкому перебігу персистоючої форми БА активний перебіг внутрішньоклітинних інфекцій спостерігався практично у половини пацієнтів (49,4%). При легкій і важкій — у чверті хворих, відповідно, у 27,4% і 23,2% випадків.

В.Р. Шагінян, Т.А. Сергєєва

### Профілактика перинатальних вірусних гепатитів у дітей

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»

Найбільш важкі ускладнення у вигляді хронічних гепатитів або первинного раку печінки виникають внаслідок перинатального інфікування вірусами гепатитів В або С (HBV або HCV). Так, ризик виникнення хронічного гепатиту В (ГВ) у дитини, народженої від інфікованої матері, може сягати 90%.

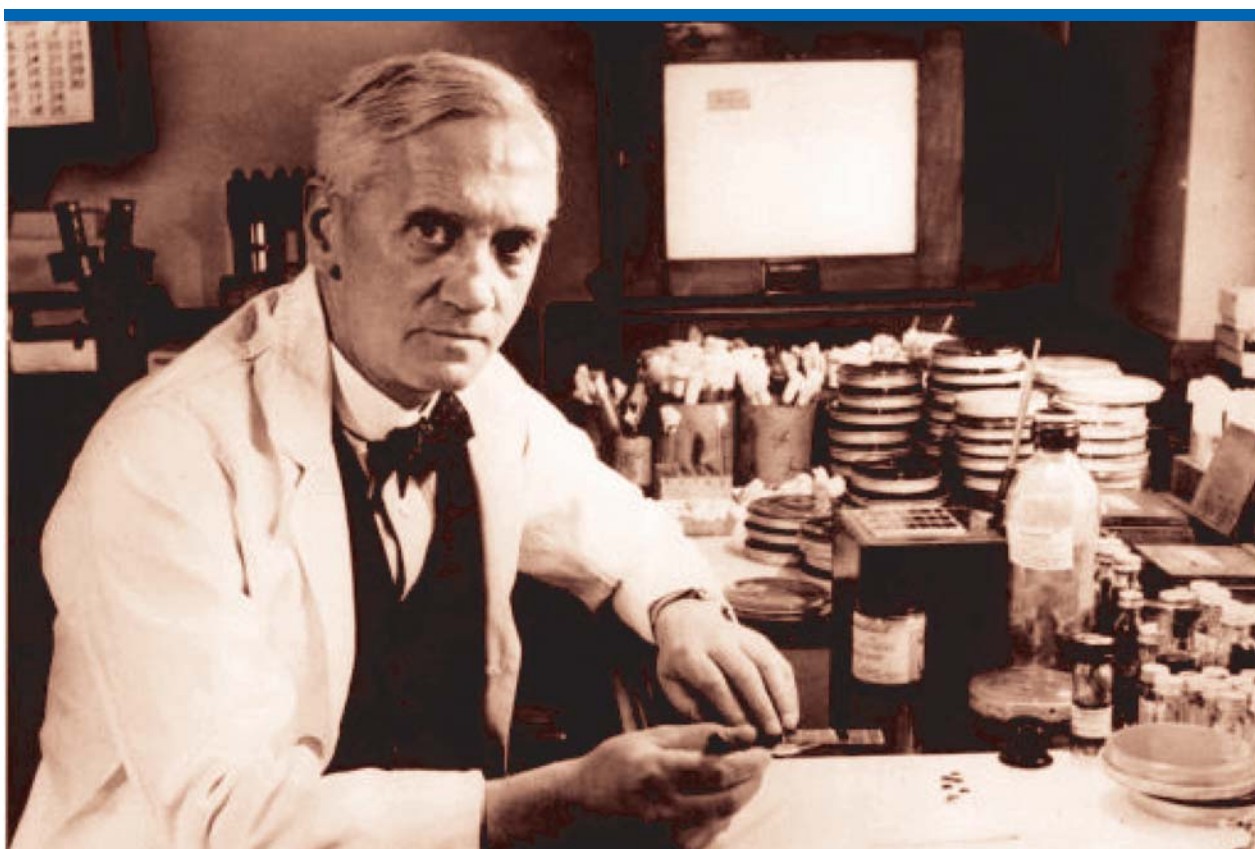
Ефективне попередження розвитку хронічних уражень печінки у дітей може бути досягнуте шляхом реалізації програм профілактики перинатальних гепатитів. Основні профілактичні заходи здійснюються у наступних напрямках:

- виявлення осіб, інфікованих HBV або HCV серед жінок, які планують вагітність, та вагітних; встановлення ймовірного ризику інфікування дитини на підставі результатів обстежень;
- профілактика інфікування дитини під час пологів та грудного годування (залежно від ризику інфікування);
- проведення специфічної профілактики ГВ у новонароджених. Схема вакцинації залежить від інфекційного статусу матері;
- диспансерний нагляд за немовлятами з групи ризику щодо перинатального інфікування впродовж не менш 18 місяців з проведенням відповідного лабораторного обстеження;
- призначення за необхідності залежно від результатів обстежень своєчасної обґрунтованої терапії.

