

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

ISSN 1992-5913

научно-практический журнал

6(46)2012

Подписной индекс 09850

Вниманию врачей!
Новый унифицированный клинический протокол
медицинской помощи детям с ЮА.
Читайте на стр. 10



Надійний оберіг печінки!

УкрЛів® — сучасний гепатопротектор комплексної дії

- Холеретична дія
- Цитопротекторна дія

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

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.
 УКРЕВ® РП. МОЗ України № UA/11750/02/01 від 11.10.11. Склад. Діюча речовина: урсодезоксихолева кислота; 5 мл суспензії містить урсодезоксихолевої кислоти 250 мг; суспензії орально. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів. Засоби, що застосовують у разі біліарної патології. Показання. Симптоматичне лікування первинного білірного широзу (ПБШ) на основі відсутності дезкомпенсованого широзу печінки. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу. Побічні реакції. Порушення з боку шлунково-кишкового тракту, порушення з боку печінки та жовчного міхура, реакції гіперчутливості. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.



Віброцил

НИЖНЯ ДІЯ:
 Зберігає природні захисні функції миготливого епітелію слизової оболонки носа:
 • не порушує кровообіг
 • не викликає гіперемію
 • безпечний за рівнем рН і осмослярності

ПОТРИЙНИЙ ЕФЕКТ:
 • судинозвужувальний
 • протинабряковий
 • проти-алергійний

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

Ніжне звільнення від нежитю!

NOVARTIS

* Для використання в аптеці. Рішенням Національного комітету з питань захисту прав споживачів та охорони здоров'я України від 18.01.2011 № 18.01.2011. Зареєстровано в Україні. Віброцил (ураклідин) для дітей віком до 6 років. Краплі назальні, 0,1 мг/мл. № 100 (1000000000) від 18.01.2011. Віброцил (ураклідин) для дітей віком до 6 років. Спрей назальний, 0,1 мг/мл. № 100 (1000000000) від 18.01.2011. Діючі речовини: феніледрин, деклестаміну мезилат. Виробник усіх препаратів — «Новаartis Консумед Хелс С.А.», Швейцарія.

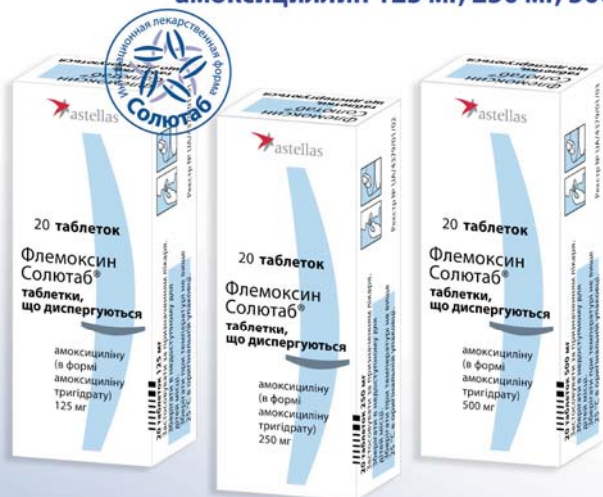
СИМПТОМ ВІД НЕЖИТУ МОЖЕ БУТИ ПІДКРИТИМ ДІЯВНОЮ ДІЮЮЧОЮ РЕЧОВИНОЮ



ПЕРВЫЙ ШАГ
К НОВЫМ
ПОБЕДАМ

ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ®

амоксциллин 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг



- Препарат выбора при неосложненных инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов у детей¹
- Обладает высокой активностью в отношении ключевых возбудителей респираторных инфекций (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*)^{2, 3, 4}
- Обеспечивает самую высокую биодоступность среди твердых лекарственных форм амоксициллина (93%), сопоставимую с инъекциями⁵
- Благодаря низкой «остаточной» концентрации, в 4 раза меньше, чем амоксициллин в капсулах, воздействует на нормальную микрофлору кишечника⁵
- Разрешен к применению с первых дней жизни

Регистрационное свидетельство № UA4379/01/01, № UA4379/01/02, № UA4379/01/03, № UA4379/01/04

Инструкция для медицинского применения препарата Флемоксин Солютаб® (Flemoxin Solutab®)

Состав: действующее вещество: амоксициллин; амоксициллин; 1 таблетка содержит амоксициллина (в форме амоксициллина тригидрата) 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг; вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, целлюлоза дисперсная, кросповидон, ванилин, ароматизатор мандариновый, ароматизатор лимонный, сахарин, маннин стевард. **Лекарственная форма.** Таблетки диспергируемые. **Противомикробные средства для системного применения.** Бета-лактамы антибиотиков. Пенициллины широкого спектра действия. Амоксициллин. Код АТС J01CA04. **Клинические характеристики.** **Показания.** Инфекции, вызванные чувствительными к лекарственному средству микроорганизмами: органов дыхания; органов мочеполовой системы; органов желудочно-кишечного тракта; кожи и мягких тканей. **Противопоказания.** Инфекционный менингит и лейкомоные реакции лимфатического типа; повышенная чувствительность к амоксициллину и другим бета-лактамам антибиотикам, лекарственным средствам пенициллинового и цефалоспоринового ряда, а также к вспомогательным веществам препарата. **Способ применения и дозы.** Способ применения. Препарат назначают независимо от приема пищи (до еды, во время еды, после еды). Таблетку можно проглотить целиком, разделить на части или разжевать, запив стаканом воды; можно также растворить в воде (в 20 мл – ¼ стакана) с образованием сладковатой суспензии, имеющей приятный лимонно-мандариновый вкус. **Дозирование.** В случае инфекционно-воспалительных заболеваний легкой и средней степени тяжести рекомендуется принимать: взрослым и детям старше 10 лет: перорально 500-750 мг 2 раза в сутки или 500 мг 3 раза в сутки; детям 3-10 лет назначают в дозе 250 мг 3 раза в сутки; детям 1-3 лет – 250 мг 2 раза в сутки или 125 мг 3 раза в сутки. Обычно суточная доза препарата для детей составляет 30 мг/кг массы тела, распределенная на 2-3 приема. **Побочные реакции.** Частые (>1% <10%). Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, зуд в области ануса. Со стороны кожи и подкожной клетчатки: кожные высыпания. Нечастые (>0,1% <1%). Со стороны пищеварительного тракта: рвота. Со стороны кожи и подкожной клетчатки: крапивница и зуд. Со стороны почек и мочевыделительной системы: развитие интерстициального нефрита. Редкие (>0,01% <0,1%). Со стороны пищеварительного тракта: псевдомембранозные колиты, геморрагические колиты. Со стороны системы крови и лимфатической системы: гемолитическая анемия, тромбоцитопения. **Полный перечень, противопоказаний, предупреждений и свойств смотри в инструкции для медицинского применения.** **Фармацевтические характеристики.** **Основные физико-химические свойства:** таблетки белого или почти белого цвета (при хранении возможен светло-желтый оттенок), пролонгированной формы с гравировкой «231» для Флемоксина Солютаб® 125 мг, «232» – для Флемоксина Солютаб® 250 мг, «234» – для Флемоксина Солютаб® 500 мг, «236» – для Флемоксина Солютаб® 1000 мг, значком ▲, на одной стороне и чертой на другой стороне. **Срок годности.** 5 лет. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте. **Упаковка.** По 5 таблеток в блистере, по 4 блистера в картонной пачке. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды. **Местонахождение.** Представительство в Украине: 04050, г. Киев, ул. Пимоненко, 13, корпус 7-В, оф. 41. **Дата последнего пересмотра.** 06.05.2010.

1. Баранов А.А. и соавт. КМАХ 2007; 9; 199-210.

2. Козлов Р.С. и соавт. КМАХ 2006; 8; 33-47.

3. Козлов Р.С. и соавт. КМАХ 2005; 7; 154-166.

4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Странчунского Л.С. и соавт., Смоленск, МАКМАХ, 2007.

5. Богомилский М.Р. и соавт., Врачущий врач, 2000; 1; 4-8.

P-254-UA-FLE-002-12

ЛІПОФЕРОН®

Єдиний в Україні ліпосомальний
інтерферон альфа-2b
для перорального застосування¹

Комфортна альтернатива
ін'єкційним формам
та ректальним супозиторіям



Показання для застосування²:

- комплексна терапія уrogenітальної хламідійної інфекції у дорослих;
- профілактика і лікування грипу, гострих респіраторних захворювань у дорослих і дітей.

Побічна дія²

Враховуючи, що активною речовиною є рекомбінантний інтерферон альфа-2b при парентеральному введенні викликає грипозоподібні побічні явища.

З приводу більш детальної інформації щодо препарату Ліпоферон® дивіться інструкцію для медичного застосування.

1. Дані Незалежної маркетингової агенції ТОВ «СМД» від 05.09.12

2. Інструкція для медичного застосування препарату Ліпоферон®
Наказ МОЗ України № 133 від 24.02.2012

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМ. П.Л. ШУПИКА
УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ 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.
Главный научный консультант Антипкин Ю.Г.
Зам. главного редактора Марушко Т.В., Волосовец А.П.
Научный редактор Омельченко Л.И.
Директор проекта Бахтиярова Д.О.
Ответственный редактор Космин Д.Е.
Верстка и дизайн Щербатых В.С.
Председатель редакционной коллегии Моиссенко Р.А.

Абатуров А.Е.	Горбатюк О.М.	Квашнина Л.В.	Няньковский С.Л.	Траверсе Г.М.
Багдасарова И.В.	Горленко Л. М.	Клименко Т.М.	Овчаренко Л.С.	Тяжкая А.В.
Багмат Л.Ф.	Губертус фон Фосс (Германия)	Климнюк Г.И.	Орлов Ю.А.	Уманец Т.Р.
Безруков Л.А.	Денисова М.Ф.	Козьрин И. П.	Охотникова Е.Н.	Чернышова Л.И.
Бекетова Г.В.	Деревянко Л.А.	Коржинский Ю.С.	Пагава К.И. (Грузия)	Шадрин О.Г.
Белебезьев Г.И.	Донская С.Б.	Коровина Н.А. (Россия)	Пархоменко Л.К.	Шамсиев Ф.С. (Узбекистан)
Белогорцева О.И.	Дука Е.Д.	Косаковский А.Л.	Прохоров Е.В.	Шейман Б.С.
Беш Л.В.	Емец И.Н.	Крамарев С.А.	Рыков С.А.	Шишко Г.А. (Беларусь)
Богадельников И.В.	Ершова И.Б.	Левицкий А.Ф.	Сеймивский Д.А.	Шунько Е.Е.
Буряк В.Н.	Зелинская Н.Б.	Мартынюк В.Ю.	Сенаторова А.С.	Юрцева А.П.
Георгианц М.А.	Иванов Д.Д.	Марцинковский И.А.	Смиян А. И.	Юлиш Е.И.
Гойда Н.Г.	Каладзе Н.Н.	Марушко Ю.В.	Сокур П.П.	
Гончар А.А.	Калюжная Л.Д.	Нагорная Н.В.	Токарчук Н.И.	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель редакционного совета Слабкий Г.А.

Аряев Н.Л.	Гордиенко С.М.	Загородний В.В.	Осташко С.И.
Бешко В.Г.	Горovenko Н.Г.	Залеская В.В.	Подольский В.В.
Бережнов С.П.	Гнатейко О.З.	Козьякин В.И.	Проданчук Н.Г.
Венцковский Б.М.	Дудина Е.А.	Корнев Н.М.	Семиноженко В.П.
Голубчиков М.В.	Дыкан И.Н.	Майданик В.Г.	Смиян И.С.
			Янковский Д.С.

ЗАСНОВНИКИ ТА ВИДАВЦІ

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

ВИДАВНИЦТВО «ЕКСПЕРТ»

Видається при науковій підтримці Інститута педіатрії, акушерства та гінекології АМН України
Рекомендовано вченою радою Українського інституту стратегічних досліджень МОЗ України Протокол № 7 від 22.10.2012 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@d-line.org.ua; expert@nbi.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 29.10.2012 р.

Формат 60×90/8. Папір офсетний. Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13, 95.
Загальний наклад 10 000 прим.

Видруковано з готових фотоформ у друкарні «Аврора-принт»,
М. Київ, вул. Причальна, 5, тел. (044) 550-52-44
Передплатити «Сучасну педіатрію» можна в будь-якому поштовому відділенні.

Переплатний індекс 09850

Усі статті рецензовані. Цілковите або часткове розмножування 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, 2012

© Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України, 2012

© Бахтиярова Д.О., 2012

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

Внимание! Подписаться на журнал «Современная педиатрия»

Вы можете во всех отделениях связи Украины

Подписной индекс 09850

Гербіон® 2 ВИДИ КАШЛЮ РІШЕННЯ



НОВИНКА

ЗАСПОКОЇТЬ СУХИЙ КАШЕЛЬ

Сироп Гербіон Подорожник:

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

ПОЛЕГШИТЬ ВІДХАРКУВАННЯ

Новий сироп Гербіон Плющ:

- екстракт листя плюща

Сироп Гербіон Первоцвіт:

- водний екстракт кореня первоцвіту
- водний екстракт чебрецю
- левоментол



Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем та обов'язково ознайомтеся з інструкцією на лікарський засіб. РП МОЗ України №UA/3751/01/01 від 07.10.2010 р.; РП МОЗ України №UA/9748/01/01 від 29.10.2010 р.; РП МОЗ України №UA/12176/01/01 від 11.05.2012 р.

* Гербіон сироп Плюща

ТОВ «КРКА УКРАЇНА»

01015, м. Київ, а/с 42

вул. Старонаводницька, 13, оф. 127, ПС 42

тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67

e-mail: Info.ua@krka.biz

www.krka.ua

 KRKA

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

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

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

6(46)/2012

СОДЕРЖАНИЕ

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО	9
ОРГАНИЗАЦИЯ ДЕТСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	
НАКАЗ № 832 ПРО ЗАТВЕРДЖЕННЯ	
УНІФІКОВАНОГО КЛІНІЧНОГО ПРОТОКОЛУ	
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ, ХВОРИМ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ АРТРИТ	10
ДИСПАНСЕРНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ТРИВАЛИЙ	
ДОГЛЯД ЗА ДІТЬМИ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ	
НА РІВНІ ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНИТАРНОЇ ДОПОМОГИ	
<i>Н.В. Котова</i>	28
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА	
КАШЛЮК НЕМОВЛЯТ: МОЖЛИВІ ШЛЯХИ ПОПЕРЕДЖЕННЯ	
<i>Ф.І. Лапій</i>	35
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ	
ПРИМЕНЕНИЕ ДЖОЗАМИЦИНА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	
<i>В.Г. Майданник</i>	39
ГОЛОВНИ ПИТАННЯ ІМУНОПРОФИЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ	
І СОМАТИЧНИХ ХВОРОБ: НАЦІОНАЛЬНИЙ ЦИКЛ СЕМІНАРІВ	
З АКЦЕНТОМ НА ЛІКУВАННЯ Й ПРОФІЛАКТИКУ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ	45
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ	
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА	
<i>И.В. Леонтьева</i>	48
ВІТЧИЗНЯНІ АДАПТОВАНІ МОЛОЧНІ СУМІШІ	
У ВИГОДОВУВАННІ ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ	
<i>В.В. Бережний, В.Г. Козачук</i>	55
К ВОПРОСУ РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ	
ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ	
<i>Л.В. Квашнина, И.Н. Матвиенко, В.П. Родионов</i>	59
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ	
ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО СОСТАВА	
МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫХ ПРОБИОТИКОВ	
<i>Д.С. Янковский, В.Н. Заец, В.А. Зварич, В.О. Китап, Г.С. Дымент</i>	65
ЙОДНА ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ВАГІТНИХ, МАТЕРІВ-ГОДУВАЛЬНИЦЬ	
ТА ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ НА СХОДІ УКРАЇНИ	
<i>Н.А. Белих, М.Є. Маменко, Г.О. Шлеєнкова, Л.Й. Корнієнко</i>	69
ПРОБИОТИКИ: РОЗДУМИ З ПОЗИЦІЙ ЇХ ЯКОСТІ, ЕФЕКТИВНОСТІ,	
АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ Й БЕЗПЕКИ	
<i>В.С. Копча</i>	73
ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА МАНИФЕСТАЦИИ ВУИ У ДЕТЕЙ	
<i>Е.И. Абилова</i>	78
НЕРВОВО-ПСИХІЧНИЙ РОЗВИТОК ДІТЕЙ 5–6 РОКІВ,	
ЯКІ МЕШКАЮТЬ В м. ЛУГАНСЬК	
<i>І.Б. Єршова, В.А. Рещіков, Л.М. Осичнюк</i>	84
БОЛЬОВІ ПОЛІНЕВРОПАТІЇ.	
ПЕРСПЕКТИВИ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	
<i>А.А. Невірковець</i>	87
НЕОНАТОЛОГИЯ	
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛИЕВОЙ	
КИСЛОТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ХОЛЕСТАЗОМ	
<i>Т.М. Клименко, О.Ю. Карапетян, О.С. Каратай, О.П. Мельничук</i>	90
РОЛЬ МІЖГЕННОЇ ВЗАЄМОДІЇ У РОЗВИТКУ	
КРИТИЧНИХ СТАНІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ	
<i>Н.Г. Горovenko, С.П. Кир'яченко, З.І. Россоха</i>	93
СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ	
НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ	
З ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ УШКОДЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ	
<i>Т.К. Знаменська, Л.Г. Кирилова, В.Б. Швейкіна</i>	98
ИММУНОЛОГИЯ	
ВИЗНАЧЕННЯ ЦИТОКІНІВ ІL-10, ІFN-γ ТА TNF-R1 В ОЦІНЦІ	
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ	
<i>Л.І. Чернишова, Ю.С. Степановський, Б.В. Донської, В.П. Чернишов</i>	103



ІНСПІРОН®

Склад:

діюча речовина:

- 1) 1 таблетка містить фенспіриду гідрохлориду, у перерахуванні на 100% речовину, 80 мг;
- 2) 5 мл сиропу містять фенспіриду гідрохлориду 10 мг;

Лікарська форма. 1) Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
2) Сироп.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на респіраторну систему. Код АТС R03D X03.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування гострих і хронічних запальних процесів ЛОР-органів і дихальних шляхів, хронічні обструктивні захворювання легень, в складі комплексної терапії бронхіальної астми.
- Сезонний та цілорічний алергічний риніт та інші прояви алергії з боку респіраторної системи та ЛОР-органів.
- Респіраторні прояви кору, грипу.
- Симптоматичне лікування коклюшу.

Противоказання.

Підвищена чутливість до фенспіриду або будь-якого з компонентів препарату.

Побічні реакції.

Рідко з боку серцево-судинної системи, нервової системи і з боку шкіри та підшкірної клітковини, з боку шлунково-кишкового тракту, астенія, втомлюваність.

Фармакологічні властивості.

Інспірон® проявляє антибронхоконстрикторні та протизапальні властивості, зумовлені взаємодією декількох взаємопов'язаних механізмів:

- блокує H1-гістамінові рецептори і чинить спазмолітичну дію на гладку мускулатуру бронхів;
- чинить протизапальну дію;
- інгібує α1-адренорецептори, які стимулюють секрецію в'язкого слизу.

Дітям препарат застосовують тільки у вигляді сиропу.



Інспірон® – перший генеричний фенспірид в Україні

- цілеспрямована комплексна протизапальна дія по відношенню до дихальних шляхів¹
- дозволене застосування у дітей з перших днів життя²

¹ на підставі інструкції з використання.

² дітям у віці від народження до 14 років рекомендовано використання тільки форми сиропу.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ВАТ «Київмедпрепарат» і АТБТ «Галичфарм».

Інформація виключно для лікарів та фармацевтів.



Додаткова інформація по продукту

0 800 307 000*

* дзвінки зі стаціонарних телефонів у межах України безкоштовні

Ближче до людей



АЛЛЕРГОЛОГИЯ МАРКЕРІВ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ДІТЕЙ ЗАПОРІЗЬКОГО РЕГІОНУ <i>Т.Є. Шумна</i>	109
РАЦІОНАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЇ НА ЇЖУ У ДІТЕЙ <i>С.М. Недельська, О.П. Пахольчук, Т.Г. Бессікало</i>	113
ЗАБОЛЕВАННЯ ЛОР-ОРГАНОВ	
АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ЗАБОЛЕВАНЬ, ВІЗВАНІХ БЕТА-ГЕМОЛІТИЧЕСКИМ СТРЕПТОКОККОМ ГРУППИ А, У ДІТЕЙ <i>Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел</i>	116
ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ СПРЕЮ ОКСИМЕТАЗОЛІНУ У ТЕРАПІЇ ГОСТРИХ РИНИТІВ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ <i>Ю.В. Марушко</i>	120
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ	
ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ РЕКОМБІНАНТНОГО ІНТЕРФЕРОНУ АЛЬФА-2В <i>С.О. Крамарьов, О.В. Виговська</i>	125
ВКЛАД ГЕНІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ У ФОРМУВАННЯ ФЕНОТИПОВИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ПРИКАРПАТТЯ <i>Л.Я. Литвинець, О.Б. Синовська, О.З. Гнатейко</i>	130
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИЗОТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА НАТРИЯ ХЛОРИДА С ПРОПОЛИСОМ ДЛЯ ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ <i>Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко, И.И. Редько, Н.В. Жихарева, И.В. Самохин</i>	134
КАРДИОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ	
ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ СРП ВИСОКОЇ ЧУТЛИВОСТІ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ <i>І.В. Романкевич</i>	138
АРИТМОГЕННА ДИСПЛАЗІЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ <i>Е.В. Пшеничная, Д.С. Хапченкова</i>	143
К ВОПРОСУ ОБ ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА <i>Л.Н. Боярская, Ю.В. Котлова, Л.В. Кравец, С.В. Поталенко</i>	149
ВМІСТ ЕНДОТЕЛІНУ-1, ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ b1 У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ, ТА ЇХ РОЛЬ У ПРОЦЕСАХ РЕМОДУЛЮВАННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА <i>О.Є. Пашкова, Г.О. Леженко</i>	152
МАЛА ХОРЕЯ У ДІТЕЙ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ <i>О.Р. Боярчук</i>	155
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ	
КЛІНІКО-ЕНДОСКОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНИХ ГАСТРИТІВ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИМИ ВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ У ДІТЕЙ <i>О.Є. Абатуров, Н.Й. Леоненко</i>	159
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИБЕРОГАСТА У ДЕТЕЙ С СИНТРОПНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА <i>О.Г. Шадрин, Е.М. Платонова, Т.А. Гарынычева</i>	161
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ВІКУ <i>Г.І. Мантак, І.В. Сторожук, І.І. Андрікевич, І.П. Довгошиєнко, Л.О. Ющенко, Т.О. Сауленко, Г.Г. Однорогова</i>	166
ДЕТСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ	
ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСЕ МЕРОПРИЯТИЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА <i>Л.С. Кривенко, А.С. Огурцов</i>	169
АНАЛІЗ ПОКАЗАНЬ ДО ЗАГАЛЬНОГО ЗНЕБОЛЮВАННЯ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ САНАЦІЇ У ДІТЕЙ <i>Г.М. Солонько</i>	171
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ	
ДІАГНОЗ ДО: ВОЗМОЖНОСТІ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ	175
НЕКРОЛОГИ	
ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА Г.І. БЕЛЕБЕЗЬЄВА	177
ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА ЮРИЯ ВЛАДИМИРОВИЧА БЕЛОУСОВА	178
ПАМ'ЯТІ ВЧИТЕЛЯ ПРИХОДЬКО ВАЛЕНТИНИ СЕМЕНІВНИ	180

Нова генерація сумішей NAN[®] – з народження забезпечує клінічно доведений захист

Клінічно доведено, що грудне молоко є природним джерелом живих біфідо- та лактобактерій*. Саме тому фахівцями науково-дослідницького центру Nestlé були створені суміші нової генерації, які містять пробіотики та сприяють захисту малюка з народження.



ПРОБІОТИКИ В_L ** – сприяють становленню імунної системи дитини, колонізації кишечника здоровою мікрофлорою й зміцненню захисного бар'єру слизової кишечника

БІЛОК ОПТИПРО – сприяє гармонійному фізичному розвитку дитини, за складом максимально наблизений до грудного молока:

- високий вміст α -лактальбуміну
- кількість білка 12 г/л
- 70% сироваткових білків

ДПНЖК DHA/ARA*** – сприяють оптимальному розвитку нервової тканини та клітин сітківки ока, модуляції імунної відповіді й розвитку пізнавальних функцій дитини

DENTA PRO **** – сприяють захисту від карієсу, що доведено клінічними дослідженнями

* за даними Міжнародного Конгресу ESPGHAN (Європейського об'єднання педіатрів, гастроентерологів, гематологів та нутриціологів) у Барселоні, 2007

** B.lactis – біфідобактерія, якій присвоєно статус GRAS (абсолютно безпечна), з доведеною ефективністю на зміцнення імунітету

*** Довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти - докозагексаєнова та арахідонова

**** B.longum, L.rhamnosus у сумішах NAN2, NAN3, NAN4. Ahola A. J., Yli-Knuutila H., Suomalainen T., Poussa T., Ahlstrom A., Meurman J. H., Korpela R. Short-term consumption of probiotic containing cheese. Arch. Oral Biol., 2002.

Nose L., Hatakka K., Savilahti E., Saxelin M., Punko A., Poussa T., Korpela R., Meurman J. H. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, Lactobacillus rhamnosus GG, in milk on dental caries and caries risk in children. Caries Res. 2001; 35: 412-20.

ВАЖЛИВЕ ЗАУВАЖЕННЯ:

Відповідно до рекомендації Всесвітньої Організації Охорони здоров'я (ВООЗ*), вагітних і породіллі 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 раду 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 в тиждень потрібно більше 1 упакування (400 г) суміші. Тому при ухваленні рішення про штучне вигодовування жінка повинна враховувати витрати й фінансові обставини родини. Жінкам необхідно нагадати, що грудне молоко 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, нестерилізованих пляшечок, а також неправильне розведення суміші можуть стати причиною захворювання дитини. *Див. Міжнародний кодекс з маркетингу заміників грудного молока, схвалений Всесвітньою Асамблеєю Охорони здоров'я в Резолюції WHA 34.22 у травні 1981 року.

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ-ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

16 - 19 квітня 2013

Київ, ВЦ «КиївЕкспоПлаза»

За підтримки:

- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів

Організатори:

**Національна академія
медичних наук України**



www.lmt.kiev.ua

**ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ,
НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ПРОГРАМИ**

**ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА
ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ**

**ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ,
ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ
МЕДИЦИНИ**

**НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ
ПРЕПАРАТІВ**

ІННОВАЦІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

МІЖНАРОДНА УЧАСТЬ

ТРИ ДНІ ПРОДУКТИВНОЇ РОБОТИ

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

3 питань участі у Форумі:

3 питань участі в науково-діловій програмі:

+38 044 526 93 09

+38 044 361 07 21

@ med@lmt.kiev.ua

@ marketing@lmt.kiev.ua

www.lmt.kiev.ua

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ
ОСВІТИ імені П.Л. ШУПИКА



HEALTH MINISTRY OF UKRAINE
NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POST-GRADUATE EDUCATION
NAMED AFTER P.L.SHUPIK

04112, м. Київ, Дорогожицька, 9
Тел. приймальня 440-30-56, канцелярія 440-99-16

9, Dorogozhitska st., Kyiv, 04112, Ukraine
Tel. (0038-044) 440-30-56, Fax. (0038-044) 456-90-27

www.nmapo.edu.ua

31.10.12 № 12/48-2248
На № _____ від _____

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

Вельмишановний колего!

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика інформує Вас про те, що 14-15 березня 2013 року в м. Києві кафедрою педіатрії №2 (зав. – проф. В.В. Бережний), проводиться в НМАПО ім. П.Л. Шупика науковий симпозіум з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної педіатрії».

В рамках симпозіуму буде проведена науково-методична нарада завідувачів кафедр педіатрії, присвячена актуальним питанням післядипломного викладання педіатрії у вищих медичних навчальних закладах III-IV рівня акредитації МОЗ України.

Запрошуємо Вас прийняти участь в роботі симпозіума. Просимо до 31 грудня 2012 року надіслати в оргкомітет симпозіума назву доповіді та друкований варіант і дискету. Стаття буде опублікована в журналі «Сучасна педіатрія». Умови публікації надруковані в журналі.

Тематика симпозіума: сучасні проблемні питання лікування дітей та її нові технології, доказова терапія, проблемні питання харчування дітей, пробіотики, терапія невідкладних станів в педіатричній та анестезіологічній практиці, лікування патологічних станів та захворювань у новонароджених дітей та підлітків.

Статті у надрукованому вигляді та дискети надсилати на адресу: 04209 м. Київ – 209, вул. Богатирська, 30. Міська дитяча клінічна лікарня №1, професору В.В. Бережному (т. 412-16-07).

Бажаючи виступити з стендовими повідомленнями повинні вказати про це в супроводжувальному листі. До статей треба додати лист з даними про автора (прізвище, ім'я та по-батькові, посада, місце роботи, адреса, телефон). Організаційний внесок – 50 грн. (під час реєстрації) включає участь в наукових заходах симпозіума, отримання програмних матеріалів.

Інформація про готелі в м. Києві буде надана в програмі симпозіума.

Перший проректор
НМАПО ім. П.Л. Шупика,
Член-кор. НАМН України, професор



Ю.П. Вдовиченко



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАКАЗ

22 жовтня 2012

Київ

№ 832

Про затвердження уніфікованого
клінічного протоколу
медичної допомоги дітям,
хворим на ювенільний артрит

На виконання доручення Президента України Януковича В.Ф.

від 30 серпня 2012 року 1–1/2338 у частині впровадження заходів щодо вирішення питань організаційного та фінансового забезпечення медичною допомогою дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, з метою повного охоплення такою допомогою всіх дітей, які її потребують, та відповідно до частини першої статті 8, абзацу третього частини третьої, частини четвертої статті 14–1, частини третьої статті 33, частин першої статті 44 Основ законодавства України про охорону здоров'я, підпункту 4 пункту 4 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого Указом Президента України від 13 квітня 2011 року № 467,

НАКАЗУЮ:

1. Затвердити Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит (далі — Протокол), що додається.
2. Департаменту роботи з персоналом, освіти та науки (М. Осійчук) забезпечити включення Протоколу до навчальних програм підготовки студентів медичних факультетів та лікарів-інтернів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та закладів післядипломної освіти, починаючи з 01 вересня 2013 року.
3. Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, начальникам управлінь (головних управлінь) охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій забезпечити:
 - 3.1. Упровадження Протоколу у діяльність закладів охорони здоров'я та затвердження локальних клінічних протоколів медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит, до 01 січня 2013 року.
 - 3.2. Організацію доступної медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит, у тому числі своєчасне обстеження з метою перегляду та уточнення тактики їх лікування у взаємозв'язку зі спеціалізованим центром закладу охорони здоров'я.
 - 3.3. Постійний контроль за використанням медикаментів для лікування дітей, хворих на ювенільний артрит, у лікувально-профілактичних закладах.
4. Контроль за виконанням цього наказу покласти на заступника Міністра О. Толстанова.

**Віце-прем'єр-міністр України —
Міністр**

Р. Богатирьова

Заступник Міністра

О. Толстанов

Заступник Міністра — керівник апарату

Р. Богачев

Заступник директора Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги

С. Осташко

Заступник директора Департаменту роботи з персоналом, освіти та науки

І. Феценко

Директор Департаменту інформаційно-організаційного та документального забезпечення

Ю. Сіденко

Начальник Юридичного управління

А. Пивоваров

Начальник Управління із забезпечення діяльності Віце-прем'єр-міністра —
Міністра охорони здоров'я (патронатна служба)

С. Скрипченко

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
22 жовтня 2012 № 832

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ, ХВОРИМ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ АРТРИТ

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

МКХ-10	— міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я 10-го перегляду.
МОЗ	— Міністерство охорони здоров'я України
РХ	— ревматичні хвороби
ЮА	— ювенільний артрит
ЮРА	— ювенільний ревматоїдний артрит
ХМІРП	— хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати.
ACR 2011	— рекомендації Американського коледжу ревматологів 2011 року.
СDAI	— клінічний індекс активності захворювання.
SDAI	— спрощений індекс активності захворювання
РФ	— ревматоїдний фактор
АНА	— антинуклеарні антитіла
АЦЦП	— анти-ЦЦП-антитіла до циклічного цитрулінового пептиду
HBsAg	— HBs-антиген, поверхневий антиген вирусгепатита В
HBsAb	— антитіла до поверхневого антигену вирусгепатита В
НbcAg	— ядерний антиген вирусгепатита В
НСV	— вірус гепатиту С
СРП	— С-реактивний протеїн
ШОЕ	— швидкість осідання еритроцитів.
БА	— біологічні агенти
ОГП	— органи грудної порожнини
ЛПВЩ	— ліпопротеїди високої щільності
МТ	— метотрексат
ГК	— глюкокортикоїди
ФНП	— фактор некрозу пухлини
АДА	— адалімумаб
ІНФ	— інтерферон
ІЛ-6	— інтерлейкін-6
ТОЦ	— тоцилізумаб
ВМН	— верхня межа норми
ЧБС	— число болючих суглобів
ЧПС	— число суглобів з припухлістю
ЗОЗП	— загальна оцінка здоров'я пацієнта, оцінюється за візуально-аналоговою шкалою в мм [0–100]
ЗОАЗП	— загальна оцінка активності захворювання пацієнтом, оцінюється за візуально-аналоговою шкалою в см [0–10]
ЗОАЗЛ	— загальна оцінка активності захворювання лікарем, оцінюється за візуально-аналоговою шкалою в см [0–10]
КН	— клінічна настанова

Київ 2012

А.1 ПАСПОРТНА ЧАСТИНА**А.1.1 Діагноз:** Ювенільний артрит**А.1.2 Шифр згідно МКБ-10: М.08 • Ювенільний артрит**

- М.08.0 Ювенільний ревматоїдний артрит
- М.08.1 Ювенільний анкілозуючий спондиліт
- М.08.2 Ювенільний артрит з системним ураженням
- М.08.3 Ювенільний поліартрит (серонегативний)
- М.08.4 Невиражений ювенільний артрит
- М.08.8 Інший ювенільний артрит
- М.08.9 Ювенільний артрит, не уточнений

А.1.3 Потенційні користувачі: лікарі-педіатри, лікарі загальної практики/сімейної медицини, дитячі кардіоревматологи, організатори охорони здоров'я

А.1.4 Мета протоколу: стандартизувати лікування пацієнтів із ювенільним артритом.

А.1.5 Дата складання — вересень 2012 р.

А.1.6 Дата планового перегляду протоколу — 2017 р.

А.1.7 Розробники:**Склад робочої групи з розробки клінічного протоколу медичної допомоги дітям з ювенільним артритом**

Хобзей М.К.	директор Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України, (голова)
Осташко С.І.	заступник директора Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України, (заступник голови)
Бережний В.В.	головний позаштатний спеціаліст МОЗ України із спеціальності «Педіатрія», завідувач кафедри педіатрії №2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, професор, д.м.н., заступник голови
Бойко Я.Є.	лікар — ординатор відділення дитячої кардіоревматології КУ «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» м. Львів, доцент кафедри клінічної імунології і алергології Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького, к.м.н.
Волосовець О.П.	головний позаштатний спеціаліст МОЗ України із спеціальності «дитяча кардіоревматологія», завідувач кафедри педіатрії Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, професор, д.м.н.
Каладзе М.М.	завідувач кафедрою педіатрії з курсом фізіотерапії факультету післядипломної освіти Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського, професор, д.м.н.
Ковальчук Т.С.	начальник відділу методологічного супроводу та моніторингу формулярної системи департаменту раціональної фармакотерапії та супроводу державної формулярної системи ДП «Державний експертний центр» МОЗ України
Левицький А.Ф.	головний позаштатний спеціаліст МОЗ України із спеціальності «дитяча травматологія та ортопедія», завідувач кафедри дитячої хірургії та ортопедії Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, професор, д.м.н.
Марушко Т.В.	Головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Дитяча кардіоревматологія» Головного управління охорони здоров'я Київської міської держадміністрації, професор кафедри педіатрії №2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.м.н., (секретар)
Острроверхова М.М.	начальник відділу організації медичної допомоги дітям — заступник начальника Управління охорони материнства, дитинства та санаторного забезпечення Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України
Омельченко Л.І.	заступник директора Інституту педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії медичних наук України проф., д.м.н. (за згодою)
Поберська В.О.	керівник групи відновлювального лікування дітей ДУ «Український інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», д.м.н., професор
Руденко Н.М.	заступник директора з наукової роботи ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України, завідувач кафедри дитячої кардіології та кардіохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, професор, д.м.н.
Терещенко А.В.	заступник директора — начальник Управління охорони материнства, дитинства та санаторного забезпечення Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України
Хаджинова Н.А.	начальник відділу санаторного забезпечення Управління охорони материнства, дитинства та санаторного забезпечення Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України
Ярош Н.П.	завідувач відділу наукових розробок стандартизації в сфері охорони здоров'я «Українського інституту громадського здоров'я МОЗ України», проф., д.м.н.

А.1.8. Епідеміологія:

Ювенільний артрит [ЮА, МКХ-Х М08] об'єднує групу захворювань суглобового апарату, які виникають у дітей до 16 річного віку, тривалістю захворювання 6 і більше тижнів, при виключенні інших захворювань (таких, як системний червоний вовчак, ревматична лихоманка, неоплазія, імунодефіцит та ін.).

Ювенільний ревматоїдний артрит [ЮРА, М08.0] — системне запальне захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією процесу в опорно-руховому апараті, в основі якого лежить дисфункція імунної системи, виражена автоагресія, що веде до розвитку патологічних імунних реакцій. Початок захворювання до 16 років. В той час в інших країнах використовують визначення ILAR [International League of Associations for Rheumatology [ILAR] — ювенільний ідіопатичний артрит [ЮІА] [КН 1.4.].

За даними офіційної статистики в Україні розповсюдженість ЮРА серед дітей [0–17 років] в 2008 році складала 0,34 випадків на 1000 [2700 дітей], у 2009 році 0,37 [3084 дітей] та в 2010 році 0,36 випадків [2987 дітей]. Показники за-

хворюваності на ЮРА відрізняються в різних регіонах України. Самі високі показники в 2010 році визначалися в м. Київ [0,50], Полтавський [0,55], Миколаївський [0,47], Черкаський [0,49] областях.

У 30–50% хворих на ювенільний артрит розвивається інвалідність після 3–5 років хвороби. Розвиток інвалідності серед дітей хворих на ювенільний артрит та зниження працездатності в дорослому віці є найважливішим соціально-економічним наслідком цього захворювання.

А.2. ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
А.2.1. Амбулаторний етап		
1. ЮА — група захворювань суглобового апарату, що мають хронічний прогресуючий перебіг. Хворі на ЮА потребують постійного прийому хворобо-модифікуючої терапії, яка дозволяє попередити первинну інвалідність та подовжити тривалість життя.	1. При наявності чітких симптомів синовіту принаймні одного суглоба, який не може бути пояснений іншим захворюванням, пацієнт повинен бути направлений до лікаря дитячого кардіоревматолога [КН 1.5, 2.1]. [рівень доказовості А]	Обов'язкові: 1. Обстеження та спостереження лікарем дитячим кардіоревматологом
2. Обстеження пацієнтів із ураженням суглобового апарату здійснюється амбулаторно та стаціонарно.	2. Діагноз ЮА, його форма встановлюється лікарем дитячим кардіоревматологом згідно класифікаційних критеріїв [К.Н.1] [рівень доказовості А]	2. Забезпечення своєчасного встановлення діагнозу ЮА
3. Досить часто при хронічному запальному процесі у суглобах спостерігається ураження очей — ревматоїдний увеїт.	3. Початок розвитку увеїту спостерігається незабаром після виникнення ураження суглобів, але увеїт може виникати як дебют ЮА. [КН 2.5]. [рівень доказовості А]	3. Необхідно всіх хворих на ЮА направляти на консультацію до офтальмолога на предмет виключення чи встановлення діагнозу «ревматоїдний увеїт», як можна раніше, та не пізніше, ніж за 6 тижнів від початку захворювання
А.2.2 Госпіталізація		
Госпіталізація здійснюється у разі появи хвороби або ускладнень, обстеження та лікування яких потребує стаціонарного спостереження хворого	Направлення на госпіталізацію здійснюється лікарем дитячим кардіоревматологом. [КН 2.]	Хворі на ЮА госпіталізуються для обстеження та стаціонарного лікування
А.2.3. Діагностика		
1. Встановлення діагнозу ювенільний артрит	1. Для встановлення діагнозу «явний ЮА» за критеріями ILAR, 1997. Ювенільний артрит може бути визначений, як артрит невстановленої причини з початком до 16-річного віку, тривалістю захворювання 6 і більше тижнів, при виключенні інших захворювань [таких, як системний червоний вовчак, ревматична лихоманка, неоплазія, імунodefіцит та ін.] [КН 2.1] [рівень доказовості В]	1. Об'єм діагностики: • Оцінка залучення суглобів: під «залученням суглобів» розуміють будь який болючий чи припухлий суглоб під час об'єктивного обстеження, що може підтверджуватися ознаками синовіту за результатами процедур візуалізації суглоба. • Серологічні критерії: РФ та/або АЦЦП, АНА. • Гострофазові показники [для визначення ступеня активності]: ШОЕ та/або СРП. • Рентгенологічне обстеження найбільш ураженого суглоба (знімок симетричних суглобів). Бажані: - HLA B27, - УЗД суглобів в режимі енергетичного доплера з метою виявлення та оцінки ступеню кровотоку в синовіальній оболонці
2. Визначення клінічного варіанту ювенільного артриту.	2. На підставі клінічних проявів хвороби протягом перших шести місяців визначити клінічний варіант ЮА. [КН 2.1] [рівень доказовості В]	2. Алгоритм встановлення клінічного варіанту ЮА виконується відповідно діагностичним критеріям ювенільного артриту [Edmonton, 2001] [А.3.1].
3. Визначення ступеня активності захворювання та стратифікація щодо наявності несприятливих прогностичних факторів	3. Своєчасна оцінка ступеня активності та наявності факторів несприятливого перебігу. [КН 2.2] [рівень доказовості А]	3. Відповідно до результатів обстеження, алгоритму оцінки ступеня активності та наявності факторів несприятливого перебігу ювенільного артриту [А.3.2] провести аналіз стану пацієнта.
4. Виявлення ревматоїдного увеїту	4. Своєчасна діагностика або виключення ревматоїдного увеїту. [КН 2.4] [рівень доказовості В]	4. Огляд окуліста повинен бути проведений як можна раніше.
5. Виділення терапевтичної групи пацієнта з ЮА	5. Для прийняття подальших терапевтичних рішень виділяється п'ять груп ЮА. [КН 2.2] [рівень доказовості В]	5. Для прийняття терапевтичних рішень виділяють 5 груп ЮА: * Пацієнти з анамнезом артриту 4-х і менше суглобів * Пацієнти з анамнезом артриту 5-ти та більше суглобів * Пацієнти з активним сакроілеїтом * Системний артрит з активними системними проявами [але без активного артриту] * Системний артрит з активним артритом [але без активних системних проявів]
Проведення скринінгу з метою виявлення туберкульозу	6. Пацієнтам, яким показано лікування БА необхідно проводити скринінг з метою виявлення туберкульозу будь якої локалізації. [КН 3.3] [рівень доказовості В]	6. Отримання очищеної від білку проби Манту на туберкульоз рекомендовано до початку імунобіологічної терапії для всіх пацієнтів [Рівень С]. Рекомендовано повторювати тестування приблизно 1 раз на рік всім пацієнтам, які продовжують отримувати імунобіологічну терапію [рівень D]. На початку лікування та протягом лікування рутинну перевірку на наявність туберкульозу слід проводити під час кожного візиту до лікаря [В1-2], при необхідності в оглядовий процес залучати лікаря-фтізіатра. Рентгенографію ОГП проводити 1 раз на рік або при наявності показань