Алгоритми лабораторного обстеження вагітних та дітей з групи ризику щодо перинатального інфікування з використанням найбільш значущих маркерів HBV- і HCV-інфекції, інтерпретація результатів тестування та встановлення оціночного ризику перинатального інфікування дитини були розроблені в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України». На даний час існує необхідність створення національних протоколів профілактики перинатальних вірусних гепатитів спільно з лікарями акушерами-гінекологами, педіатрами, інфекціоністами.

## Антибиотики: не детское лекарство?

Об их существовании медицина знает с 1896 года. Именно тогда итальянский врач Бартоломео Гозио (1863–1944) выделил из жидкости, содержащей культуру грибка рода *Penicillium*, кристаллическое соединение — микофеноловую кислоту, способную подавлять рост бактерий сибирской язвы. В конце XIX века противомикробное действие зеленой плесени *Penicillium* также описал профессор Вячеслав Авксентьевич Манассеин (1841–1901), а один из основоположников российской дерматологии Алексей Герасимович Полотебнов (1838–1907) применял зеленую плесень для лечения гнойных ран и сифилитических язв. Кроме того, ученым было известно, что индейцы майя использовали зеленую плесень для лечения ран. При гнойных заболеваниях рекомендовал плесень и выдающийся арабский врач Абу Али Ибн Сина, больше известный как Авиценна.



Сер Александр Флеминг (1881–1955)

Открытие Бартоломео Гозио не получило широкого распространения. Официально открывателем пенициллина считается британский бактериолог сэр Александр Флеминг. В 1928 году в своей лаборатории он обнаружил, что на агаре в одной из чашек Петри с бактериями *Staphylococcus aureus* выросла колония плесневых грибов. Колонии бактерий вокруг плесневых грибов стали прозрачными из-за разрушения клеток. Флемингу удалось выделить активное вещество, разрушающее бактериальные клетки — это и был пенициллин. Посвященная открытию работа была опубликована в 1929 году. В 1945-м, получая

Нобелевскую премию вместе с Говардом Флори и Эрнстом Борисом Чейном, которые сумели разработать методы очистки пенициллина, Флеминг сказал: «Мне говорят, что я изобрел пенициллин. Нет, я только обратил внимание на него людей и дал ему название». Раньше никому не удавалось привлечь к препарату достаточно внимания.

Термин «антибиотик» в 1942 году предложил Зельман Абрахам Ваксман, родившийся в 1888 году в 15-ти км от Винницы, в Новой Прилуке. Впрочем, миру он известен как американский микробиолог и биохимик (умер в США в 1973 году). Он принимал непосредственное участие в открытии стрепто-





**Зельман Абрахам Ваксман (1888–1973)**

мицина, первого антибиотика, эффективного в лечении туберкулеза, за что был награжден Нобелевской премией. Стрептомицин был четвертым из всех открытых антибиотиков. Вторым антибиотиком после пенициллина стал сульфадимидин, третьим был открыт сульфамеразин.

Пенициллин — первый антибиотик — начали широко применять во время Второй мировой войны. Благодаря ему были спасены тысячи раненых. Успех пенициллина открыл в медицине эру антибиотиков. Был период, когда считалось, что человечество на пороге выдающегося шага, который позволит бороться с самыми грозными болезнями, уносящими множество жизней. На антибиотики возложили слишком большие ожидания, применяя их даже в тех случаях, когда в этом не было необходимости, переоценив возможности этих препаратов. Вскоре появилась информация об устойчивости микроорганизмов к воздействию антибиотиков, а также расширились знания о побочных эффектах этих препаратов.

Именно вероятность развития побочных эффектов вызывает опасения у большинства родителей в случае, если педиатр назначил антибактериальный препарат. В действительности антибиотик может быть эффективен в том случае, если заболевание вызвано теми бактериями, развитие которых подавляет препарат.

Бесполезно также применять антибиотики при вирусных инфекциях. Так как 93–95% всех простудных заболеваний вызывают вирусы, в том числе у детей, легко понять масштабы ошибочных, точнее, бесполезных назначений антибиотиков при простудах. Опасность необоснованного применения антибиотиков не в побочных эффектах (хотя они, конечно, тоже неприятны), а в том, что частый прием антибиотиков создает условия для формирования устойчивой бактериальной флоры. Резистентность к антибиотикам вырабатывают стафилококки, пневмококки, гемофильная палочка и многие другие бактерии, способные вызывать серьезные заболевания. Устойчивая флора также может передаваться от близких людей друг другу. Например, взрослые, часто прибегающие к помощи антибиотиков, могут передать резистентную флору своим детям. В России пневмококк как основной патоген, вызывающий респираторные заболевания, в 10% случаев оказывается устойчивым к антибиотикам. Во Франции еще недавно этот показатель составлял 40%.

**В 2014 году** Всемирная организация здравоохранения обратилась ко всем с рекомендацией использовать антибиотики только по назначению врача и в строгом соответствии с предписанным режимом. Эксперты встревожены тем, что сегодня антибиотики теряют свою эффективность. Во многих случаях это происходит из-за неоправданно частого применения этих лекарств. В докладе ВОЗ под названием «Устойчивость к противомикробным препаратам: глобальный доклад по эпиднадзору» обращается особое внимание на устойчивость к антибиотикам бактерий, вызывающих сепсис, диарею, пневмонию, инфекции мочевыводящих путей и гонорею. В частности, в странах Европы наблюдается устойчивость к цефалоспорином третьего поколения и к метициллину. Эксперты ВОЗ также обращают внимание на то, что **за последние 25 лет** не было открыто ни одного нового класса антибиотиков.