A.2.4. Лікування		
1. Головним орієнтиром для вибору адекватної схеми лікування ЮА є не стільки форма захворювання, скільки прогноз перебігу та оцінка ймовірності інвалідизуючого результату захворювання. Якщо характер перебігу ЮА прогностично несприятливий і існує високий ризик інвалідизації, то терапія повинна бути обов'язково випереджаючою, агресивною але за обов'язкової умови, що ризик, пов'язаний з лікуванням, істотно нижче, ніж ризик прогресування хвороби	1. Мета лікування — сповільнення структурних змін в суглобах, досягнення ремісії або мінімальної активності захворювання, попередження втрати працездатності та інвалідизації [КН 3.6, 3.7, рівень доказовості В].	1. Лікування пацієнтів з ЮА виконується та корегується відповідно до результатів обстеження лікарем дитячим кардіоревматологом. Алгоритм лікування призначається відповідно рекомендацій А.3.3. Дані динамічного спостереження за станом хворого вносяться до відповідної документації [карта стаціонарного хворого, амбулаторна картка].
2. Як початкові медикаменти вибору для скорочення запалення та болю при лікуванні ЮА призначаються НПЗП	2. Лікарі-педіатри, дитячі кардіоревматологи повинні призначити нестероїдні протизапальні лікарські засоби [НПЗП] як початкові ліки вибору для скорочення запалення та болю при лікуванні ЮА. [КН 3.2.2, рівень доказовості В].	2. Призначити тільки один НПЗП При тривалому застосуванні НПЗП слід обирати найнижчу ефективну дозу. При застосуванні НПЗП доступна рідка форма для дітей, які не можуть ковтати таблетки. НПЗП можна призначати з метотрексатом. Знеболююча дія очікується в перші години після прийому НПЗП. Протизапальний ефект НПЗП проявляється на 10–14 день прийому препарату.
3. У разі відсутності протипоказань ХМПРП призначаються відразу після встановлення діагнозу ЮА при наявності факторів несприятливого прогнозу та середній/високій активності запального процесу.	3. Препаратом першої лінії серед синтетичних ХМПРП є метотрексат [МТ] [КН 3] [рівень доказовості В]	3. Пацієнтам з мінімальною активністю захворювання терапія МТ не завжди є необхідною <ul style="list-style-type: none"> • МТ повинен бути призначений пацієнтам з активним ЮА, які раніше не отримували інші синтетичні ХМПРП. МТ може призначатись в комбінації з іншими препаратами. • Прийом МТ може починатись в таблетованій формі в дозі 10мг/м2/тиждень, з подальшим її збільшенням в залежності від ефективності на 5 мг кожні 2–4 тижня до 20 мг/м2/тиждень. Для підвищення ефекту МТ можлива заміна на парентеральну форму • На фоні терапії МТ призначається фолієва кислота в дозі не менше ніж 5 мг/тиждень, в залежності від дози МТ • У випадку протипоказів або непереносимості МТ призначається інший ХМПРП [сульфасалазин, циклоспорин, лефлуномід] із урахуванням віку, форми ЮА, активності запального процесу. • При недостатній ефективності монотерапії МТ допускається його комбінація з іншим ХМПРП (сульфасалазин, циклоспорин)
4. Додавання ГК до монотерапії ХМПРП або комбінації ХМПРП є раціональним в стартовій короткотривалій терапії при наявності показів.	4. Призначення глюкокортикоїдів можливе у вигляді внутрішньосуглобових введень або/та системного використання [КН 3.2.3] [рівень доказовості В]	4. Внутрішньо суглобово призначається триамцінолон гексацетонід (за умови доступності), метілпреднізолон, бетаметазон, який може бути рекомендований як перша лінія лікування. Системне призначення ГК допускається хворим як швидкодіючий засіб у пацієнтів з високою активністю ЮА або у хворих з системним клінічним варіантом ЮА з органічними проявами захворювання [увеїт, серозити та ін]. При необхідності проводиться пульс-терапія. Перевага надається метілпреднізолону. ГК системно призначається пацієнтам з поліартрикулярною формою ЮА [РФ +] в якості доповнення до терапії ХМПРП до того часу, поки не буде спостерігатися клінічний ефект лікування. Тривале призначення системних ГК пов'язане із високим ризиком розвитку побічних ефектів, тому доза ГК при тривалому використанні не повинна перевищувати 0,2 мг/кг масі тіла по еквіваленту преднізолону.
5. Лікування пацієнтів з увеїтами пов'язаних із ЮА слід призначати послідовно та дифенційовано.	5. Лікування увеїта при ЮА спочатку повинно починатись з місцевих ГК. Близько 20% пацієнтів з ЮА та увеїтом не відповідають зовсім або мало відповідають на лікування місцевими ГК.[КН 3.2.9] [рівень доказовості В]	5. Лікування хворого на ЮА із явищами увеїту повинно призначатися консиліумом дитячого кардіоревматолога та офтальмолога. При наявності ураження суглобів без високої запальної активності та відсутності факторів ризику разом із місцевою терапією призначаються НПЗП. При високому ступені запальної активності, двобічному ураженні очей потрібне призначення ГК системно. При призначенні базисної терапії надається перевага метотрексату. Пацієнтам із обмеженою відповіддю, або відсутністю відповіді проводиться заміна МТ на циклоспорин, або комбінація базисних препаратів. При збереженні високої активності ЮА, торпідності перебігу увеїту рекомендований до призначення адаліумаб.

<p>6. Рішення про додавання біологічних ХМПРП або перехід на інші синтетичні ХМПРП приймається, якщо мета терапії не була досягнута при застосуванні одного ХМПРП, або їх комбінації. При наявності несприятливих прогностичних факторів слід розглянути застосування біологічного ХМПРП, а при відсутності несприятливих факторів розглянути можливість заміни синтетичного ХМПРП.</p>	<p>6. Блокатори фактору некрозу пухлини (ФНП) для лікування хворих на ювенільний артрит у дітей призначаються: — При високій активності ювенільного артриту при недостатній ефективності як мінімум двох синтетичних ХМПРП впродовж 6 місяців лікування [МТ включно, якщо немає протипоказів], які призначалися в стандартних дозах при відсутності значної токсичності, що обмежує дози та тривалість лікування; [КН 3] [рівень доказовості В] — При прогресуючому перебігу ревматоїдного увеїту; Блокатори ФНП [АДА.] для лікування ЮА у дітей повинні використовуватись в комбінації з МТ; якщо у пацієнта є непереносимість МТ або терапія МТ вважається недоцільною, адалімумаб може застосовуватись у вигляді монотерапії [КН 3] [рівень доказовості С] Лікування блокаторами ФНП може буди продовжено більше 6 місяців лише у разі досягнення ремісії або мінімальної активності. Впродовж тривалої терапії за умови відсутності адекватної ефективності блокаторів ФНП препарат відміняється. [КН 3] [рівень доказовості В] Заміна одного блокатору ФНП на інший може проводитись за умови розвитку побічних реакцій на попередній препарат або при втраті досягнутого ефекту, що потребує детального обґрунтування та згоди пацієнта [КН 3] [рівень доказовості В] Блокатор рецепторів к ІЛ-6 для лікування хворих на ЮА призначається: — При високій активності ЮА із системним перебігом [як монотерапія або в комбінації з МТ] у пацієнтів, у яких лікування синтетичними ХМПРП або блокаторами ФНП недостатньо ефективно Тоцилізумаб може використовуватись як монотерапія у пацієнтів які раніше не отримували синтетичні ХМПРП/МТ або у пацієнтів неадекватно реагуючих на ХМПРП . — При неефективності тоцилізумабу протягом 6 місяців, або при виникненні побічних ефектів препарат відміняється [КН 3] [рівень доказовості В] При рефрактерності хворих на ЮА до декількох синтетичних ХМПРП та біологічних ХМПРП рекомендовано призначення азатиоприну, циклоспорину А або циклофосфаміду [КН 3] [рівень доказовості В].</p>	<p>6. Призначення імунобіологічних препаратів проводиться консилиумом організатора охорони здоров'я, лікарів-спеціалістів дитячих кардіоревматологів, наукових консультантів — спеціалістів з проблем дитячих ревматичних захворювань в умовах спеціалізованих лікувально-консультативних установ третього рівня надання медичної допомоги. Проведення лікування імунобіологічними препаратами, його контроль доцільно проводити в умовах лікувальних установ високоспеціалізованої (третинної) медичної допомоги, перевага надається установам, які мають досвід лікування імунобіологічними препаратами та централізації відповідних хворих. Під час прийому адалімумабу необхідно проводити моніторинг амінотрансфераз, білірубіна, нейтрофілів кожні 1–2 місяці, наявності туберкульозної інфекції 1 раз на рік, Під час прийому тоцилізумабу необхідно проводити моніторинг рівня ліпідів кожні 6 місяців, амінотрансфераз, білірубіна, нейтрофілів кожні 1–2 місяці Протягом лікування імунобіологічними препаратами рутинну перевірку на наявність туберкульозу слід проводити під час кожного візиту до лікаря [В1–2], при необхідності в оглядовий процес залучати лікаря — фтизіатра. Рентгенографію ОГП проводити 1 раз на рік або при наявності показань</p>
<p>7. В окремих випадках показання до відкритої або артроскопічної синовектомії може бути розглянуто, якщо консервативна терапія не ефективна.</p>	<p>7. Ортопедична корекція проводиться лікарями — ортопедами по направленню дитячого кардіоревматолога. Рекомендовано проведення відкритої або артроскопічної синовектомії, корекцію стійких деформацій суглобів якщо консервативна терапія не ефективна в умовах спеціалізованого ортопедичного відділення. [КН 3] [рівень доказовості С].</p>	<p>7. Для виявлення доцільності та проведення артроскопічної процедури дитячий кардіоревматолог повинен направити хворого на ЮА на консультацію до ортопеда, а при показах до артроскопії хворого переводять в дитяче спеціалізоване ортопедичне відділення. Для виявлення доцільності проведення хірургічного втручання при наявності деформацій суглобів, стійких контрактур, анкілозів, асептичних некрозів кісткових структур, патологічних кіст лікар-педіатр, дитячий кардіоревматолог повинен направити хворого на ЮА до ортопеда. Об'єм оперативного втручання визначається лікарем-ортопедом. Готовність пацієнта до оперативного втручання вирішується сумісно дитячим кардіоревматологом та ортопедом. Шини, ортези повинні накладатись досвідченими лікарями ортопедами-ортезистами, які спеціалізуються на ураженнях рухового апарату.</p>
<p>8. Паралельно із медикаментозними методами лікування в умовах стаціонару хворі повинні отримувати психологічну допомогу в повсякденній соціальній реабілітації.</p>	<p>8. Для повсякденної соціальної адаптації необхідно роз'яснювати дитині можливості фізичного навантаження та активності [КН 3] [рівень доказовості С].</p>	<p>8. Дитячий кардіоревматолог проводить бесіди із хворими та батьками хворих для пояснення об'єму фізичної активності у кожного хворого індивідуально.</p>
<p>9. Проведення профілактики та лікування зниження мінеральної щільності кісткової тканини.</p>	<p>9. Діти з ЮА мають низьку мінеральну щільність кістки [МЩК] на ранній стадії захворювання незалежно від застосування ГК. [КН 3] [рівень доказовості С].</p>	<p>9. При довготривалому перебігу хвороби, довготривалому збереженні активності хвороби, тривалому прийомі ГК доцільне проведення денситометрії для визначення МЩК. В щоденний раціон хворих доцільно включення продуктів, збагачених кальцієм (твердий сир, молочні продукти, тощо). Профілактичне лікування добавками кальцію, призначення вітаміну D пропонується всім пацієнтам із зниженням МЩК та тим, які приймають ГК.</p>

<p>10. Паралельно із медикаментозними методами лікування в умовах стаціонару хворі повинні отримувати не медикаментозну терапію.</p> <p><i>а) Лікувальне харчування</i> <i>б) Фізична активність</i> <i>в) Методи фізіотерапії</i></p>	<p>10. В умовах стаціонару необхідно заохочувати пацієнтів із ЮА займатися регулярними фізичними вправами, які відповідають їх загальним можливостям та обмеженням, що накладаються їхньою хворобою. [КН 3] [рівень доказовості С].</p>	<p>10. Фізичні вправи рекомендується починати з гострого періоду в залежності від ступеня запалення, кількості уражених суглобів та загальної оцінки активності захворювання.</p> <p>Регулярна фізична активність, яка відповідає загальним здатностям дітей та обмеженням, що накладаються розвитком ЮА, сприяє нормальному розвитку дитини та може протидіяти небажаному впливу захворювання на силу м'язів, витривалість та аеробну здатність. Комплекс рекомендованих вправ повинен бути впроваджений під контролем лікаря лікувальної фізкультури</p>
<p>11. Фізіотерапевтичне лікування</p>	<p>11. Лікар-кардіоревматолог повинен направити хворих для індивідуальної стратегії призначення фізіотерапії до лікаря фізіотерапевта [КН 3.7.5] [рівень доказовості С].</p>	<p>11. Тепло [теплі/гарячі компреси, теплі ванни] та/або холод [льодяні масажі / холодні компреси] можуть бути рекомендовані для полегшення симптомів у дітей та підлітків із ЮА.</p> <p>Тепла ванна або душ уранці може зменшити ригідність та біль у м'язах. Застосування для масажу великого шматку льоду при гострому запаленні суглоба [наприклад, заморозити воду у паперовій або пенополістирольній чашечці, а потім зрізати верх чашечки для розкриття поверхні льоду — легенько, круговими рухами, виконувати масаж льодом].</p> <p>Тривалість масажу слід обмежувати 5-ма хвилинами для уникнення появи льодяного опіку.</p> <p>Для призначення індивідуального фізіотерапевтичного лікування хворий на ЮА консультується лікарем — фізіотерапевтом.</p> <p>Лікар-фізіотерапевт призначає комплекс індивідуальних фізіотерапевтичних процедур (термотерапію, електро — чи ультразвукову терапію, масаж, лімфодренаж).</p> <p>Додаткові та альтернативні види фізіотерапії не повинні замінювати собою медикаментозні засоби та вправи, призначені для лікування ЮА</p>
A.2.5. Санаторно-курортне лікування та реабілітація		
<p>I. Санаторно-курортне лікування показано:</p> <p>*При суглобових формах ЮА в неактивній фазі захворювання і з мінімальною ступінню (I) чи помірною (II) ступінню активності процесу при умові самостійного і руху самообслуговування, тобто з I і II ступінню функціональних порушень (ФП) та I, II, III стадіями за даними рентгенографії суглобів.</p> <p>*Хворим, які в минулому перенесли суглобово-вісцеральну форму ЮА, а в даний час мають тільки наслідки перенесених вісцеритів (без їх активності).</p> <p>*Хворим із ЮА, які закінчили курс лікування кортикостероїдами за місцем проживання, або одержують підтримуючі дози гормональних препаратів в невеликих дозах.</p>	<p>I. Задачами відновного лікування на санаторно-курортному етапі являються:</p> <p>*Закріплення результатів лікування, досягнутих на попередньому етапі в стаціонарі та поліклініці.</p> <p>*Загальне зміцнення організму дитини, підвищення імунологічної реактивності, покращення кровообігу, обмінних процесів.</p> <p>*Покращення функції вражених суглобів. [Джерело 10–16] [рівень доказовості С].</p>	<p>I. Медичний відбір на санаторно-курортне лікування хворих на ЮА здійснює відбіркова санаторно-курортна комісія до складу якої входять: дільничний педіатр (сімейний лікар), дитячий кардіоревматолог, завідуючий відділенням.</p>
<p>2. Протипоказами до санаторно-курортного лікування є:</p> <p>*ЮА із системними проявами [системна форма], високий [II–III] ступінь активності, наявність незворотніх уражень суглобового апарата [анкілозування], втрата можливості до самообслуговування.</p>	<p>2. Діти із системними проявами [системна форма], високим [II–III] ступенем активності, наявністю незворотніх уражень суглобового апарата [анкілозування], втратою можливості до самообслуговування повинні проходити лікування в умовах стаціонару та/або амбулаторних умовах із залученням спеціалістів дитячих кардіоревматологів [Джерело 10–16] [рівень доказовості С]</p>	<p>2. Медичний відбір на санаторно-курортне лікування хворих на ЮА здійснює відбіркова санаторно-курортна комісія до складу якої входять: дільничний педіатр (сімейний лікар), дитячий кардіоревматолог, завідуючий відділенням.</p>

<p>3. В період санаторно-курортного лікування хворі повинні продовжувати медикаментозну терапію, яку одержували на попередньому етапі лікування (стаціонар — поліклініка).</p>	<p>3. В залежності від активності процесу, форми захворювання і характеру змін у суглобах призначають лікувальні комплекси:</p> <p>1. ЮА, суглобова форма, проліферативні або проліферативно-фіброзні зміни, неактивна фаза захворювання (ремісія) : грязьові аплікації на уражені суглоби, T – 38–40°C, тривалістю 10–12 хвилин, на курс 10 процедур. Влітку лікувальний комплекс доповнюється морськими купаннями при температурі води в морі не нижче 22–23°C. З фізіотерапевтичних процедур для поліпшення периферичного кровообігу додатково до масажу можна призначити біорезонансну стимуляцію м'язів, що оточують уражені суглоби, лазеротерапію на суглоби (за наявності артралгій), фонофорез з гідрокортизоном на область суглобів для зменшення фіброзних проявів</p> <p>2. ЮА, суглобова форма, мінімальна ступінь активності, переважно з проліферативними змінами в суглобах: грязьові аплікації на уражені суглоби, T-40°C, тривалістю 10 хвилин, через день, курс 10 процедур. З метою зниження активності процесу грязелікування чередується із застосуванням лазеротерапії на уражені суглоби, ДМХ або СМТ-терапії</p> <p>3. ЮА, суглобова форма, мінімальна ступінь активності, ексудативно-проліферативні зміни в суглобах : Грязелікування проводять по щадній методиці — T-38°C, в т.ч. дітям молодшого шкільного віку тривалістю 8 хвилин, через 2 дні. Для зниження активності процесу і зменшення компонента на фоні продовження медикаментозної терапії призначається фізіотерапія — ДМХ, СМХ або ж лазеротерапія на більш «активні» суглоби. Підліткам з мінімальною активністю процесу грязелікування слід починати з температури 38°C, поступово підвищуючи до 40°C, від 10 до 15 хвилин, через день або 2 дні з перервою 1 день, курс лікування 10 процедур. У випадках ремісії захворювання, переважання проліферативно-фіброзних явищ в суглобах рекомендується призначити грязьові аплікації T 40–42°C, 15–20 хвилин, через день або 2 дні з перервою 1 день. Курс лікування до 12 процедур.</p> <p>4. ЮА, суглобова форма, помірна активність процесу: На фоні медикаментозної терапії застосовують бальнеолікування — хлоридні натрієві ванни, мінералізації 20 г/л, 36–37°C, 10–12 хвилин, курс лікування 10 процедур, чередуючи з фізіотерапевтичними процедурами: СМТ, фонофорез грязі на область суглобів, ДМХ і СМХ-терапію</p> <p>5. ЮА, системна форма, помірна активність процесу: Ці хворі продовжують одержувати в санаторії гормональну терапію. Разом із загальнозміцнюючою, медикаментозною і протизапальною терапією призначають фізіотерапевтичні процедури, які стимулюють гіпофізарно-наднирковозалозну систему, — ДМХ, СМТ-терапію, магнітолазерну терапію. [Джерела 10–16] [рівень доказовості С].</p>	<p>3. Обов'язкові дослідження, які проводяться при вступі до санаторію:</p> <p>1. Клінічний огляд з детальним описом анамнезу (скарг на болі в суглобах, ранкову скутість, оцінку ходи, деформації суглобів, гіпотрофії м'язів, болі при активних і пасивних рухах, проведення гоніометрії).</p> <p>2. Лабораторні дослідження.</p> <ul style="list-style-type: none"> • загальний аналіз крові — при відхиленні від норми 1 раз на 10 днів; • загальний аналіз сечі — при відхиленні від норми 1 раз на 10 днів; • електрокардіографія; • імуно-біохімічні дослідження крові (за показаннями). <p>3. Для пролонгації ремісії хвороби, збереження функції опорно-рухового апарату, поліпшення якості життя рекомендується проводити своєчасні і повторні (1–2 рази) курси щорічного курортного лікування, при строгому дотриманні вимог спадкоємності на всіх етапах: стаціонар-поліклініка-курорт.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

А.3. Етапи діагностики і лікування

А.3.1 Алгоритм встановлення діагнозу ЮА

Ювенільний артрит може бути визначений, як артрит невстановленої причини з початком до 16-річного віку, тривалістю захворювання 6 і більше тижнів, при виключенні інших захворювань (таких, як системний червоний вовчак, ревматична лихоманка, неоплазія, імунодефіцит та ін.)

ILAR визначила 7 клінічних варіантів ЮА [Таблиця 1].

Таблиця 1

Клінічні варіанти ЮА [Edmonton, 2001]

	Варіант ЮА	Критерії включення	Критерії виключення
1.	Системний артрит	Артрит одного і більше суглобів з наявною або попередньо задокументованою гарячкою тривалістю понад два тижні разом з одною і більше ознаками: короткотривале, нефіксоване еритематозне висипання; генералізоване збільшення лімфатичних вузлів; гепато- і спленомегалія; серозити	Псоріаз або сімейний псоріаз у осіб першого ступеня спорідненості Артрит у HLA B27 — позитивних хлопців після 6 років Анкілозуючий спондиліт, ентезит-асоційований артрит, сакроілеїт зі запальними захворюваннями кишечника, синдром Рейтера, гострий передній увеїт, або анамнестичні вказівки на ці захворювання Позитивний ревматоїдний фактор [IgM] щонайменше двічі протягом 3 місяців
2.A.	Олігоартрит персистуючий	Артрит 1–4 суглобів протягом перших 6 місяців хвороби артрит не більше 4 суглобів протягом усієї хвороби	Псоріаз або сімейний псоріаз у осіб першого ступеня спорідненості Артрит у HLA B27 — позитивних хлопців після 6 років Анкілозуючий спондиліт, ентезит-асоційований артрит, сакроілеїт зі запальними захворюваннями кишечника, синдром Рейтера, гострий передній увеїт, або анамнестичні вказівки на ці захворювання Позитивний ревматоїдний фактор [IgM] щонайменше двічі протягом 3 місяців Наявність проявів системного ЮА
2B.	Олігоартрит поширений	Артрит 1–4 суглобів протягом перших 6 місяців хвороби; артрит 4 і більше суглобів після 6 місяців хвороби	Псоріаз або сімейний псоріаз у осіб першого ступеня спорідненості Артрит у HLA B27 — позитивних хлопців після 6 років Анкілозуючий спондиліт, ентезит-асоційований артрит, сакроілеїт зі запальними захворюваннями кишечника, синдром Рейтера, гострий передній увеїт, або анамнестичні вказівки на ці захворювання Позитивний ревматоїдний фактор [IgM] щонайменше двічі протягом 3 місяців Наявність проявів системного ЮА
3.	Поліартрит з позитивним ревматоїдним фактором	Артрит більше 5 суглобів протягом перших 6 місяців хвороби, асоційований з додатним ревматоїдним фактором у двох тестах протягом 3-х місяців	Псоріаз або сімейний псоріаз у осіб першого ступеня спорідненості Артрит у HLA B27 — позитивних хлопців після 6 років Анкілозуючий спондиліт, ентезит-асоційований артрит, сакроілеїт зі запальними захворюваннями кишечника, синдром Рейтера, гострий передній увеїт, або анамнестичні вказівки на ці захворювання Наявність проявів системного ЮА
4.	Поліартрит з негативним ревматоїдним фактором	Артрит більше 5 суглобів протягом перших 6 місяців хвороби, ревматоїдний фактор негативний	Псоріаз або сімейний псоріаз у осіб першого ступеня спорідненості Артрит у HLA B27 – позитивних хлопців після 6 років Анкілозуючий спондиліт, ентезит-асоційований артрит, сакроілеїт зі запальними захворюваннями кишечника, синдром Рейтера, гострий передній увеїт, або анамнестичні вказівки на ці захворювання Позитивний ревматоїдний фактор [IgM] щонайменше двічі протягом 3 місяців Наявність проявів системного ЮА
5.	Псоріатичний артрит	Артрит і псоріаз, або артрит з наявністю двох таких ознак: а) дактиліт б) зміни нігтів [синдром «наперстка», оніхолізіс] в) сімейний псоріаз у осіб першого ступеня спорідненості	Артрит у HLA B27 — позитивних хлопців після 6 років Анкілозуючий спондиліт, ентезит-асоційований артрит, сакроілеїт зі запальними захворюваннями кишечника, синдром Рейтера, гострий передній увеїт, або анамнестичні вказівки на ці захворювання Позитивний ревматоїдний фактор [IgM] щонайменше двічі протягом 3 місяців Наявність проявів системного ЮА

6.	Ентезит-асоційований артрит	Артрит і ентезити, або артрит, або ентезит із такими двома ознаками: а) чутливість сакроілеальних з'єднань і/або запальний біль у спині б) наявність HLA B27 в) початок артрити у хлопчиків після 6 років г) гострий [симптоматичний] передній увеїт д) анамнестичні дані про анкілозуючий спондиліт, ентезит-асоційований артрит, сакроілеїт зі запальними захворюваннями кишечника, синдром Рейтера, або гострий передній увеїт у осіб першого ступеня спорідненості	Псоріаз або сімейний псоріаз у осіб першого ступеня спорідненості Позитивний ревматоїдний фактор [IgM] щонайменше двічі протягом 3 місяців Наявність проявів системного ЮА
7.	Недиференційований артрит	Артрит, який не відповідає критеріям жодної категорії або двом та більше з перерахованих вище категорій	

Для прийняття терапевтичних рішень виділяють 5 груп ЮА:

1. Пацієнти з анамнезом артрити 4-х і менше суглобів
2. Пацієнти з анамнезом артрити 5-ти та більше суглобів
3. Пацієнти з активним сакроілеїтом
4. Системний артрит з активними системними проявами [але без активного артрити]
5. Системний артрит з активним артритом [але без активних системних проявів]

1. Пацієнти з анамнезом артрити 4-х і менше суглобів

Ця група лікування включає пацієнтів із наступних категорій ILAR: персистуючий олігоартрит, псоріатичний артрит, артрит асоційований з ентезитами та недиференційований артрит, у яких артрит протягом усього перебігу захворювання розвинувся лише в 4-ох або менше суглобах. Пацієнти, які в теперішній час мають артрит 4-х суглобів і менше, але у яких в минулому спостерігався артрит 5 суглобів і більше, повинні відноситися до категорії пацієнтів з анамнезом артрити 5-ти та більше суглобів. Пацієнти з системним артритом та сакроілеїтом повинні розглядатися в окремих групах лікування.

2. Пацієнти з анамнезом артрити 5-ти та більше суглобів

Ця група включає пацієнтів із наступних категорій ILAR: олігоартрит, поліартрит з негативним ревматоїдним фактором [РФ], РФ-позитивний артрит, псоріатичний артрит, артрит асоційований з ентезитами та недиференційований артрит, у яких артрит протягом усього перебігу захворювання розвинувся в 5-ти або більше суглобах. Пацієнти в цій групі не обов'язково повинні мати артрит 5-ти або більше суглобів в теперішній час. Пацієнти з системним артритом та сакроілеїтом повинні розглядатися в окремих групах лікування.

3. Пацієнти з активним сакроілеїтом

До цієї групи відносяться всі пацієнти із клінічними та радіологічними ознаками активного сакроілеїту. Переважно, сюди відносяться пацієнти із категоріями артрит асоційований з ентезитами та псоріатичний артрит за ILAR.

4. Системний артрит з активними системними проявами [але без активного артрити]

В дану групу лікування входять всі пацієнти, що задовільняють ILAR-критерії системного артрити та мають підвищення температури із або без інших системних проявів, але без активного артрити. Прикладом такого клінічного фенотипу може бути пацієнт, у якого артрит швидко розрішився після застосування НПЗП, але при цьому зберіглася постійна температура та [або] інші системні прояви.

5. Системний артрит з активними артритом [але без активних системних проявів]

В дану групу лікування входять всі пацієнти, що задовільняють ILAR-критерії системного артрити та мають активний артрит але не мають активних* системних проявів. Прикладом такого клінічного фенотипу може бути пацієнт, у якого після ініціації НПВП системні прояви зникли, але залишився активний артрит.

*Вибір алгоритму лікування залежить саме від того, до якої категорії лікування відноситься конкретний хворий

А. 3. 2. Алгоритм визначення активності ЮА.

Ступінь активності захворювання та стратифікація щодо наявності несприятливих прогностичних факторів відрізняються для різних груп лікування і приведені в таблицях 2–6 нижче.

Таблиця 2

**Несприятливі прогностичні фактори та активність захворювання
в групі лікування «Пацієнти з анамнезом артриту 4-х і менше суглобів»**

Несприятливі прогностичні фактори [необхідно мати хоча б один] — Артрит кульшового суглоба або суглобів шийного відділу хребта — Артрит над'ястко-гомількового суглоба або суглобів кисті в поєднанні із значним або пролонгованим підвищенням маркерів запалення — Радіографічні ознаки ушкодження [ерозії або звуження суглобових щілин на рентгенограмі]
Ступені активності захворювання
Низький [необхідно задовольнити всі пункти] — 1 або менше активних* суглобів — Нормальний рівень ШОЕ та СРБ — Загальна оцінка активності захворювання лікарем <3 із 10 — Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками <2 із 10
Середній [пацієнт не задовільняє критерії низької та високої активності] — 1 або більше критеріїв вище ніж для низької активності та менше 3-х критеріїв високої активності
Високий [необхідно задовольнити хоча б 3 критерія] — 2 та більше активних* суглоба — ШОЕ або СРБ більш ніж в 2 рази перевищують верхню межу норми — Загальна оцінка активності захворювання лікарем ≥ 7 із 10 — Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками ≥ 4 із 10

*Під активним суглобом розуміють суглоб із припухлістю [не пов'язаною із деформацією] або суглоб із обмеженою рухомістю та болочістю.

Таблиця 3

**Несприятливі прогностичні фактори та активність захворювання
в групі лікування «Пацієнти з анамнезом артриту 5-ти і більше суглобів»**

Несприятливі прогностичні фактори [необхідно мати хоча б один] — Артрит кульшового суглоба або суглобів шийного відділу хребта — Позитивний ревматоїдний фактор [РФ] або наявність антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду [АЦЦП] — Радіографічні ознаки ушкодження [ерозії або звуження суглобових щілин на рентгенограмі]
Ступені активності захворювання
Низький [необхідно задовольнити всі пункти] — 4 або менше активних* суглобів — Нормальний рівень ШОЕ та СРБ — Загальна оцінка активності захворювання лікарем <4 із 10 — Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками <2 із 10
Середній [пацієнт не задовільняє критерії низької та високої активності] — 1 або більше критеріїв вище ніж для низької активності та менше 3-х критеріїв високої активності
Високий [необхідно задовольнити хоча б 3 критерія] — 8 та більше активних* суглобів — ШОЕ або СРБ більш ніж в 2 рази перевищують верхню межу норми — Загальна оцінка активності захворювання лікарем ≥ 7 із 10 — Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками ≥ 5 із 10

*Під активним суглобом розуміють суглоб із припухлістю [не пов'язаною із деформацією] або суглоб із обмеженою рухомістю та болочістю.

Таблиця 4

**Несприятливі прогностичні фактори та активність захворювання
в групі лікування «Пацієнти з активним сакроілеїтом»**

Несприятливі прогностичні фактори — Радіографічні ознаки ушкодження будь-яких суглобів [ерозії або звуження суглобових щілин на рентгенограмі]
Ступені активності захворювання
Низький [необхідно задовольнити всі пункти] — Нормальна рухомість спини — Нормальний рівень ШОЕ та СРБ — Загальна оцінка активності захворювання лікарем <4 із 10 — Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками <2 із 10
Середній [пацієнт не задовільняє критерії низької та високої активності] — 1 або більше критеріїв вище ніж для низької активності та менше 2-х критеріїв високої активності
Високий [необхідно задовольнити хоча б 2 критерія] — ШОЕ або СРБ більш ніж в 2 рази перевищують верхню межу норми — Загальна оцінка активності захворювання лікарем ≥ 7 із 10 — Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками ≥ 4 із 10

Таблиця 5

**Несприятливі прогностичні фактори та активність захворювання в групі лікування
«Системний артрит з активними системними проявами [але без активного артриту]»**

Несприятливі прогностичні фактори — Значні активні системні прояви протягом 6-ти місяців, а саме: температура, підвищення запальних маркерів або необхідність застосування системних глюкокортикоїдів
Ступені активності захворювання [2 ступеня]
— Активна лихоманка* ТА загальна оцінка активності захворювання лікарем <7 із 10
— Активна лихоманка* ТА системні прояви високої активності захворювання [наприклад, значний серозит] що призводять до загальної оцінки активності захворювання лікарем ≥ 7 із 10

* Під активною лихоманкою розуміють підвищення температури в теперішній час, що викликане системною активністю ЮА

**Несприятливі прогностичні фактори та активність захворювання в групі лікування
«Системний артрит з активним артритом [але без активних системних проявів]»**

Несприятливі прогностичні фактори [необхідно мати хоча б один] — Артрит кульшового суглоба — Радіографічні ознаки ушкодження [ерозії або звуження суглобових щілин на ртгенограмі]
Ступені активності захворювання
Низький [необхідно задовольнити всі пункти] — 4 або менше активних* суглобів — Нормальний рівень ШОЕ та СРБ — Загальна оцінка активності захворювання лікарем <4 із 10 — Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками <2 із 10
Середній [пацієнт не задовольняє критерії низької та високої активності] — 1 або більше критеріїв вище ніж для низької активності та менше 3-х критеріїв високої активності
Високий [необхідно задовольнити хоча б 3 критерії] — 8 та більше активних* суглобів — ШОЕ або СРБ більш ніж в 2 рази перевищують верхню межу норми — Загальна оцінка активності захворювання лікарем ≥7 із 10 — Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками ≥5 із 10

*Під активним суглобом розуміють суглоб із припухлістю [не пов'язаною із деформацією] або суглоб із обмеженою рухомістю та болочістю.

Для проведення оцінки активності захворювання можна використовувати психометричну шкалу Лайкерта [Likert scale, 5]:

1. Загальна оцінка активності захворювання у дитини з ЮА лікарем проводиться з урахуванням суб'єктивного сприяття лікарем стану пацієнта [як підсумок загального стану, даних лабораторних та інструментальних обстежень].

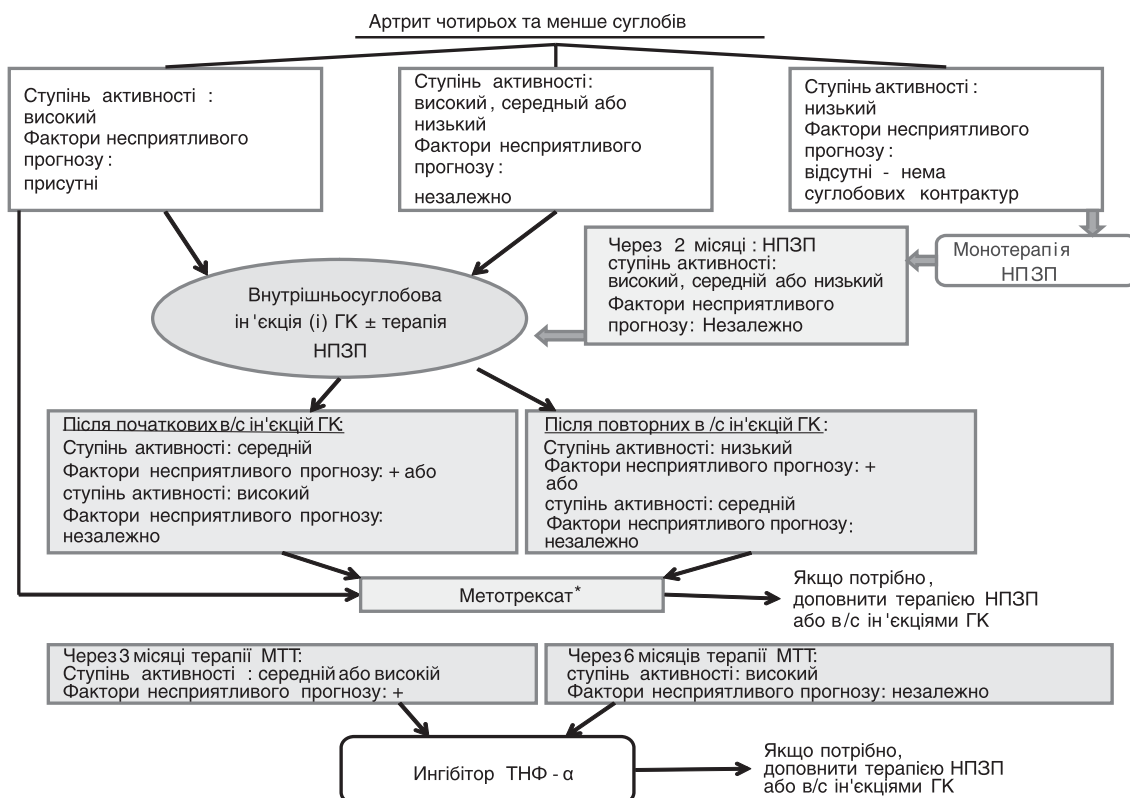


2. Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками є суб'єктивним відображенням на шкалі підсумком загального стану самого пацієнта або його батьків [самопочуття, рухової активності, відношенням до оточуючого світу, тощо].

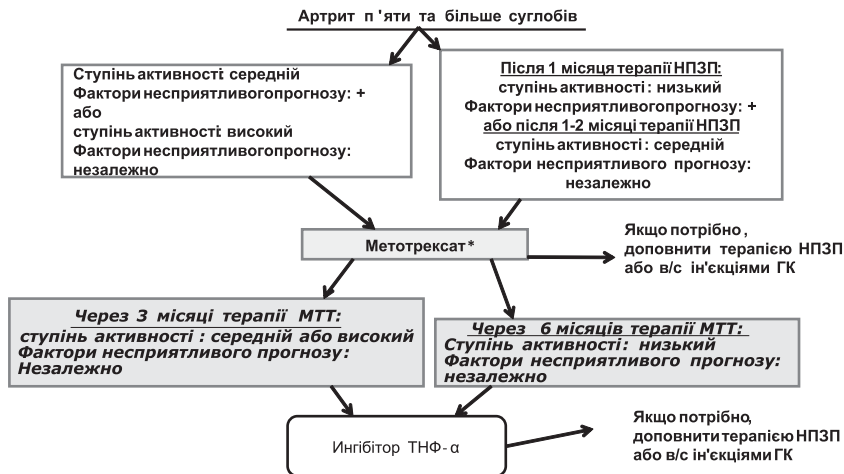


А.3.3. Рекомендовані протоколи лікування хворих на ЮА

А.3.3.1. Рекомендований протокол лікування хворих на ЮА з артритами 4-х і менше суглобів в дебюті



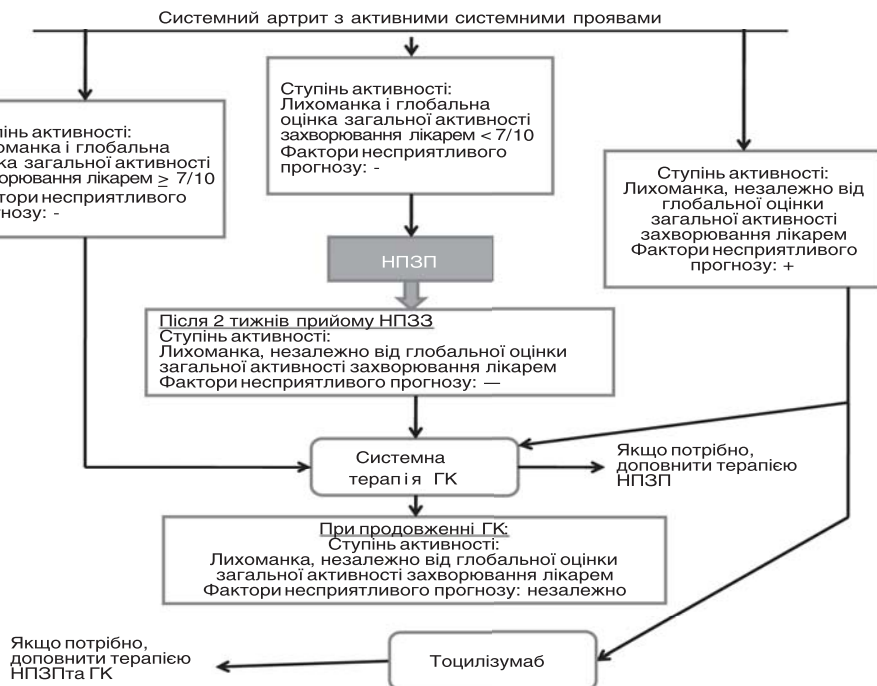
А.3.3.2. Рекомендований протокол лікування хворих на ЮА з артритами 5-ти і більше суглобів в дебюті



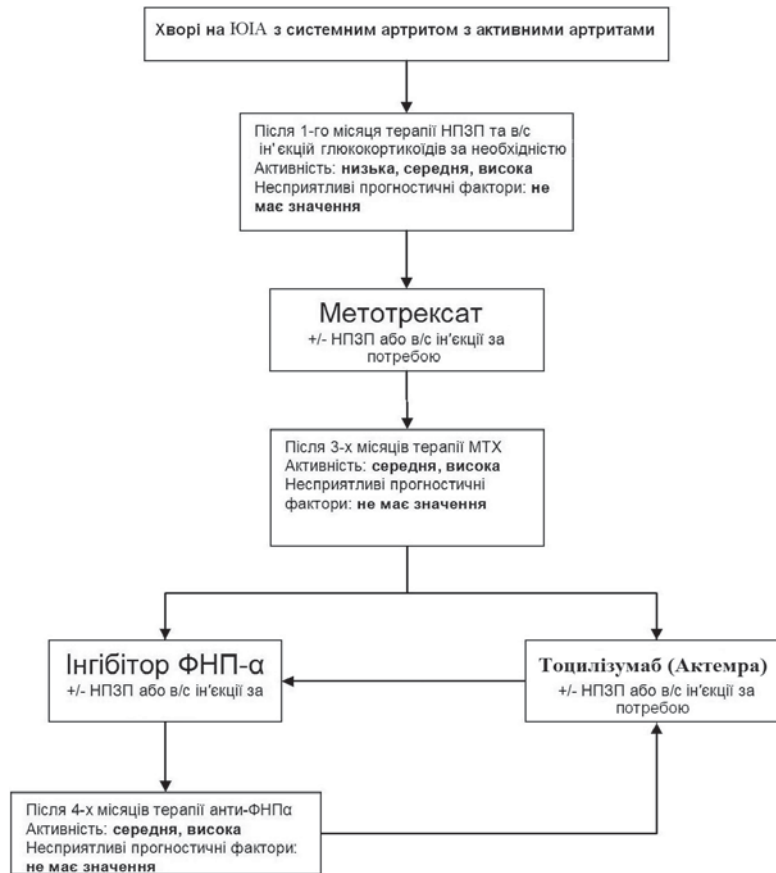
А.3.3.4. Рекомендований протокол лікування хворих на ЮА з активним сакроілеїтом



А.3.3.5. Рекомендований протокол лікування хворих на системний ЮА з активними системними проявами [але без активного артриту]



А.3.3.6. Рекомендований протокол лікування хворих на системний ЮА з наявністю активних артритів [без активних системних проявів]



В. Алгоритм дій для діагностики та виключення туберкульозу.

В.1. Алгоритм ведення пацієнтів щодо виявлення та профілактики туберкульозу при призначенні та проведенні імунобіологічної-терапії в закладах загально-лікарняної мережі:

В.1.1. Опитування пацієнтів щодо симптомів, підозрілих у відношенні туберкульозу

Локалізація ТБ	Ознаки ТБ
ТБ легень	Кашель, виділення харкотиння, інтоксикаційний синдром [фебрильна або субфебрильна температура, втрата маси тіла, блідість, слабкість, втрата апетиту], кровохаркання, біль в грудній клітині, патологічні зміни в легенях на рентгенограмі органів грудної клітини.
ТБ різної локалізації	Інтоксикаційний синдром, симптоми, притаманні для органів, які залучені в патологічний процес.
Позалегеновий туберкульоз:	
ТБ бронхів, трахеї та верхніх дихальних шляхів	Інтоксикаційний синдром, кашель, виділення харкотиння, виділення з носа, локальні патологічні зміни слизової оболонки цих органів при бронхоскопії чи ЛОР огляді.
ТБ гортані	Інтоксикаційний синдром, кашель, виділення харкотиння, захриплість голосу, локальні патологічні зміни слизової оболонки гортані при бронхоскопії чи ЛОР — огляді.
ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	Інтоксикаційний синдром, кашель, виділення харкотиння, розширення тіні коренів легень на рентгенограмі органів грудної клітини, ураження бронхів при бронхоскопії.
Туберкульозний плеврит	Інтоксикаційний синдром, біль в грудній клітині, задишка, сухий кашель, наявність випоту в плевральній порожнині.
ТБ нервової системи і мозкових оболонок	Інтоксикаційний синдром [від різко вираженого до помірно вираженого], менингеальний синдром [від різко вираженого до помірно вираженого], патологічні зміни в лікворі, вогнищеві симптоми ураження мозку.
ТБ кісток та суглобів	Інтоксикаційний синдром, локальний біль в кістках та суглобах, холодні абсцеси в м'яких тканинах, патологічні зміни в кістках і суглобах при рентгенологічному дослідженні.
ТБ сечостатевої системи	Інтоксикаційний синдром, дизуричний синдром, патологічні зміни в аналізі сечі, патологічні зміни при рентгенологічному обстеженні органів сечової системи, локальні патологічні зміни слизової оболонки сечового міхура при цистоскопії.
ТБ периферичних лімфатичних вузлів	Інтоксикаційний синдром, збільшення периферичних лімфовузлів, нориці над збільшеними периферичними лімфовузлами.
ТБ кишок, очеревини	Інтоксикаційний синдром [від різко вираженого до помірно вираженого], діарейний синдром, збільшення брижових лімфовузлів при УЗД, синдром кишкової непрохідності.
ТБ шкіри	Інтоксикаційний синдром [від різко вираженого до помірно вираженого], скрофулодерма, вовчак.
ТБ ока	Інтоксикаційний синдром [від різко вираженого до помірно вираженого], передній увеїт, периферичний увеїт, хореоретиніт.
ТБ вуха	Інтоксикаційний синдром, виділення з вуха, зниження слуху, локальні патологічні зміни при ЛОР — огляді.
ТБ надниркових залоз	Інтоксикаційний синдром, синдром Адисона, патологічні зміни наднирників при рентген — дослідженні і УЗД.
Міліарний туберкульоз	Інтоксикаційний синдром [різко виражений], міліарні висипання в легенях при рентген — обстеженні.