від **45** кг<sup>1</sup>



від **15** кг<sup>2</sup>



від **5 до 15** кг<sup>3</sup>



Регістраційне посвідчення №033/Н-№-UA/7234/02/01 від 21.07.2010 р., до 21.07.2015 р.;  
№-UA/7234/03/01 від 14.12.2012 р., до 14.12.2017 р.; №-UA/7234/03/01 від 31.08.2012 р., до 31.08.2017 р.

# АЗИМЕД®

## Інфекції долає просто, незалежно від зросту

► Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу<sup>4</sup>

► Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Азимед® 500 мг №3 від 45 кг

<sup>2</sup> Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл дітям від 15 кг

<sup>3</sup> Азимед® 100 мг/5 мл 20 мл дітям від 5 кг до 15 кг

**Склад.** Діюча речовина: azithromycin; 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, у перерахуванні на азитроміцин, 500 мг.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТС J01F A10.

**Показання.** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- Інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- Інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- Інфекції шкіри та м'яких тканин: хронічна мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіа, імпетиго, вторинні підерматози;
- Інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений уретрит/цервіцит;
- Інфекції шлунка та дванадцятипалої кишки, спричинені *Helicobacter pylori*, у складі комплексної терапії.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків; азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними рибіци; дана лікарська форма не призначена для лікування дітей з масою тіла до 45 кг.

**Побічні реакції.** Свербязь, висипання на шкірі; нудота, діарея; головний біль (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування препарату).

Інформація згідно інструкції препарату Азимед (таб.).

<sup>4</sup> Оцінка біоеквівалентності Азимед — біобіодоступність, доказана І. А. Звеницьким, д. мед. н., професором; Н. П. Вакуляк, к. мед. н., дитячи; В. В. Либина, к. біол. н.; І. Н. Орлова, І. В. Кудрис, Ю. Г. Куванікова, Національний фармацевтичний університет, Харків; ГП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины», Корпорація «Артеріум», Київ, №1 (167) / 2013, «Ліки України».

<sup>5</sup> Інформація наведена згідно інструкції для застосування препарату Азимед® (повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування).

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саважанського, 139)  
<sup>1</sup> Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin  
ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ

**Склад.** Діюча речовина: азитроміцин.

1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;  
2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містять азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг. Допоміжні речовини: сахароза, натрію фосфат, гідроксипропілцелюлоза, каїтанова камедь, кремнію діоксид колоїдний безводний, ароматизатор вишня, ароматизатор банан, ароматизатор ваніль.

**Лікарська форма.** Порошок для оральної суспензії.  
**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТС J01F A10.

**Показання.** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіа, імпетиго, вторинні підерматози.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід застосовувати одночасно з похідними рибіци.

**Побічні реакції.** Рідко з боку крові та лімфатичної системи, психіки, нервової системи органів слуху, серцево-судинної системи, шкіри, системні порушення. Часто з боку травного тракту — нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі.

Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії:

- Для отримання 25 мл однорідної суспензії необхідно додати 11 мл дистильованої води у флакон з 400 мг азитроміцину.
- Застосовують дітям з масою тіла більше 5 кг до 15 кг.
- Для отримання 35 мл однорідної суспензії необхідно додати 14,5 мл дистильованої води у флакон з 1200 мг азитроміцину.
- Застосовують дітям з масою тіла більше 15 кг.

Інформацію подано відповідно до інструкції препарату Азимед порошок для оральної суспензії.

Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей  
 ARTERIUM



# АКВАМАРИС®

Сенс

Унікальний<sup>1</sup> захисний бар'єр на шляху алергенів  
Ектоїн® гідрокомплекс та морська сіль



Аква Марис® Сенс

- 🌊 полегшує симптоми алергії
- 🌊 перешкоджає контакту алергенів зі слизовою оболонкою носа
- 🌊 має протизапальні та регенеруючі властивості



«Ядран - Галенська Лабораторія д. д.», Хорватія. Представництво в Україні: Київ, вул. Інститутська, 28, блок Е. Тел. (044) 377-54-16. [www.aquamaris.com.ua](http://www.aquamaris.com.ua)  
Спрей назальний Аква Марис® Сенс Р.С. ВМП №12759/2013. Застосовується: при алергічному риніті; для захисту носового епітелію в період підвищеного впливу пилку, домашнього пилу або інших часток, які знаходяться у повітрі. Особливості застосування: не застосовувати при підвищеній чутливості до компонентів засобу. З приводу більш детальної інформації щодо препарату спреї назальний Аква Марис® Сенс дивіться інструкцію для застосування. Медичний виріб. Не є лікарським засобом. Інформація призначена для використання в професійній діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

<sup>1</sup>За даними компанії СМД