В.1.2. Обстеження на туберкульоз легень та первинна діагностика туберкульозу легень в закладах загальнолікарняної мережі:**Симптомокомплекси, що вимагають обов'язкового обстеження на туберкульоз**

Бронхолегеневі симптоми	Симптоми, які тривають понад 2 тижні
Кашель сухий або з виділенням харкотиння понад 2 тижні	Фебрильна, субфебрильна температура
Біль в грудній клітині, що пов'язаний з диханням	Схуднення, втрата апетиту, підвищена пітливість
Кровохаркання, легенева кровотеча	Слабкість
—	Позитивна реакція Манту

В.2. Алгоритм ведення пацієнтів щодо виявлення та профілактики туберкульозу при призначенні та проведенні анти ФНП-терапії у спеціалізованих протитуберкульозних закладах.

В.2.1. При наявності показів щодо призначення пацієнту із ЮА базисної імунобіологічної терапії, хворого направляють у протитуберкульозну установу для подальшого обстеження з метою виключення туберкульозного процесу.

В.2.3. При наявності вищезначених скарг (В.1.1. та В.1.2.), пацієнта направляють у протитуберкульозну установу для подальшого обстеження та підтвердження захворювання на туберкульоз, відповідно до Наказу МОЗ України від 09.06.2006 р. № 384 «Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз».

С. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ**С.1. Вимоги до установ, що надають первинну медичну допомогу:****С.1.1. Кадрові ресурси**

Первинна медико-санітарна допомога хворим з ЮА надається амбулаторно-поліклінічними установами і стаціонарами державної системи охорони здоров'я переважно за місцем проживання

Первинна медико-санітарна допомога хворим з РХ в амбулаторно-поліклінічних установах здійснюється на основі взаємодії лікарів первинної ланки охорони здоров'я: дільничних лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики — сімейних лікарів.

Диспансерне спостереження пацієнтів з ЮА лікарями первинної ланки можливе за умов низького ступеню активності хвороби, або її відсутності та прийому хворим хворобо-модифікуючої терапії, призначеної лікарем дитячим кардіоревматологом.

Терапевтична допомога хворим з РХ в рамках первинної медико-санітарної допомоги організується в районі [центри первинної медико-санітарної допомоги: амбулаторії загальної практики сімейної медицини, фельдшерсько-акушерські пункти, медичні кабінети], в містах [амбулаторія загальної практики сімейної медицини, поліклініках]

С.1.2. Матеріально-технічне забезпечення

Матеріально-технічна база формується відповідно установчих документів МОЗ України щодо умов діяльності лікарів первинної ланки.

С.2. Вимоги до установ, які надають вторинну допомогу**С.2.1. Кадрові ресурси**

Ревматологічна спеціалізована допомога організовується в установах охорони здоров'я України [обласна дитяча лікарня, міська дитяча лікарня/відділення, кардіоревматологічний диспансер].

Медична допомога пацієнтам з ЮА на вторинному рівні надається в амбулаторних та стаціонарних умовах лікарями дитячими кардіоревматологами, що пройшли спеціалізацію з дитячої кардіоревматології у відповідному об'ємі, визначеному законодавством, згідно установчих документів: накази МОЗ України від 19.07.2005 №362, від 15.12.1993 № 243, від 05.12.1991 №173. Призначення імунобіологічних препаратів проводиться консиліумом організатора охорони здоров'я, лікарів-спеціалістів дитячих кардіоревматологів, наукових консультантів — спеціалістів з проблем дитячих ревматичних захворювань в умовах спеціалізованих лікувально-консультативних установ третього рівня надання медичної допомоги.

Проведення лікування імунобіологічними препаратами, його контроль доцільно проводити в умовах лікувальних установ високо спеціалізованої медичної допомоги, перевага надається установам, які мають досвід лікування імунобіологічними препаратами та централізації відповідних хворих.

С.2.2. Матеріально-технічне забезпечення:

*Кардіоревматологічне відділення є структурним підрозділом багатопрофільної лікарні.

кардіоревматологічний кабінет організується відповідно до діючих штатних нормативів в амбулаторно-поліклінічній установі.

кардіоревматологічне відділення має бути обладнане:

— маніпуляційним кабінетом або кабінетом для внутрішньосуглобових маніпуляцій, що обладнаний за принципом «малої операційної»;

— палатою [ліжками] та оснащенням для проведення інтенсивної терапії.

Кардіоревматологічний кабінет повинен мати у своєму розпорядженні приміщення для консультативного прийому хворих, здійснення лікувально-діагностичних процедур [забору біологічних рідин /крові, сечі, суглобової рідини/ для наступного аналізу, внутрішньосуглобових маніпуляцій, тощо].

*Фізіотерапевтичне відділення є структурним підрозділом багатопрофільної лікарні.

Фізіотерапевтичне відділення організується відповідно до діючих штатних нормативів в амбулаторно-поліклінічній установі.

Фізіотерапевтичне відділення має бути обладнаним:

— кабінетами для проведення електропроцедур, ультразвукових та лазерних процедур, кабінетом для лікувальної

фізкультури, масажу.

*Примірний перелік оснащення маніпуляційного кабінету або кабінету для внутрішньосуглобових маніпуляцій при поліклініці або кардіоревматологічному відділенні (Додаток 3).

D. Організаційне забезпечення

D.1. Схема організації медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит (додаток 1).

D.2. Карта моніторингу руху дітей, хворих на ювенільний артрит за I (II) півріччя _____ року (додаток 2).

E. Індикатори якості медичної допомоги

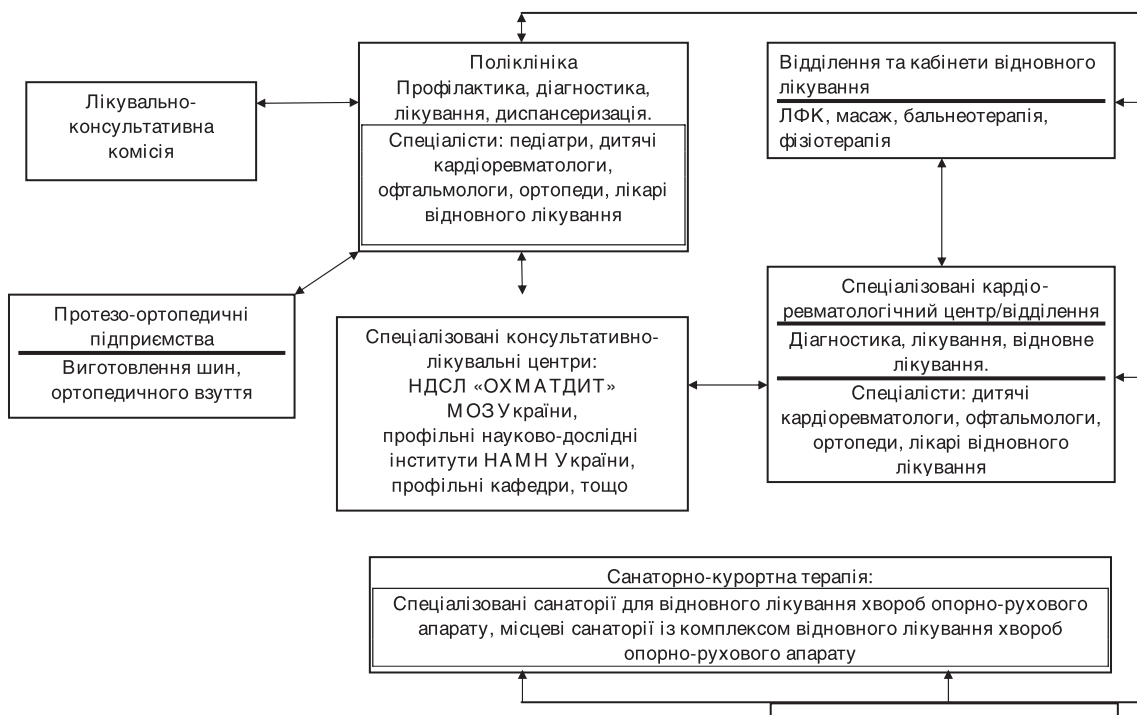
№ п/п	Індикатор	Порогове значення	Методика вимірювання [обчислення]	Фактори впливу
1	Наявність УКПМД та ЛПМД		Наявність у закладі ЛПМД на електронних та /або паперових носіях	Наявність бази Інтернет Наявність наказу по закладу про впровадження УКПМД та ЛПМД
2	Забезпечення навчання медичного персоналу медико-організаційним технологіям та ЛПМД	90–95%	Кількість медичних працівників, які задіяні в виконанні медико-організаційних технологій даного УКПМД та ЛПМД і пройшли навчання x100/ загальна кількість медичних працівників, які задіяні в виконанні технологій даного УКПМД [фізичних осіб]	Наявність наказу по закладу про впровадження УКПМД та ЛПМД, забезпечення мотивації медичного персоналу до впровадження технологій ЛПМД
3	Наявність сучасного медичного обладнання для надання кваліфікованої допомоги дітям із ЮА	95% і більше	Кількість наявного сучасного медичного обладнання x100/ кількість передбаченого табелем оснащення сучасного медичного обладнання	Наявність бюджетних джерел для придбання необхідного медичного обладнання.
4	Частка хворих на ЮА, які надали поінформовану згоду на медичні заходи, відображені у ЛПМД	90% і більше	Кількість хворих на ЮА в індивідуальних картах стаціонарного хворого, яких наявна поінформована згода на медичні заходи, відображені у ЛПМД.	Наявність бланків поінформованої згоди на на медичні заходи, відображені у ЛПМД, навчання медичного персоналу технологіям УКПМД «ВПКР»
5	Частка хворих на ЮА, у яких виявлене покращення на фоні медикаментозного лікування через 3 місяці	70% і більше	Кількість хворих на ЮА, у яких виявлене покращення на фоні медикаментозного лікування через 3 місяці	Наявність карти стаціонарного хворого у динаміці захворювання.
6	Наявність карти стаціонарного хворого [карти амбулаторного хворого] щомісячних записів щодо діагностики та лікування за умови відсутності змін програми лікування; у випадку зміни лікування — при кожній зміні	100%	Карты стаціонарного хворого на ЮА	Навчання персоналу моніторингу стану хворого
7	Наявність у медичній документації встановленого зразку інформації щодо досягнення мети лікування — ремісії хвороби	100%	Карта стаціонарного хворого [карта амбулаторного хворого] на ЮА	Навчання персоналу моніторингу стану хворого
8	Наявність в карти стаціонарного хворого [карти амбулаторного хворого] щорічних записів щодо моніторингу стану щільності кісткової тканини;	60%	Бланк заключення проведення денситометрії	Наявність можливості провести дитині денситометрію.
9	Наявність в карти стаціонарного хворого [карти амбулаторного хворого] щорічних записів щодо у випадку зміни лікування — при кожній зміні		Карта стаціонарного хворого [карта амбулаторного хворого] на ЮА	Наявність карти стаціонарного хворого [карти амбулаторного хворого]

Заступник директора Департаменту

С.І. Осташко

ДОДАТОК 1

Д. Схема організації медичної допомоги дітям, хворим на ЮА



Заступник директора Департаменту

С.І. Осташко

ДОДАТОК 2

Моніторинг руху дітей, хворих на ювенільний артрит за I (II) півріччя _____ року.

Захід	Кількість дітей, хворих на ЮА *(у т.ч. діти з резистентними до базисної терапії формами ЮА (далі – діти з РФ ЮА))								
	Загальна кількість хворих дітей	вік 0–1 рік	вік 1–4 роки	вік 4–15 років	вік 15–17 років				
Взято на облік		* у т.ч. діти з РФ ЮА	* у т.ч. діти з РФ ЮА	* у т.ч. діти з РФ ЮА	* у т.ч. діти з РФ ЮА	* у т.ч. діти з РФ ЮА	* у т.ч. діти з РФ ЮА	* у т.ч. діти з РФ ЮА	* у т.ч. діти з РФ ЮА
Направлено на дообстеження в спеціалізований центр/відділення									
Проведено обстеження з метою перегляду та уточнення тактики лікування									
Призначено схему лікування відповідно стандартам									
Змінено схему лікування									
Призначено лікування імунобіологічними препаратами									
Забезпечено реабілітацію									
Забезпечено санаторно-курортне лікування									
Направлено на ЛКК									
Встановлено статус дитини-інваліда									
Переведено до категорії «дорослих»									

Заступник директора Департаменту

С.І. Осташко

Рекомендовано Министерством Здравоохранения Украины
для лечения Ювенильного артрита

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22 жовтня 2012 № 832

Єдинственный препарат, одобренный
для лечения системного ювенильного
идиопатического артрита у детей с 2-х лет¹⁻³

Эффективность в отношении и системных и
суставных проявлений сЮИА^{1, 4-7}

Возможность преодолеть зависимость от
глюкортикоидов^{1, 4-7}

Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Актемра*.
2. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm251572.htm> (дата последнего посещения 16.01.12.).
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human_med_001042.jsp&mid=WC0b01ac058001d1248jse&tabled=true (дата последнего посещения 16.01.12.).
4. De Benedetti F et al. Oral presentation at ACR 74th Annual Scientific Meeting; November 2010; Atlanta, USA. Abstract #1434.
5. De Benedetti F et al. Oral presentation at EULAR; June 2010; Rome, Italy. Abstract #OP0273.
6. <http://www.actemra.com/hcp/sjia/clinical-data.html> (дата последнего посещения 27.01.2012)
7. De Benedetti F et al. Ann Rheum Dis 2011; 70 (Suppl 3):67; Presentation OP0006 at EULAR 2011.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Актемра

Загальна характеристика:
міжнародна непатентована назва: tocilizumab;
основні властивості лікарської форми: тоцилизумаб - рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептору інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) з підкласу імуноглобулінів ІgG1.
Якісний та кількісний склад:
ліофілізована речовина: 1 флакон містить 80 мг (концентрація у флаконі 80 мг/4 мл) або 200 мг (концентрація у флаконі 200 мг/10 мл) або 400 мг (концентрація у флаконі 400 мг/20 мл) тоцилизумабу;
допоміжні речовини: полісорбат 80, сахароза, динатрію фосфат додекагідрат, натрію дигідрофосфат дигідрат, вода для ін'єкції.
Форма випуску, Концентрат для приготування розчину для інфузії.
Показання для застосування.
Ревматоїдний артрит. Системний ювенільний ідіопатичний артрит. Активний системний ювенільний ідіопатичний артрит у хворих віком від 2-х років і старших, у яких спостерігалася неналежна відповідь на попередню терапію НПВЗ і системними кортикостероїдами. Актемра може призначатися як у вигляді монотерапії (у випадку непереносимості МТ або коли лікування МТ недоречно), так і в комбінації з метотрексатом (МТ).
Спосіб застосування та дози.
Пацієнтам з масою тіла <30кг становить 12 мг/кг 1 раз на 2 тижні, пацієнтам з масою тіла ≥30кг - 8 мг/кг, 1 раз

на 2 тижні внутрішньовенно крапельно протягом щонайменше 1 год.
Актемра розводиться спеціалістом до 100 мл стерильним 0,9 % розчином натрію хлориду в асептичних умовах. Побічна дія.
Для опису частоти побічних реакцій використовуються наступні категорії: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 і < 1/10), рідко (≥1/1000 і < 1/100), інфекції: дуже часто - інфекції верхніх дихальних шляхів. Порушення шлунково-кишкового тракту: часто - виразки ротової порожнини, гастрит, біль в животі. Зміни шкіри та її похідних: часто - висип, свербіж, кропив'янка. Порушення центральної та периферичної нервової системи: часто - головний біль, запаморочення. Серцево-судинні порушення: часто - гіпертензія. Порушення дихальної системи: часто - кашель, задишка. Організм в цілому та реакції в місці введення: часто - периферичні набряки. Зміна лабораторних показників: часто - лейкопенія, нейтропенія, гіперхолестеринемія, підвищення печінкових трансаміназ.
Противопоказання. Гіперчутливість до тоцилизумабу або будь-якого іншого компонента препарату.
Особливості застосування.
Інфекції: не слід починати лікування Актемою пацієнтам з активними інфекційними захворюваннями. При розвитку серйозних інфекцій терапію Актемою слід припинити до усунення інфекції.
Виробник. Чугай Фарма Мануфактурінг Ко. Лтд, Японія для Ф. Хоффман - Лія Рош Лтд, Швейцарія
Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Актемра. Сертифікат про дер. реєстрацію медичного імунобіологічного препарату №768/11-300200000 від 08.06.11.

Медицинская информация о лекарственном средстве для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.
Для размещения в специализированных изданиях, распространения на специализированных конференциях.

ДИСПАНСЕРНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ТРИВАЛИЙ ДОГЛЯД ЗА ДІТЬМИ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ НА РІВНІ ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ

Н.В. Котова

Одеський національний медичний університет

Резюме. Обговорюються питання диспансерного спостереження за хронічно хворими дітьми на первинному рівні, спектр необхідної допомоги, розподіл обов'язків між сімейним лікарем і педіатром-консультантом, необхідність мультидисциплінарного ведення таких дітей, роль допомоги членів сім'ї.

Ключові слова: диспансерне спостереження, хронічно хворі діти, первинна медико-санітарна допомога.

Вступ

Метою Загальнодержавної програми розвитку первинної медико-санітарної допомоги на засадах сімейної медицини на період до 2011 р. було забезпечення зниження рівня захворюваності, інвалідності та смертності населення шляхом формування і налагодження ефективного функціонування системи надання населенню доступної і високоякісної первинної медико-санітарної допомоги на засадах сімейної медицини [3]. Реформування медичної галузі та розвиток ПМСД на засадах сімейної медицини вимагають нового погляду на роль лікаря первинної ланки у наданні допомоги дітям.

За інформацією МОЗ України, організація медичної допомоги дітям в умовах реформування та системного переходу первинної допомоги на засади сімейної медицини здійснюватиметься наступним чином. На первинному рівні — формування та налагодження ефективного функціонування системи надання дітям доступної та високоякісної первинної допомоги з переважним впровадженням засад сімейної медицини. На перехідному етапі (до 2020 р.) пропонується надання медичної допомоги на первинному рівні лікарями загальної практики-сімейної медицини, лікарями-педіатрами дільничними, лікарями-терапевтами. Водночас на цьому етапі необхідно визначити роль педіатра як спеціаліста-консультанта на первинному та вторинному рівнях надання медичної допомоги. Планується, що на первинному рівні відбуватиметься спостереження сімейним лікарем здорової дитини, надання долікарської та лікарської невідкладної допомоги та, у разі необхідності, направлення на вищий рівень або залучення окремих консультантів [1].

Поряд з реформуванням медичної галузі, в Україні здійснюється розвиток соціальних служб, впроваджується соціальна та психологічна допомога. Усі ці процеси також змінюють підхід до надання медичної допомоги на первинному рівні, перетворюють його на командний і мультидисциплінарний.

Мета: обговорення спектру медико-соціальної допомоги дітям з хронічною патологією на первинному рівні, ролі сімейного лікаря та лікаря-педіатра-консультанта при амбулаторному медичному спостереженні за такими дітьми.

Визначення. Хронічні захворювання / хронічні патологічні стани / хронічні інфекції у дітей визначаються як такі, що тривають більше 3 місяців та/або характеризуються персистуючим обмеженням функції будь-якого органу чи системи та потребують медичної допомоги [11].

Епідеміологія. Число хронічно хворих дітей в різних країнах коливається в межах 12–30%. Частка хронічно хворих дітей збільшується з віком від 3,6% дітей у віці до 3 років до 18% у пізньому підлітковому віці [11].

Завдання медичного спостереження за хронічно хворою дитиною на рівні первинної та медико-санітарної допомоги на підставі аналізу джерел літератури та чинних в Україні регламентуючих документів можна узагальнити наступним чином:

- визначення стану здоров'я, оцінку фізичного, нервово-психічного розвитку, оцінка вигодовування/харчування;
- контроль динаміки захворювання, оцінка функції ураженої системи, виявлення ускладнень та супутньої патології;
- оцінка ефективності та безпеки призначеного спеціалістом лікування, контроль та підтримка комплаєнсу/прихильності до тривалого лікування;
- проведення та контроль заходів загальної первинної профілактики (у тому числі імунопрофілактики), неспецифічної/специфічної вторинної профілактики та третинної профілактики наявного захворювання;
- виявлення, надання допомоги, запобігання синдрому жорстокого поводження з дитиною, співпраця з іншими службами з цього питання;
- консультування з питань тривалого догляду, раціонального або лікувального харчування вдома, навчання батьків та дитини основам самопомоги;
- психологічна підтримка;
- організація командної та мультидисциплінарної допомоги;
- ініціація та сприяння наданню державної соціальної допомоги дітям-інвалідам, оцінка якості їхнього життя;
- надання паліативної допомоги.

Постійне диспансерне спостереження. Медичні проблеми ведення хронічно хворої дитини істотно варіюють залежно від характеру захворювання, потребують різної лікувально-профілактичної тактики, тому регулярність і зміст оглядів хронічно хворої дитини лікарем на амбулаторному етапі залежать від нозологічної форми, що виявлена у дитини. Обсяг клініко-діагностичних і лікувально-профілактичних заходів регламентовані клінічними протоколами, затвердженими наказами МОЗ України та наказом МОЗ України від 28.12.2002 № 502 «Про затвердження тимчасових нормативів надання медичної допомоги дитячому населенню в умовах амбулаторно-поліклінічних закладів» [8]. Контроль динаміки захворювання, безумовно, є завданням педіатричної амбулаторної допомоги. Він здійснюється на підставі збору анамнезу, проведення загального об'єктивного обстеження дитини, що ґрунтується на результатах ретельної клініко-лабораторної оцінки функції ураженої системи та організму в цілому. Критеріями ефективності лікування хронічно хворої дитини є: ліквідація, зменшення кількості, скорочення

тривалості загострень; стабілізація, покращення або нормалізація функції ураженого органа або системи; подовження тривалості ремісії, часткова або повна ремісія; відсутність або зворотна динаміка ускладнень; стійка компенсація або одужання (якщо це можливо).

Важливою задачею лікарів первинної ланки є раннє виявлення ускладнень та гострої супутньої патології, поточний контроль виконання призначень вузького спеціаліста, який здійснює спостереження за хронічно хворою дитиною на II або III рівні, оцінка ефективності, безпеки та прихильності до тривалого лікування.

За направленням лікаря первинної ланки хронічно хворий пацієнт скеровується на II рівень медико-санітарної допомоги у наступних випадках: до лікарень інтенсивного лікування — при загостренні захворювання, виникненні ускладнень або супутньої патології за умови наявності відповідної тяжкості стану; до стаціонарних та поліклінічних відділень лікарень планового лікування, консультативно-діагностичних центрів — для планового обстеження, консультації спеціалістів, лікування, профілактичних заходів; до лікарень відновного лікування — для реабілітації; до лікарень медико-соціальної допомоги та хоспісів — за визначеними показаннями за умови їх наявності.

Контроль фізичного розвитку дитини, як здорової, так і хронічно хворої, здійснюється на первинному рівні за результатами вимірювань маси тіла та зросту щомісячно на першому році життя, щоквартально у перші 3 роки, щороку у дітей більш старшого віку, якщо немає показань для більш частого вимірювання (наприклад, деякі захворювання ендокринної системи, ВІЛ-інфекція). За результатами вимірювання будуються графіки фізичного розвитку дитини (маса тіла та довжина/зріст до віку, маса тіла до зросту, індекс маси тіла), що оцінюються з огляду на стандартне відхилення або за центильними таблицями. Затримка у фізичному розвитку (особливо затримка росту) вказує на недостатню ефективність лікування або формування ускладнень хронічного соматичного захворювання або прогресування інфекційного процесу. Позитивна динаміка ліній на графіках фізичного розвитку — критерій ефективності лікування хронічно хворих дітей із затримкою фізичного розвитку соматичного, інфекційного або ендокринного генезу.

Лікар первинної ланки, що безпосередньо контактує з родиною і дитиною, здійснює оцінку ефективності та безпеки тривалого лікування. При виявленні ознак неефективності лікування, що визначається на підставі оцінки клініко-параклінічних даних, доступних для первинного рівня медико-санітарної допомоги, при розвитку гострих побічних дій препаратів хронічно хвору дитину скеровують до спеціаліста, який здійснює диспансерний нагляд на II або на III рівні медичної допомоги або до стаціонарного відділення (за наявності показань).

Важливими умовами ефективності тривалого лікування є комплаєнс, або прихильність до терапії. Комплаєнс (від англ. compliance — згода, поступливість, догідливість) — готовність, бажання, внутрішній обов'язок пацієнта виконувати призначення лікаря. Цей термін частіше застосовують в контексті клінічних випробувань ліків та лікування протягом обмеженого, чітко визначеного часу (під регулярним наглядом). Прихильність до тривалого лікування — це створення в сім'ї умов і зміна поведінки, що сприяють правильному прийому всіх препаратів дитиною (в повній призначеній дозі, в точно визначений час, без пропусків і запізнень, у визначеній лікарем послідовності), правильному харчуванню дитини, правильному зберіганню ліків (у тому числі під час поїздок). Прихиль-

ність передбачає впевненість сім'ї та дитини у необхідності тривало лікувати дитину належним чином. Цей термін, як правило, використовують у контексті лікування протягом багатьох років або усього життя (наприклад, при цукровому діабеті, ВІЛ-інфекції тощо), тому що він включає не тільки дотримання режиму прийому препаратів, а й узгодження способу життя і прийому ліків. В ідеалі прихильність/комплаєнс повинні дорівнювати 100%, що означає, що усі препарати протягом визначеного часу (наприклад, за 1 місяць) прийняті у повній дозі, у визначений час, а також були виконані спеціальні рекомендації щодо прийому їжі та інших ліків (щоб посилити терапевтичний ефект або виключити негативну взаємодію). Прихильність або комплаєнс менше 80% вважаються недостатньо задовільними, а при окремих захворюваннях — незадовільними (ВІЛ-інфекція) [12,13]. Доведено, що при високому комплаєнсі або добрій прихильності ефективність лікування значно зростає, а смертність від хронічних захворювань знижується.

Підготовку до тривалого лікування, як правило, здійснюють спеціалісти, але лікарі первинної ланки також можуть брати участь у консультуванні сім'ї з цього приводу. По-перше, необхідно встановити, хто буде давати дитині ліки або контролювати дитину, яка приймає ліки сама. Усіх цих осіб консультують з питань комплаєнсу/прихильності до тривалого лікування. Якщо дитина маленька, батьків навчають, як правильно давати дитині ліки. Трохи старшу дитину навчають самостійно ковтати таблетки. Дитину шкільного віку навчають самостійно дотримуватися режиму лікування. Щоб виявити суттєві перешкоди (бар'єри) до комплаєнсу/прихильності та усунути їх, доцільно: всебічно обговорити з батьками/дитиною план лікування та виявити можливі бар'єри до лікування; порадити, як усунути ці перешкоди (бар'єри); отримати згоду на виконання поради; підтримати вибір батьків, обговорити, яка допомога потрібна сім'ї, щоб розпочати лікування; визначити організаційні заходи щодо початку лікування та надати інформацію про джерела допомоги, письмову інформацію про графік спостереження на первинному рівні та у спеціаліста.

Контроль комплаєнсу/прихильності до тривалого лікування краще здійснюють медичні працівники, які безпосередньо, регулярно і часто контактують з родиною, ніж ті, що зустрічаються з дитиною раз на декілька місяців. Тобто роль сімейного лікаря у контролі комплаєнсу/прихильності, що включає облік/перевірку призначених до прийому і прийнятих хворою дитиною препаратів, важко переоцінити.

Кількісну оцінку дотримання режиму лікування здійснюють за формулою: (А-В):А 100%, де А — число таблеток, які дитина повинна була прийняти за 4 тижні, В — число таблеток, які не були прийняті за 4 тижні.

Якісний контроль за дотриманням режиму тривалого лікування включає оцінку своєчасності прийому ліків, що дуже важливо для утримання достатньо високої терапевтичної концентрації ліків у сироватці крові. Необхідно також оцінювати умови зберігання ліків. Недотримання рекомендацій щодо прийому ліків, характеру та часу харчування у деяких випадках може істотно змінити всмоктування препаратів, його концентрацію в сироватці крові, що негативно позначиться на ефективності лікування [12,13]. Регулярна оцінка ставлення батьків та дитини до лікування дає можливість прогнозувати подальшу прихильність.

Комплаєнс/прихильність до тривалого лікування з часом можуть знижуватися. Причини порушення прихильності бувають різними, найбільш типові такі: побічна

дія ліків, що призводить до поганого самопочуття дитини; поліпшення стану здоров'я дитини та її самопочуття («Навіщо приймати ліки, коли вже все добре?»); зміни життєвого устрою, як позитивні, так і негативні (дитина почала ходити до школи або в неї змінився режим дня, навчання; змінилася особа, яка піклується про дитину, тощо); «втомленість» від необхідності лікуватися й жити за суворим розкладом. Підтримка комплаєнсу/прихильності — важлива задача усіх медичних працівників, хто контактує з родиною і дитиною, особливо лікарів первинної ланки, які знають усіх членів сім'ї.

При кожному огляді хронічно хворої дитини, при бесіді з її батьками на будь-якому рівні медичної допомоги необхідно оцінювати прихильність до тривалого лікування, обговорювати ставлення до лікування. За допомогою навичок ефективного спілкування необхідно виявляти проблеми, що перешкоджають ефективному лікуванню, та радити, як їх усувати, формувати впевненість в необхідності подальшого лікування найкращім чином. За неможливості вирішити проблему на своєму рівні доцільно переадресувати батьків (дитину) до служб, організацій або закладів, де можуть надати кваліфіковану допомогу, організувати мультидисциплінарну допомогу.

Призначаючи лікування супутньої (гострої) патології, лікар первинної ланки та педіатр-консультант повинні враховувати вплив ліків на перебіг хронічного захворювання («Чи може призначення призвести до прогресування захворювання?»), взаємодію з ліками, призначеними для лікування хронічного захворювання («Чи не призведе призначення до зменшення біодоступності або зниження концентрації препаратів у сироватці крові?», «Чи не будуть потенціюватися побічні дії ліків?»).

Тривалість постійного диспансерного спостереження за хронічно хворою дитиною залежить від нозологічної форми. Наприклад, дитину з бронхіальною астмою можна зняти з обліку за відсутності загострень та ускладнень протягом 5 років; дитина з цирозом з диспансерного нагляду не знімається. Зняття дитини з диспансерного спостереження здійснює вузький спеціаліст (найчастіше у закладах III рівня допомоги). Педіатр-консультант повинен своєчасно скерувати дитину для зняття з обліку.

Лікар первинної ланки проводить первинну профілактику, виявляє та сприяє усуненню загальних факторів ризику (таких, як нераціональне харчування, шкідливі звички у дітей підліткового віку, небезпечне середовище проживання). Імунопрофілактику, як захід специфічної первинної профілактики, хронічно хворій дитині доцільно здійснювати на рівні педіатричної амбулаторної (іноді стаціонарної) допомоги.

Згідно з наказом МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів», хронічно хворі діти (з ВІЛ-інфекцією, цукровим діабетом, імунодефіцитами, хронічними захворюваннями печінки, нирок, легень, серцево-судинної системи, деякими гематологічними розладами) мають високий ризик виникнення та тяжкого перебігу інфекцій, тому їм рекомендуються додаткові щеплення за станом здоров'я: проти грипу, проти пневмококової інфекції, менингококової інфекції, вітряної віспи, гепатитів В і А [9].

Усі вакцини та анатоксини протипоказані дітям: з гострим захворюванням або при загостренні хронічного захворювання; при органічних прогресуючих захворюваннях нервової системи, гідроцефалії та гідроцефальному синдромі у стадії декомпенсації, епілепсії, епілептичному синдромі із судомами не рідше, ніж 2 рази на місяць; якщо

були тяжкі ускладнення від попередньої дози у вигляді анафілактичної реакції або токсичної еритеми; при алергічній реакції на будь-який компонент вакцини, анатоксину; при вродженому комбінованому імунодефіциті, первинній гіпогаммаглобулінемії; при проведенні імуносупресивної терапії (у тому числі при системному застосуванні преднізолону в дозі більше 1 мг/кг/добу, що триває більше 14 діб). Усі живі вакцини протипоказані при транзиторній гіпогаммаглобулінемії, злоякісних новоутвореннях, ВІЛ-інфекції. Дітей із судомами в анамнезі вакцинують проти кашлюку ацелюлярною вакциною. Живі вакцини проти кору, паротиту і краснухи не вводять дітям з алергічними реакціями на аміноглікозиди, анафілактичними реакціями на яєчний білок, після введення препаратів крові [9].

Заходи вторинної профілактики, що спрямовані на усунення наявних факторів ризику, які за певних умов можуть призвести до виникнення декомпенсації, загострення або рецидиву хронічного захворювання, повинні здійснюватися педіатрами. Найбільш ефективними неспецифічними методами вторинної профілактики є: диспансерний нагляд як комплексний метод раннього виявлення прогресування захворювань, динамічного спостереження за станом здоров'я; ефективне лікування інших станів. Специфічна вторинна профілактика — це призначення препаратів з метою запобігання загостренню або прогресуванню захворювання. Приклади специфічної вторинної профілактики: призначення антибактеріальних препаратів дітям з хронічною ревматичною хворобою серця; призначення триметаприм/сульфаметоксазолу дітям з імунодефіцитом, аглютеніа дієта при целиації. Підтримувати прихильність до виконання таких призначень можуть сімейні лікарі.

Третинна профілактика у хронічно хворих дітей — це комплекс заходів, спрямованих на боротьбу з ускладненнями, реабілітація хворих, що втратили можливість повноцінної життєдіяльності. Третинна профілактика має на меті медичну (відновлення функцій органів і систем організму), соціальну (формування впевненості у власній соціальній придатності), трудову (можливість навчання, можливість відновлення трудових навичок), психологічну (відновлення поведінкової активності) реабілітацію. Індивідуальний план реабілітації кожної дитини складається педіатром, він враховує етапи реабілітації в стаціонарі, вдома або в амбулаторно-поліклінічних умовах, у відділенні відновного лікування, а також санаторно-курортне лікування та сезонне оздоровлення. Організація третинної профілактики потребує мультидисциплінарного підходу.

Встановлено, що хронічно хворі діти (особливо з розладами поведінки) є групою ризику щодо жорстокого поводження з дитиною у вигляді фізичного та психоемоційного насильства, зневаги або занедбаності. Згідно з міжвідомчим наказом «Про порядок розгляду звернень та повідомлень з приводу жорстокого поводження з дітьми або реальної загрози його вчинення» від 16.01.2004 № 5/34/24/11, дільничний педіатр грає одну з ключових ролей у виявленні та запобіганні випадків жорстокого поводження з дитиною [10]. Він виявляє, реєструє випадки жорстокого поводження з дитиною, повідомляє про них органи внутрішніх справ та службу у справах неповнолітніх за місцем проживання та співпрацює з цими службами, надає медичну допомогу і скеровує дитину для отримання психосоціальної реабілітації. Згідно з наказом, якщо випадки жорстокого поводження з дитиною були виявлені в інших закладах, особи, що їх виявили, зобов'язані повідомити про це дільничного педіатра, органи внутрішніх справ та відповідну службу у справах неповнолітніх за місцем проживання дитини. Після

реформування первинної допомоги виявлення, реєстрація, профілактика синдрому жорстокого поводження з дитиною, взаємодія з іншими службами, ймовірно, стане обов'язком сімейних лікарів, як фахівців, що безпосередньо контактують з родиною.

Лікування хронічних захворювань у цілому ряді випадків не призводить до повного одужання і тому націлене на зменшення тяжкості клінічних проявів хвороби. З цього витікають особливі вимоги до побудови взаємодій з хронічно хворою дитиною та її родичами.

Тривалий догляд за хронічно хворою дитиною в сім'ї — це медичні, психологічні та соціальні заходи, що спрямовані на виконання членами сім'ї вдома лікувально-профілактичних дій з доведеною ефективністю, тобто на організацію самопомоги, що сприятиме покращенню стану здоров'я та якості життя дитини, зменшенню щоденного стресу у членів сім'ї.

Організація тривалого догляду за хронічно хворою дитиною на первинному рівні включає такі компоненти: усебічна оцінка життєдіяльності сім'ї; консультування та навчання членів сім'ї та дитини наданню самопомоги; створення умов для надання мультидисциплінарної допомоги і психосоціальної підтримки; сприяння отриманню допомоги «рівний-рівному», асоціацій сімей, де є діти з такою ж патологією. Лікар здійснює оцінку життя дитини/родини у динаміці: виявляє фактори, що впливають на стан здоров'я і життя дитини; оцінює рівень знань батьків/дитини про наявну хворобу, план лікування, прогноз. Батьки та дитина повинні знати, що прогноз захворювання може змінюватися при появі або усуненні певних факторів ризику, а також що результат часто залежить від осіб з найближчого оточення та середовища, де мешкає дитина. Ефективність самопомоги в сім'ї ґрунтується на вірі в можливість покращення стану дитини, вмотивованості та готовності сім'ї та дитини до змін, упевненості у собі та в успіху, в правильності вибору пріоритетів.

Для забезпечення ефективного постійного догляду необхідна співпраця між медичними працівниками первинної ланки / педіатричної амбулаторної допомоги, батьками/сім'єю і дитиною. Необхідно навчити матір (сім'ю) надавати щоденну допомогу дитині, навчити дитину безпечної поведінки, бо від цього залежить ефективність лікування та стан її здоров'я. Співпраця матері (сім'ї), дитини і медичних працівників — це угода між людьми з метою подальшої спільної роботи за намеченим планом. При такій співпраці відповідальність розподіляється між сторонами за угодою, тобто налагоджуються партнерські відносини між медичними працівниками, сім'єю і дитиною. Це є альтернативою патерналістським відносинам (лат. *paternus* — батьківський, опіка і керівна роль до підопічних), при яких лікар керує, а сім'я виконує розпорядження. При партнерських відносинах кожна із сторін-партнерів знає, яка роль їй відведена. Партнери ставляться один до одного з повагою. Жоден із них не є головним. Необхідно заохочувати сім'ю і дитину самостійно керувати веденням хронічного захворювання, брати на себе відповідальність за щоденне лікування. Для досягнення цієї мети слід дотримуватися 10 принципів:

- 1) установлювати й підтримувати контакт із родиною та дитиною;
- 2) діяти на користь батьків та дитини;
- 3) використовувати навички ефективного спілкування при консультуванні та навчанні батьків і дітей;
- 4) підтримувати прагнення батьків / членів сім'ї до самостійного спостереження за станом дитини і догляду за нею, підвищувати якість самопомоги вдома;

5) обговорювати з батьками/дитиною порядок подальшого постійного спостереження та скласти графік візитів до лікувального закладу первинної ланки та до спеціалістів, пояснювати, у яких випадках необхідно негайно звернутися по медичну допомогу;

6) використовувати можливості консультування методом «рівний — рівному»;

7) допомагати батькам встановити контакт із асоціацією сімей, де є діти з такою ж патологією, надавати їм контактну інформацію, сприяти створенню таких асоціацій;

8) використовувати письмові джерела інформації (пам'ятки, буклети, схеми, таблиці та інші документи), що сприятимуть якості самопомоги;

9) формувати й підтримувати прихильність до тривалого лікування, допомагати сім'ї у створенні таких умов, щоб дитина могла правильно приймати ліки; оцінювати прихильність і консультувати батьків/дитину, надавати психологічну підтримку;

10) використовувати мультидисциплінарний та командний підхід при організації ефективного тривалого догляду, співпрацювати зі спеціалістами різного профілю, державними соціальними службами, неурядовими організаціями [1].

Допомога у вирішенні психологічних і соціальних проблем. Наявність у дитини хронічного захворювання впливає на її почуття, зачіпає її особу та істотно міняє спосіб життя. Усе це стосується і батьків дитини.

У хронічно хворій дитині є не тільки соматичні проблеми. З віком у дитини розвивається низка психологічних проблем: зниження самооцінки; звуження горизонтів можливостей; обмежений саморозвиток особистості; різке обмеження числа альтернативних варіантів вибору в тій або іншій життєвій ситуації; відчуття залежності від інших осіб, медичного персоналу і медичної техніки життєзабезпечення; неприйняття і нерозуміння суспільством, соціальна ізоляція і депресія. Усі ці проблеми значно знижують якість життя, погіршують перебіг хронічного захворювання, знижують прихильність до тривалого лікування.

Батьки хронічно хворій дитині стикаються з наступними проблемами: втрата надії на повне одужання дитини; почуття залежності від лікувальної установи, персоналу, апаратури; складності при вихованні, передачі життєвого досвіду, крах надій на реалізацію в дитині прагнень, не досягнутих батьками; обмеження особистих і професійних перспектив; зниження матеріальних можливостей сім'ї; порушення звичного порядку життя і життєвих планів; обмеження особистих контактів; різне розуміння подружжям тяжкості хвороби і необхідності тих або інших втручань, неоднаковий вантаж відповідальності, що провокує внутрішньосімейні конфлікти, які призводять до розпаду сім'ї; конфронтація зі смертю.

У межах мультидисциплінарного ведення хронічно хворій дитини на усіх рівнях необхідно створювати умови для надання психологічної допомоги дитині та її батькам (за необхідності) спеціалістами-психологами або скеровувати дитину та її батьків в інші заклади, де вони можуть отримати психологічну допомогу.

Інвалідність — соціальна недостатність внаслідок обмеження життєдіяльності людини, яка викликана порушенням здоров'я зі стійким розладом функцій організму, що призводить до необхідності соціального захисту і допомоги.

Перелік медичних показань, що дають право на одержання державної соціальної допомоги на дітей-інвалідів віком до 18 років, визначено наказом МОЗ України, Міністерства праці та соціальної політики України, Міністер-

ства фінансів України від 08.11.2001 № 454/471/516 [5]. Згідно із наказом МОЗ України від 04.12.2001 р. № 482 «Про затвердження порядку видачі медичного висновку про дитину-інваліда віком до 18 років», встановлення у дитини медичних показань для визнання її інвалідом здійснюється лікарсько-консультативними комісіями лікувально-профілактичних закладів III–IV рівня (дитячих лікарень, диспансерів тощо), де діти перебувають на диспансерному обліку та спеціалізованому лікуванні [6]. Наявність у дитини медичних показань для визнання її інвалідом обґрунтовується лікуючим лікарем у медичній документації установи із зазначенням хвороби згідно з МКХ-10 та заноситься до виписки з медичної карти стаціонарного хворого або консультативного висновку спеціаліста за підписами лікуючого лікаря, завідувача відділення (поліклініки), заступника головного лікаря з медичної частини, засвідченими печаткою лікувально-профілактичного закладу. Виписка видається на руки батькам дитини, іновивателям, опікуну або піклувальнику. Визнання дитини інвалідом та оформлення медичного висновку про дитину-інваліда віком до 18 років здійснюється лікарсько-консультативною комісією дитячого лікувально-профілактичного закладу за місцем проживання дитини після особистого огляду її та за наявності виписки. Письмове обґрунтування визнання дитини інвалідом віком до 18 років фіксується в історії розвитку дитини за підписами голови та членів лікарсько-консультативної комісії, а дані про оформлення та видачу медичного висновку заносяться до журналу запису висновків лікарсько-консультативної комісії. Згідно із спільним наказом Міністерства праці та соціальної політики, Міністерства фінансів та МОЗ України від 30.04.2002 №226/293/169 «Про затвердження Порядку надання державної соціальної допомоги інвалідам з дитинства та дітям-інвалідам», заклади охорони здоров'я у триденний строк зобов'язані надіслати медичний висновок про визнання дитини інвалідом до органу праці та соціального захисту населення за місцем проживання дитини-інваліда [7]. Не вирішеним питанням є об'єктивна оцінка якості життя дітей-інвалідів. Спеціально розроблені опитувальники для оцінки якості життя дітей з урахуванням віку, як правило, використовують в наукових дослідженнях, але не використовуються у практичній діяльності лікарів, що зумовлено цілою низкою причин [2].

Модель консультування з метою вирішення проблем при диспансерному спостереженні та тривалому догляді за хронічно хворою дитиною. Професійне надання допомоги хронічно хворій дитині на будь-якому рівні передбачає 5-етапну модель консультування батьків/членів сім'ї/дитини медичним спеціалістом, так званий, «A's Cycle» (Assess — оцінка або виявлення проблеми, Advise — порада, Agree — погодження, Assist — підтримка, практична допомога, Arrange — послідовність дій або впорядкування) [1], що за контекстом можна перекласти як 5-етапна модель консультування «5П»: 1) проблема; 2) порада; 3) погодження; 4) підтримка, практична допомога; 5) послідовність дій (рис. 1).

На першому етапі до візиту або у ході візиту до лікаря необхідно виявити найбільш значущу для батьків (членів сім'ї) / дитини проблему, що потребує вирішення. Проблема виявляють за допомогою відкритих запитань: «Що Вас хвилює?», «Яке питання Вас прийшли обговорити?». На другому етапі у ході візиту проводиться консультування з цього питання, пропонуються та обговорюються можливі шляхи вирішення проблеми. Медичний спеціаліст допомагає батькам/дитині зробити обізнаний вибір. На третьому етапі після консультування або через деякий

час батьки/дитина надають інформовану згоду (за необхідності, письмову) виконувати рекомендацію/пораду, що найбільш для них прийнятна. Четвертий етап — це психологічна підтримка та з'ясування, яка практична допомога потрібна матері або дитині для виконання прийнятого рішення. На п'ятому етапі обговорюється послідовність дій, складається план виконання прийнятого рішення, надаються письмові рекомендації. Дотримання такого алгоритму дає можливість вирішувати будь-які питання постійного медичного спостереження та тривалого догляду за хронічно хворою дитиною. Якщо у ході одного візиту до лікаря у батьків/дитини виникає декілька проблем, що потребують вирішення, то кожен з них розглядають у п'ять етапів, користуючись моделлю «5П».

Контроль болю та паліативна допомога. При наданні допомоги хронічно хворій дитині вдома необхідно вміти виявляти біль і контролювати її. Існує багато причин болю у хронічно хворій дитині, наприклад стоматит або виразки в порожнині рота, артралгії, головний біль, біль у животі. Необхідно вміти розпізнавати біль у дитини і полегшити його. Маленькі діти не можуть поскаржитися, тому необхідно навчити батьків впізнавати ознаки болю. Нетривалий біль виявляється плачем і страждальним виразом обличчя. Ознаки постійного (тривалого) болю — це дратівливість, небажання рухатися, відсутність інтересу до всього, зниження уваги, проблеми зі сном, зміни в рухах, неспокій, почастищення дихання або серцебиття. При спостереженні за дитиною слід враховувати, що біль і дратівливість, яка не зумовлена болем, можуть виявлятися однаково, але їх потрібно розрізняти. Трохи старші діти можуть визначити ступінь болю за кількістю пальців руки або за «Шкалою оцінювання болю» (рис. 2), де зображені різні обличчя (усміхнені або похмурі) [12].

Існує низка методів полегшення болю без використання лікарських препаратів, про які необхідно повідомити батьків, наприклад активне відвернення уваги з урахуванням віку дитини. Дітей більш старшого віку можна відволікти грою, цікавою історією або розмовою, музикою або пісню. Маленьку дитину можна поносити на руках. Для дітей будь-якого віку можна використовувати подразники, які відволікають увагу, такі як погладження, похитування, масаж, зігрівання.

При лікуванні хронічного або сильного болю необхідне медикаментозне знеболення. Існує три етапи процесу зне-

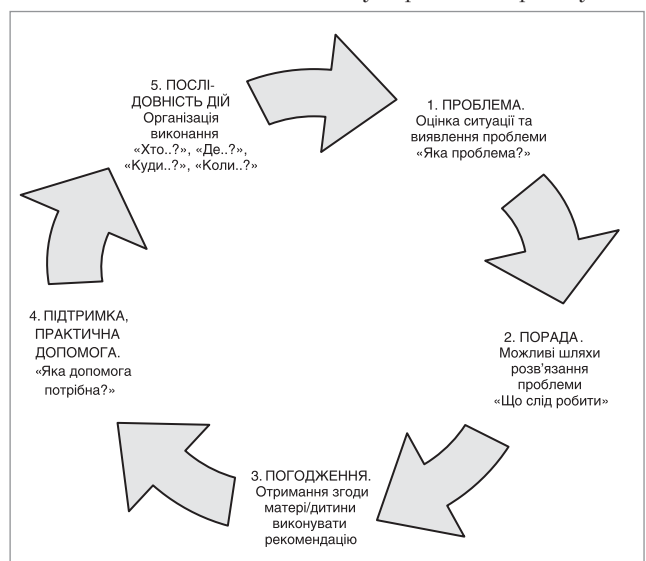


Рис. 1. Модель консультування «5П»: 1) проблема; 2) порада; 3) погодження; 4) підтримка, практична допомога; 5) послідовність дій



Рис. 2. Шкала оцінювання болю

боління. Перший етап: якщо у дитини уперше виявлений біль і вона не вживала ніяких ліків, розпочинають з призначення препаратів 1-го ряду: парацетамол або ібупрофен. При виборі препарату також враховують, чи потрібний протизапальний ефект, і чи є протипоказання до їх застосування. Ібупрофен особливо ефективний при болях в кістках. Призначення аспірину дітям протипоказано. Для дітей молодше 2 років перевага надається парацетамолу. Другий етап: якщо біль триває або за повторною оцінкою посилюється від слабкої до помірної, то до знеболюючого препарату, що застосовувався на 1-му етапі (парацетамол або ібупрофен), додають кодеїн. Третій етап: якщо біль триває або за наступною оцінкою посилюється, використовують одночасно знеболюючий препарат 1-го етапу і морфін для застосування внутрішньо. Не можна поєднувати морфін з кодеїном. Потреба у третьому етапі знеболення, як правило, виникає у пацієнтів, хвороба яких наближується до термінальної стадії, що потребують паліативної допомоги.

Паліативна допомога — напрям медичної та соціальної діяльності, метою якого є поліпшення якості життя інкурабельних хворих та їхніх сімей за допомогою запобігання і полегшення їхніх страждань, завдяки ранньому виявленню, ретельній оцінці, купіруванню болю та інших симптомів — фізичних, психологічних і духовних (ВООЗ, 2002) [14,15]. Термін «паліативний» походить від латинського «pallium», що означає «маска» або «плащ». Це відображує суть паліативної допомоги: маскування або приховування проявів невиліковної хвороби та/або забезпечення плаща-покриву для захисту тих, хто залишився «в холоді та без захисту». Об'єктом паліативної допомоги є не лише сам пацієнт, але й члени сім'ї та інші особи, що доглядають хворого, їх здоров'я і благополуччя. Цей вид допомоги виходить за рамки періоду надання допомоги хворому

під час хвороби та включає підтримку близьких і після смерті пацієнта, які переживають тяжку втрату. Основні завдання паліативної допомоги: адекватне знеболення і купірування інших фізичних симптомів хвороби; психологічна підтримка хворого та осіб, які його доглядають; формування ставлення до смерті як до нормального етапу життя людини; задоволення духовних потреб хворої дитини та її близьких; вирішення соціальних і юридичних питань; вирішення біотичних питань. Принципи паліативної допомоги мають бути застосовані якомога раніше у разі будь-якого хронічного, інкурабельного захворювання, включають контроль болю, медико-соціальне та психологічне ведення/супроводження пацієнта та сім'ї. Хоспісний етап паліативної допомоги розглядається як допомога наприкінці життя і розпочинається, коли радикальне лікування вже проведено, але захворювання прогресує у термінальну стадію, або коли лікування не показано у зв'язку із пізнім виявленням хвороби або зовсім не існує лікування. Паліативна допомога надається мультидисциплінарною командою спеціалістів, як вдома, так і в стаціонарах (хоспісні відділення, палати) на базі лікарень, диспансерів, стаціонарних відділень закладів соціального захисту. До допомоги залучаються родичі та волонтери.

Паліативна допомога в Україні ще тільки розвивається [4]. Для надання медико-соціальної допомоги планується у кожному медичному окрузі створити хоспіс як самостійний медичний заклад. До складу хоспісу будуть входити: стаціонар, відділення амбулаторної паліативної служби та відділення сестринського догляду вдома. Чи будуть ці заклади надавати паліативну допомогу дітям?

Висновки

Якість амбулаторної допомоги може значно впливати на ефективність лікування дітей з хронічною патологією, стан їхнього здоров'я та якість життя сім'ї. Медичну допомогу дітям з хронічною патологією повинні надавати як сімейні лікарі, так і педіатри-консультанти, при цьому здоров'я дитини не може бути критерієм розподілу обов'язків між ними. Сімейні лікарі можуть і повинні здійснювати контроль та підтримувати прихильність до тривалого лікування дитини. Реформування первинної медико-санітарної допомоги потребує не тільки подальшого обговорення, визначення і розподілу обов'язків між сімейними лікарями і педіатрами-консультантами, але й подальшого впровадження мультидисциплінарного підходу до ведення хронічно хворих дітей (із залученням психологів, соціальних робітників, спеціалістів із соціальної допомоги тощо), створення чіткої системи переадресації дитини для надання якісної професійної допомоги. Робота з родиною щодо підвищення якості тривалого догляду та самопомоги також є важливою складовою ефективною допомогою дитині з хронічною патологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Відповіді на питання з реформування медичного обслуговування [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/reform_answers.html. — Назва з екрану.
2. Новик А. А. Исследование качества жизни в педиатрии / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. — М. : РАЕН, 2008. — 108 с.
3. Про затвердження Загальнодержавної програми розвитку первинної медико-санітарної допомоги на засадах сімейної медицини до 2012 року : Закон України від 22.01.2010 р. №1841—VI [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/ed_2010_01_22/T101841.html. — Назва з екрану.
4. Про затвердження заходів щодо розвитку паліативної допомоги в Україні на 2009—2010 роки : наказ МОЗ України від 26.06.2009 р. № 463 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
5. Про затвердження Переліку медичних показань, що дають право на одержання державної соціальної допомоги на дітей-інвалідів віком до 16 років : наказ МОЗ України, Міністерства праці та соціальної політики України, Міністерства фінансів України від 08.11.2001 № 454/471/516. — К., 2001.
6. Про затвердження порядку видачі медичного висновку про дитину-інваліда віком до 18 років : наказ МОЗ України від 04.12.2001 р.

- № 482 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
7. Про затвердження Порядку надання державної соціальної допомоги інвалідам з дитинства та дітям-інвалідам : наказ Міністерства праці та соціальної політики України, Міністерства фінансів України, МОЗ України від 30.04.2002 № 226/293/169. — К., 2002.
 8. Про затвердження Тимчасових нормативів надання медичної допомоги дитячому населенню в умовах амбулаторно-поліклінічних закладів : наказ МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
 9. Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів : наказ МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
 10. Про порядок розгляду звернень та повідомлень з приводу жорстокого поводження з дітьми або реальної загрози його вчинення : наказ Державного комітету України у справах сім'ї та молоді, Міністерства внутрішніх справ України, Міністерства освіти і науки України, МОЗ України від 16.01.2004 р. № 5/34/24/11. — К., 2004.
 11. Evidence-based care guideline for chronic care: self-management. — National Guideline Clearinghouse, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2007. — 32 p.
 12. IMCI Complementary course on HIV/AIDS / World Health Organization, UNICEF, 2006. — Access mode http://www.who.int/child_adolescent_health/doc*uments/9241594373/en/index.html. — Title from screen. — (Обучающий курс «Интегрированное ведение болезней детского возраста». — ВОЗ/ЮНИСЕФ, 2008).
 13. Lutfey K. E. Beyond «compliance» is «adherence». Improving the prospect of diabetes care / K. E. Lutfey, W. J. Wishner // Diabetes Care April. — 1999. — Vol. 22 (4). — P. 635—639.
 14. Palliative Care: The World Health Organization's Global Perspective // Journal of Pain and Symptom Management. — 2002. — Vol. 24. — P. 91—96.
 15. World Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. — 2nd ed. — Geneva : WHO, 2002.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ДЛИТЕЛЬНЫЙ УХОД ЗА ДЕТЬМИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА УРОВНЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ

Н.В. Котова

Резюме. Обсуждаются вопросы диспансерного наблюдения за детьми с хронической патологией на первичном уровне, спектр необходимой помощи, распределение обязанностей между семейным врачом и педиатром-консультантом, необходимость мультидисциплинарного ведения таких детей, роль помощи членов семьи.

Ключевые слова: диспансерное наблюдение, хронически больные дети, первичная медико-санитарная помощь.

FOLLOW-UP AND CHRONIC CARE OF THE CHILDREN SUFFERING FROM CHRONIC MORBID CONDITIONS AT THE PRIMARY HEALTH CARE FACILITY

N.V. Kotova

Summary. The questions, which are addressed here, basically related to the ambulatory clinical observation of the children suffering from chronic morbid conditions at the primary health care level, the scope of proper assistance and sharing of responsibilities between the family physicians and paediatric-consultants, as well as the necessity of multidisciplinary approach for these children, self-management components.

Key words: Follow-up, Children with Chronic Illness /Conditions, Primary Health Care.

НОВОСТИ

Молочные зубы можно использовать для получения стволовых клеток

Семилетняя Бекка Грэхам из Южного Ланаркшира приняла участие в программе британских медиков, предлагающих использовать стволовые клетки из молочных зубов.

Специалисты сообщили, что заморозили молочные зубы девочки, чтобы она позднее могла ими воспользоваться, к примеру, для лечения диабета, рака, травм позвоночника, инсульта и болезней печени.

Как оказалось, молочные зубы, точнее пульпы, являются ценным источником клеток. У ребенка взяли

два зуба на хранение минимум на 30-лет. Их удалил ее отец — дантист. Специалисты напомнили, что ранее медики уже использовали клетки из зубов для восстановления костей или лечения периодонтита.

Родители девочки задумались о сборе клеток сразу после рождения дочери, однако не успели забрать их из пуповинной крови. Сейчас пока нет распространенных технологий персонифицированного лечения, но вскоре все изменится, верят родители Бекки.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

КАШЛЮК НЕМОВЛЯТ: МОЖЛИВІ ШЛЯХИ ПОПЕРЕДЖЕННЯ

Ф.І. Лапій

НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Резюме. Проаналізовано дані світової статистики щодо захворюваності та смертності дітей від кашлюку. Показано результати численних досліджень з вивчення ефективності та безпеки вакцин з кашлюковим компонентом.

Ключові слова: кашлюк, захворюваність, смертність, вакцина, вакцинація.

Кашлюк — високо контагіозне бактеріальне захворювання, яке викликається грамнегативною бактерією *Bordetella pertussis*. На початку ХХ ст. дане захворювання було однією з головних причин смерті дітей перших років життя.

Рутинна вакцинація проти дифтерії, правця та кашлюку, що розпочалася з 40-х рр. ХХ ст., відіграла вирішальну роль у зниженні захворюваності та смертності від цих інфекцій. Вакцина проти кашлюку (у комбінації з анатоксином дифтерії і правця) є частиною Розширеної програми ВООЗ з імунізації з моменту її створення в 1974 р., а в 2008 р. близько 82% всіх дітей в усьому світі отримали 3 дози вакцини проти кашлюку. За оцінками ВООЗ, в 2008 р., завдяки глобальній вакцинації проти кашлюку, було попереджено близько 687 000 випадків смерті.

На сьогодні в розвинутих країнах охоплення вакцинацією наближається до 100% рівня. Так, в Іспанії у 2004 р. охоплення вакцинацією трьома дозами АаКДП складало 95% у дітей у віці <3 років [9,10]. Охоплення вакцинацією проти кашлюку трьома дозами АаКДП дітей молодше 3 років у 2004 р. складало в Німеччині 97%, Австрії — 83%, Франції — 98%, Фінляндії — 98% [11]. Однак якщо захворюваність на правець та дифтерію в країнах з високим рівнем охоплення щепленнями дітей раннього віку є надзвичайно низькою, кашлюк залишається ендемічною хворобою з піками захворюваності кожні два-п'ять років у країнах, де рівень охоплення недостатній [1–5].

Метою щеплення є індивідуальний захист дітей від кашлюку, а також зниження циркуляції збудника, що дозволить максимально захистити від інфікування дітей перших 3-х місяців життя.

Для підйому захворюваності на кашлюк обов'язковою є наявність чутливої групи дітей. За умови щеплення 80–90% дитячого населення циркуляція збудника значно знижується. Однак циркуляція збудника можлива і без участі дітей, тільки серед дорослих.

Враховуючи, що найбільш важко кашлюк перебігає у дітей першого року життя, проведення протективних заходів, таких як щеплення, необхідно розпочинати у максимально ранньому віці. Навіть діти, які народилися від імунних матерів, є високочутливими до інфекції. На кашлюк хворіють також діти старшого віку та дорослі, але перебіг та наслідки хвороби не є такими трагічними, як для дітей першого року життя.

Смертельні випадки та переважна кількість випадків тяжкого перебігу кашлюку зустрічається саме у дітей раннього віку. Кількість летальних наслідків кашлюку обернено пропорційна до віку, при цьому більшість смертей доводиться на нещеплених або не повністю вакцинованих немовлят, молодших за 12 місяців життя.

Найбільш тяжкі випадки кашлюку та висока смертність реєструються серед дітей перших 6 місяців життя. Госпіталізації потребують близько 70% хворих на кашлюк немовлят.

Наприклад, щороку, починаючи з 1990 р., 93–100% випадків смертей хворих на кашлюк в США зареєстровані в даній віковій групі. Відповідно до даних 19 Європейської

спільноти за період 2003–2007 рр. смертність від кашлюку серед дітей першого року життя склала 26/100 000.

Кашлюк — перша причина смертності серед дітей віком до 3 років від бактеріальних інфекцій у Франції.

За період з 1996 р. по 2006 р. 56 дітей було госпіталізовано з лабораторно підтвердженим діагнозом кашлюку у Південному Техасі (США). Серед 56 госпіталізованих 78% були діти до 4 місяців життя, які взагалі не отримали жодної дози вакцини або були лише частково вакциновані: 12% — діти віком до 1 місяця, 36% — 1–2 місяці, 30% — 2–4 місяці, 11% — 4–6 місяців, 4% — 6–12 місяців та 7% — діти старше року. Троє (5%) дітей померли. Усі померлі діти були віком до 1 місяця життя та, відповідно, не отримали жодної дози вакцини [7].

Відповідно до даних, що отримані в 11 госпіталях Каталонії (Іспанія) за період 1997–2001 рр., серед госпіталізованих з кашлюком дітей 82% склали діти до 4 місяців життя, усі летальні випадки кашлюку (0,8%) були у дітей віком до 2 місяців життя.

Випадки госпіталізації та смерті переважно відмічаються у немовлят, які за віком не можуть бути вакциновані проти кашлюку більш ніж однією дозою. Так, понад 80% з 145 померлих дітей від кашлюку в США з 2000 р. по 2006 р. були віком до 3 місяців життя [9].

За період з 1997 р. по 2006 р. діти першого року життя склали 52,4% (3032 випадки) серед усіх хворих на кашлюк, що були госпіталізовані.

А ні природний, а ні імунітет, отриманий в результаті вакцинації, не забезпечує довічного захисту проти кашлюку. Незважаючи на існуючі програми вакцинації дітей, *B. pertussis* продовжує інтенсивно циркулювати у країнах з високим рівнем охоплення вакцинацією дітей першого року життя.

Прицільне вивчення поширеності кашлюку серед підлітків та дорослих призвело до зростання кількості зареєстрованих випадків цієї інфекції в таких країнах, як Франція, Німеччина, Польща, США та Канада.

Старші діти і дорослі є вагомим джерелом інфекції для дітей перших місяців життя. Так, наприклад, в одному з досліджень головним джерелом інфекції госпіталізованих з приводу кашлюку дітей їхні матері (48%), брати та сестри — 45%, бабусі та дідусі — 10%, батьки — 7%, двою-

Таблиця 1

Джерела інфікування немовлят *B. pertussis*

Джерело *B. pertussis* для немовлят.

- Франція: серед госпіталізованих немовлят — 34% батьки, 46% — брати та сестри (Baron et al., 1998);
- Німеччина: 46% — дорослі, переважно матері (Kowalik et al., 2003);
- В. Британія: серед немовлят, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії, — 43% батьки (переважно матері), 27% — брати та сестри (Crowcroft et al., 2003);
- США: немовлята <4 міс.: матері — 35%, батьки — 14%; бабусі/дідусі — 8% (Bisgard et al., 2004);
- Канада, Німеччина, Франція, США (проспективне дослідження; Wendelboe et al., 2007): брати та сестри — 16%; дорослі з домашнього оточення — 28%.

Таблиця 2

Роль кашлюку у респіраторній патології дорослих

Частка кашлюку серед хвороб з кашлем тривалістю >7 діб: – США, Strebel et al., 2001, – 10% – США, Nennig et al., 1996, – 12% – США, Wright et al., 1998, – 16% – США, Mink et al., 1992, – 13% – Канада, Senzilet et al., 2001, – 20% – Данія, Birkebaek et al., 1999, – 17% – Франція, Gilberg et al., 2002, – 32% – В.Британія, Miller et al., 2001, – 28% – Німеччина, Riffelmann et al., 2006, – 10%

Таблиця 3

Терміни вакцинації та ревакцинації проти кашлюку у різних країнах світу

<ul style="list-style-type: none"> • 2 місяці, 3 місяці і 4 місяці (Франція, Бельгія, Німеччина, Велика Британія, Голандія, Люксембург, Угорщина); • 3 місяці, 4,5 місяці, 6 місяців (Російська Федерація); • 3 місяці, 4 місяці і 5 місяців (Україна); • 2 місяці, 4 місяці і 6 місяців (США, Канада, Турція, Іспанія, Греція, Швейцарія); • 3 місяці, 5 місяців і 12 місяців («скандинавський» графік): дози у 3 і 5 місяців вважають основною серією, в 12 – ревакцинацією.

рідні брати та сестри – 7% [7]. В інших сучасних дослідженнях щодо джерела *B. pertussis* для немовлят були отримані подібні дані (табл. 1).

Хоча інфекція, зумовлена *B. pertussis*, значно поширена серед підлітків та дорослих, легкий або атиповий її перебіг у цих вікових групах призводить до недостатньої діагностики кашлюку.

Огляд досліджень, проведених в 1980-х-1990-х рр., дозволяє припустити, що серед підлітків та дорослих, у яких відмічається тривалий кашель, близько 13% випадків є результатом кашлюку та часто не діагностуються через варіабельність та нетипові симптоми перебігу хвороби в даній віковій групі.

Відповідно до результатів проведеного дослідження, майже у третини дорослих (31%) із «загостренням» хронічного бронхіту було діагностовано кашлюк через виділення *B. pertussis*. Результати інших досліджень щодо важливості кашлюку в респіраторній патології дорослих наведені в таблиці 2.

Серед ускладнень перебігу кашлюку у підлітків та дорослих відмічається синусит, порушення тримання сечі, пневмонія, втрата ваги, непритомність.

Таким чином, на початку ХХІ ст. у світі було досягнуто значного успіху у боротьбі із захворюваністю на кашлюк, але накопичений досвід свідчив про необхідність застосування нових шляхів захисту. З метою розробки сучасних стратегій у 2001 р. був створений комітет Глобальної ініціативи з профілактики кашлюку у світі. Починаючи з 2002 р., комітет запропонував країнам нові стратегії для зниження захворюваності та смертності від кашлюку серед дітей першого року життя:

- своєчасна вакцинація;
- зсув початку вакцинації на більш ранній вік;
- універсальна ревакцинація дітей дошкільного віку, підлітків та дорослих;
- використання стратегії «Cocoon» («Лялечки») – вакцинація усіх контактних з новонародженою дитиною та дітьми перших місяців життя, у тому числі й медичних працівників [14].

Графіки вакцинації проти кашлюку у різних країнах мають свої відмінності, але зазвичай передбачають введення на першому році життя трьох послідовних доз, починаючи з 2 місяців, з проведенням ревакцинації на другому році життя (табл. 3). Наприклад, найбільш раннім віком, коли може бути введена перша доза від кашлюку, відповідно до Розширеної програми вакцинації (РП) ВООЗ, є 6 тижнів життя. Згідно з рекомендаціями, прийнятими в країнах ЄС, США, Канади та Австралії, перша доза вакцини може бути введена також починаючи з 6 тижнів життя дитини. Друга доза вводиться відповідно до календаря щеплень РП – у віці 10 тижнів, 12 тижнів в одних європейських країнах або в 16 тижнів життя в інших.

В Україні, відповідно до чинних рекомендацій (наказ МОЗ України №595 від 16.09.2011р.), мінімальний вік для початку вакцинації проти кашлюку становить 3 місяці.

На думку експертів, введення ревакцинації дітей дошкільного віку зможе запобігти більшій кількості випадків кашлюку серед дітей молодшого віку, аніж просто вакцинація дітей відповідно до традиційних графіків вакцинації – на першому році життя та ревакцинація на другому році. На користь необхідності зміни усталених графіків вакцинації проти кашлюку також свідчать фармако-економічні розрахунки, проведені в індустріально розвинутих країнах.

У багатьох країнах світу вже розпочато впровадження стратегій, рекомендованих Глобальною ініціативою з профілактики кашлюку. Однією з рекомендацій комітету є заміна ревакцинації проти дифтерії та правця у дошкільному та дорослому віці на ревакцинацію комбінованою вакциною проти кашлюку, дифтерії та правця. Ревакцинація призводить до посилення імунітету серед дітей 6–7 років та, відповідно, до зниження захворюваності на кашлюк серед цієї вікової групи. Головним ефектом є вплив на поширеність хвороби серед немовлят в напрямку зниження.

Незважаючи на більш як півстолітній досвід використання вакцини АКДП, на сьогодні недостатньо відомо про ефективність цієї вакцини серед старших вікових груп – підлітків, юнаків та дорослих. Брак даних пов'язаний з обмеженим використанням цієї вакцини в цих вікових групах через зростання реактогенності вакцини АКДП з віком та сприйняття проблеми кашлюку лише як «дитячої» хвороби. З появою низькоректогенної ацелюлярної вакцини проти кашлюку, а в подальшому створення вакцини зі зменшеним вмістом антигенів, стало можливим поширити вакцинацію проти даної хвороби й на дітей старше 4 років, дорослих.

Ефективність та безпечність використання для вакцинації проти кашлюку комбінованої вакцини АаКДП-М із зменшеним вмістом антигенів проти кашлюку (з ацелюлярним кашлюковим компонентом), дифтерії та правця була продемонстрована як в клінічних дослідженнях так і в постмаркетинговому моніторингу.

З 2011 р. в Україні стала доступною вакцина Бустрикс™ зі зменшеним вмістом антигенів для ревакцинації проти кашлюку, дифтерії та правця для дітей, починаючи з 4-х років життя.

Ефективність вакцини зі зменшеним вмістом антигенів у дітей дошкільного віку вивчалась у дітей від 4 до 8 років та показала високу ефективність та добру переносимість [16, Zepp et al. ESPID 2003 (poster), Huang et al. J Adolesc Health 2005;37:517.e1-517.e5]. У порівняльному дослідженні рівень антитіл після введення аАКДП-М вакцини (Бустрикс™) не поступався протективному рівню антитіл після введення аАКДП вакцини з повним вмістом антигенів, а частота реакцій у місці введення була меншою при застосуванні аАКДП-М вакцини [17].

Безпека застосування аАКДП-м у дітей шкільного віку вивчалась у декількох дослідженнях. Так, наприклад, в клінічне дослідження з вивчення безпеки використання АаКДП-М було включено 3608 дітей віком 10–18 років та 2972 дорослих віком 19–64 роки. За результатами дослі-

дження реактогенність вакцини АаКДП-М не відрізнялася від вакцини АДП-М.

Віншому постмаркетинговому відкритому проспективному дослідженні, проведеному в США у 2005–2006 рр., було оцінено безпечність використання вакцини АаКДП-М у дітей від 10–18 років [19]. Загальна кількість включених у дослідження дітей становила 13427 осіб. Не було відмічено зростання ризику виникнення неврологічних, гематологічних або алергічних захворювань або реакцій протягом 60 днів після введення вакцини. Також серед вакцинованих не відмічалось зростання виявлення яких-небудь хронічних захворювань у порівнянні з ймовірністю виявлення хронічного захворювання протягом такого ж періоду після введення АДП-М.

Стаття опублікована за підтримки ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармсьютікалс Україна».
BSTR/10/UA/12.10.2012/6709

Коротка інструкція для застосування Бустрикс™ комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку ацелюлярна очищена інактивована

Склад:

Одна доза (0,5 мл) містить:

- адсорбований дифтерійний анатоксин (D), не менше 2 МО,
- адсорбований анатоксин правця (Т), не менше 20 МО,
- адсорбований анатоксин кашлюку (РТ), 8 мкг,
- адсорбований філаментозний гемаглютинін (ФНА), 8 мкг,
- адсорбований пертактин, 2,5 мкг.

Форма випуску: суспензія (dТра) для ін'єкцій.

Код за класифікацією АТС: J07AJ52.

Показання: бустерна імунізація (ревакцинація) проти дифтерії, правця, кашлюку, починаючи з 4-річного віку.

Спосіб застосування і дози. Рекомендуються одноразове введення вакцини в дозі 0,5 мл. Може призначатися відповідно до існуючої медичної практики імунізації комбінованими вакцинами проти дифтерії і правця у дорослих, у випадку, коли потрібна ревакцинація проти кашлюку.

Побічна дія. За даними контрольованих клінічних досліджень, найпоширенішими реакціями були реакції в місці введення вакцини (біль, почервоніння, набряк). Усі симптоми зникали без будь-яких наслідків. Украв рідко спостерігали випадки алергічних реакцій.

Протипоказання. Вакцину Бустрикс™ не слід призначати особам з відомою гіперчутливістю до будь-якого компонента вакцини або особам, які мали ознаки гіперчутливості після попереднього введення вакцин проти дифтерії, правця, кашлюку. Вакцина Бустрикс™ протипоказана особам, у яких спостерігали енцефалопатію невідомої етіології упродовж 7 днів, після попереднього введення вакцини, що містить кашлюковий компонент. Не слід призначати особам, у яких була тимчасова тромбоцитопенія чи неврологічне ускладнення після попередньої імунізації проти дифтерії та/або правця.

Особливості застосування. Застосування Бустрикс™ має бути відкладене у осіб, які мають гостре захворювання, що супроводжується лихоманкою. Наявність незначної інфекції не є протипоказанням до вакцинації. Якщо відомо про наявність перерахованих нижче симптомів після введення кашлюкової вакцини, рішення має бути ретельно обдуманим: температура 40,0°С і вище протягом 48 годин після вакцинації, колапс або шокоподібний стан упродовж 48 годин після вакцинації, плач або крик, який не припиняється понад 3 годин протягом 48 годин після вакцинації. У дітей з прогресуючими неврологічними порушеннями, включаючи інфантильні спазми, неконтрольовану епілепсію чи прогресуючу енцефалопатію, краще відкласти вакцинацію проти кашлюку. З обережністю призначають вакцинацію особам з тромбоцитопенією або порушеннями згортання крові.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8°С. Не заморозувати.

Зберігати у захищеному від світла і недоступному для дітей місці. Вакцину необхідно транспортувати відповідно до правил холодового ланцюга.

Умови випуску: за рецептом.

Виробник: ГлаксоСмітКляйн Біолоджикалс С. А. (GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart), Бельгія.

Перед використанням ознайомтеся з повним текстом інструкції для застосування.

Р.С. №831\11-30020000 от 21.02.2011
BSTR/11/UA/05.08.2011/5245

Інформація для медичних працівників.

Повідомити про небажану реакцію або скаргу на якість препарату Ви можете у ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармсьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85. За додатковою інформацією звертайтеся у ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармсьютікалс Україна»: 03038, м. Київ, вул. Лінійна, 17. Тел./факс: (044) 585 51 85/-86, www.gsk.com

ЛІТЕРАТУРА

1. Black R.E., et al. For the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375: 1969–1987.
2. http://www.who.int/immunization_monitoring/routine/immunization_coverage/en/index4.html
3. Tan T., Trindade E., Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24 (5 Suppl.): 10–18.
4. Wendelboe A.M., et al. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of Bordetella pertussis to young infants. *Emerging Themes in Epidemiology* 2007; 4: 15.
5. Vitek C.R., Pascual F.B., Baugman A.L., Murphy T.V. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003; 22 (Issue 7): 628–635.
6. ECDC. Eurostat. Statistical Office of the European Communities. Pertussis Surveillance Report 2003–2007. — <http://epp.eurostat.ec.europa.eu> (accessed May 19, 2008).

7. Falcon M., Rafael M., Garcia C., Fergie J., Purcell K. Increasing Infant Pertussis Hospitalization and Mortality in South Texas, 1996 to 2006. *PIDJ* 2010; 29 (3): 265—267.
8. Moraga F., Roca J., Mindez C., Rodrigo C., Pineda V., Martinez A., et al. TOSCA Study Group. Epidemiology and surveillance of pertussis among infants in Catalonia, Spain, during 1997—2001. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24 (6): 510—513.
9. Murphy T., Slade B., Broder K., et al. Prevention of pertussis, tetanus and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2008; 57: 1—47.
10. The immunological basis for immunization series: Module 4: Pertussis — update 2009. Geneva, World Health Organization, 2010. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599337_eng.pdf.)
11. CDC. Pertussis—United States, 1997—2000. *MMWR* 2002; 51 (4): 73—76.
12. Bisgard K.M., Pascual F.B., Ehresmann K.R., et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23 (11): 985—989.
13. Guiso N., Liese J., Plotkin S. The Global Pertussis Initiative: meeting report from the fourth regional roundtable meeting, France, April 14—15, 2010. *Hum. Vaccin* 2011; 7 (4): 481—488.
14. Forsyth K.D., Wirsing von Konig C.H., Tan T., Caro J., Plotkin S. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine* 2007; 25 (14): 2634—2642.
15. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010; 85 (40): 385—400.
16. Kosuwon P., Warachit B., Hutagalung Y., Borkird T., Kosalaraksa P., Bock H.L., Poovorawan Y. Reactogenicity and immunogenicity of reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (dTpa) administered as a booster to 4—6 year-old children primed with four doses of whole-cell pertussis vaccine. *Vaccine* 2003; 21 (27—30): 4194—4200.
17. Zepp F., Habermehl P., Knuf M., Mannhardt-Laakman W., Howe B., Friedland L.R. Immunogenicity of reduced antigen content tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in adolescents as a sixth consecutive dose of acellular pertussis-containing vaccine. *Vaccine* 2007; 25 (29): 5248—5252.
18. Pichichero M.E., Blatter M.M., Kennedy W.A., Hedrick J., Descamps D., Friedland L.R. Acellular pertussis vaccine booster combined with diphtheria and tetanus toxoids for adolescents. *Pediatrics* 2006; 117 (4): 1084—1093.
19. Klein N.P., Hansen J., Lewis E., Lyon L., Nguyen B., Black S., et al. Post-marketing safety evaluation of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and 3-component acellular pertussis vaccine administered to a cohort of adolescents in a United States health maintenance organization. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29 (7): 613—617.
20. Frampton J.E., Keating G.M. Reduced-antigen, combined diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine (Boostrix): a review of its use as a single-dose booster immunization. *BioDrugs* 2006; 20 (6): 371—389. Review.
21. Centers for Disease Control. Pertussis. In: Atkinson W., Hamborsky J., McIntyre L., Wolfe S. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 10th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2007: 80—96.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis—United States, 1997—2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Feb 1 2002; 51 (4): 73—76.
23. Bisgard K.M., Pascual F.B., Ehresmann K.R., et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J.* Nov 2004; 23 (11): 985—989.
24. de Greeff S.C., Mooi F.R., Westerhof A., et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis.* May 15 2010; 50 (10): 1339—1345.

КОКЛЮШ МЛАДЕНЦЕВ: ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ

Ф.И. Лапий

Резюме. Проанализированы данные мировой статистики относительно заболеваемости и смертности детей от коклюша. Показаны результаты многочисленных исследований по изучению эффективности и безопасности вакцин с коклюшным компонентом.

Ключевые слова: коклюш, заболеваемость, смертность, вакцина, вакцинация.

PERTUSSIS IN INFANTS: POSSIBLE WAYS OF PREVENTION

F.I. Lapyi

Summary. The data from the world statistics on morbidity and mortality from Pertussis is analyzed. The results of numerous researches about study of effectiveness and safety of vaccines against Pertussis are shown.

Key words: Pertussis, morbidity, mortality, vaccine, vaccination.

НОВОСТИ

Мама может спасти своего ребенка от стресса

Оказывается, у женщин, которые во время беременности принимают витамин В4 (холин), рождаются дети с низким уровнем гормона стресса кортизола.

Ответ на стресс в нашем организме вырабатывается гормон кортизол: именно он приводит организм в состояние «боеготовности». Однако длительное повышение уровня кортизола оказывает на организм неблагоприятное воздействие.

Недавно американские ученые выяснили, что мама может сделать своего ребенка стрессоустойчивым. Если женщина во время беременности принимает холин в больших дозах, то у ребенка в течение жизни будет низкий уровень кортизола.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ПРИМЕНЕНИЕ ДЖОЗАМИЦИНА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.Г. Майданник

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

Резюме. В статье изложены современные аспекты применения джозамицина в педиатрической практике. Представлен антимикробный спектр и чувствительность основных возбудителей инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов к джозамицину, его фармакокинетические особенности, эффективность при различных заболеваниях у детей, а также переносимость и безопасность применения в детском возрасте. Обсуждаются преимущества использования у детей лекарственной формы джозамицина Солютаб — Вильпрафен Солютаб.

Ключевые слова: дети, инфекции дыхательных путей, пневмония, макролиды, джозамицин.

В настоящее время разнообразие эффективных противомикробных препаратов нередко ставит перед педиатром проблему выбора оптимального режима лечения детей с различными бронхолегочными заболеваниями. Макролиды остаются в таких случаях наиболее применяемыми антибиотиками в педиатрической практике [1,2]. Сегодня на смену эритромицину, характеризующемуся высокой активностью в отношении грамположительных кокков, приходят препараты нового поколения, обладающие, наряду с бактерицидной активностью, более широким спектром и длительностью действия и реже вызывающие нежелательные реакции [3]. В зависимости от структуры антибактериальные препараты делятся на три основные группы. К 14-членным антибиотикам относятся кларитромицин, рокситромицин и эритромицин, к 15-членным — азитромицин, к 16-членным — джозамицин, мидекамицин и спирамицин.

Джозамицин был разработан фармацевтической компанией Yamanouchi (Япония) и представлен на рынке Украины компанией «Астеллас» (Astellas Pharma Inc.) в форме диспергируемых таблеток Солютаб — Вильпрафен Солютаб, очень удобной для использования в детском возрасте.

Джозамицин является природным 16-членным макролидом, который продуцируется грибом *Streptomyces narvonensis var. josamyceticus*.

Механизм действия и противомикробная активность.

Механизм действия джозамицина, как и других макролидов, связан с нарушением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов вследствие обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом [3].

По спектру действия и уровню активности *in vitro* джозамицин близок к другим макролидам [4]. Величина МПК большинства микроорганизмов представлена в таблице 1.

Джозамицин активен в отношении стафилококков, стрептококков, листерий, коринебактерий. Он является самым активным среди макролидов против полирезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* и резистентных к эритромицину штаммов *Streptococcus pyogenes* [6]. Установлено также, что джозамицин активен в отношении некоторых эритромицин-устойчивых штаммов *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков [7,8]. В то же время отмечено быстрое развитие резистентности к джозамицину у оральных стрептококков (*S. sanguis*, *S. mitis*) при попытке использования препарата для профилактики бактериального эндокардита [7,8].

К джозамицину чувствительны *B. pertussis*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, легионеллы, хеликобактер. Как и другие макролиды, он не действует на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.*

Таблица 1

Сравнительная антибактериальная активность джозамицина и эритромицина [5]

Микроорганизм	Антибиотик	МПК (мг/л)		
		диапазон	50%	90%
<i>S. aureus</i>	Джозамицин	0,25–8	1	2
	Эритромицин	0,13–4	0,25	1
<i>S. pyogenes</i>	Джозамицин	0,13–0,25	0,25	0,25
	Эритромицин	0,03–0,06	0,03	0,06
<i>S. pyogenes</i> (резистентный к эритромицину)	Джозамицин	<0,06	<0,06	<0,06
	Эритромицин	2–8	4	8
<i>S. pneumoniae</i>	Джозамицин	0,13–0,25	0,25	0,25
	Эритромицин	0,03–0,5	0,06	0,06
<i>S. pneumoniae</i> (полирезистентные штаммы)	Джозамицин	0,12–4	0,5	2
	Эритромицин	4–>64	8	>64
<i>Listeria spp.</i>	Джозамицин	0,5–2	1	1
	Эритромицин	0,13–0,25	0,13	0,25
<i>C. diphtheriae</i>	Джозамицин	0,06–0,25	0,13	0,25
	Эритромицин	0,008–0,016	0,008	0,016
<i>B. pertussis</i>	Джозамицин	0,03–0,25	0,03	0,25
	Эритромицин	0,008–0,06	0,008	0,03
<i>H. influenzae</i>	Джозамицин	8–16	8	16
	Эритромицин	2–4	2	4
<i>M. catarrhalis</i>	Джозамицин	0,13–1	0,5	1
	Эритромицин	0,03–0,25	0,13	0,13
<i>N. gonorrhoeae</i>	Джозамицин	0,06–1	0,25	1
	Эритромицин	0,03–0,25	0,03	0,25

Антибиотик проявляет умеренную активность против *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *P. ocnus* и *Bacteroides spp.* [9].

Препарат оказывает преимущественно бактериостатическое действие, однако при его высокой концентрации и при низкой микробной плотности, возможен бактерицидный эффект (Saueremann et al., 2003).

Накапливаясь в нейтрофилах, джозамицин влияет на некоторые функции этих клеток. Под действием препарата усиливается окислительный «взрыв», фагоцитоз и киллинг. Выявлен выраженный синергизм антибиотика с бактерицидной активностью пероксидазных систем нейтрофилов [10].

Уровень устойчивости возбудителей к макролидам значительно варьирует во всем мире и зависит от частоты клинического использования этих препаратов, вида возбудителя, преобладания тех или иных механизмов резистентности. Документировано нарастание устойчивости к 14- и 15-членным макролидам в различных регионах мира. В связи с тем, что к джозамицину, поскольку он является 16-членным макролидом, труднее развивается резистентность по MLS-типу, он может действовать на некоторые патогены, выработавшие устойчивость к эритромицину.

Одним из наиболее значимых механизмов устойчивости к макролидам, характерным для *Streptococcus pneumoniae*, является модификация мишени вследствие метилирования аденина в 23S рРНК 50S-субъединицы рибосомы. При этом происходят структурные изменения в рибосомальных 50S-субъединицах под действием фермента метилазы эритромицинрезистентности [11]. В результате нарушается способность макролидов связываться с рибосомами и блокируется их антибактериальное действие. Этот тип резистентности получил название MLS-типа, поскольку он может лежать в основе устойчивости микрофлоры не только к макролидам, но и к таким антибиотикам, как линкозамиды и стрептограмин. Данные препараты объединены в MLS антимикробную группу (М-макролид, L-линкозамид, S-стрептограмин).

Ферменты, осуществляющие метилирование рРНК, кодируются группой родственных генов (*erm*). У стрептококков чаще всего встречаются *erm(A)* и *erm(B)* гены, локализованные на хромосомах в составе транспозонов [11].

Экспрессия генов резистентности, обуславливающих модификацию рибосом, может быть природной (конститутивной) и приобретенной (индуцибельной). Резистентность данного типа может быть как природной (конститутивной), так и приобретенной (индуцибельной). Индукторами резистентности, усиливающими синтез метилаз, являются 14-членные макролиды, особенно эритромицин и олеандомицин. Этот тип резистентности характерен для некоторых штаммов стрептококка группы А, золотистого стафилококка, микоплазм, листерий, кампилобактеров и других микроорганизмов. Индуцибельно резистентные штаммы устойчивы к макролидам индукторам (14- и 15-членным), но сохраняют чувствительность к неиндуцирующим 16-членным макролидам, включая джозамицин, а также к линкозамидам [12,13], поскольку резистентность по MLS-типу не вырабатывается к 16-членным макролидам (джозамицин), так как они не являются индукторами метилаз [11].

Другой распространенный механизм устойчивости к макролидам связан с активным выведением антибиотика из микробной клетки (эффлюксом). Он проявляется только в отношении 14- и 15-членных макролидов, поэтому чувствительность к 16-членным макролидам (джозамицину), линкозамидам и стрептограмину В сохраняется [14, 15]. Активное выведение макролидов осуществляется транспортными системами, представляющими собой круп-

ные белки с 12-ю трансмембранными доменами. Указанные белки кодируются группой близкородственных генов (*mef*), которые локализованы на различных генетических элементах и опосредуют различные уровни резистентности. В последние годы замечено возрастание количества вариантов *mef* генов [11].

Среди механизмов формирования резистентности большое значение имеет бактериальная инактивация макролидов. Она осуществляется посредством ферментативного расщепления лактонного кольца эстеразами (например, эритромицинэстеразой) или фосфотрансферазами (макролид 2'-фосфотрансферазой), которые могут вырабатываться золотистым стафилококком и грамотрицательными бактериями семейства *Enterobacteriaceae*. К редким механизмам устойчивости относятся также мутации в генах рРНК и генах рибосомальных белков [11].

Хотя существуют другие, более редкие, механизмы резистентности к макролидам, можно с определенной уверенностью утверждать, что, благодаря особенностям химической структуры, джозамицин сохраняет активность в отношении пневмококков, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам [16,17]. При этом важно отметить, что рутинная практика оценки активности макролидов в отношении стрептококков, основанная на определении чувствительности к эритромицину, не может достоверно отражать активность джозамицина. Так, по данным многоцентрового исследования ПеГАС-П, среди клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* <4% были нечувствительными к 16-членным макролидам, в то время как резистентными к кларитромицину и азитромицину были 6,3% и 6,3% штаммов соответственно [18].

По данным О.Ю. Филимоновой [11], наибольший уровень резистентности к макролидным антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae* на территории Российской Федерации был отмечен в Москве в 2007 г. (14,6%), а среди *Streptococcus pyogenes* в 2005 г. — в Иркутске (41,2%). Разнонаправленный характер динамики и частоты распространения устойчивых штаммов в отдельных регионах не позволяет использовать усредненные данные для оптимизации терапии на этих территориях. Тенденция к увеличению распространения резистентных штаммов требует постоянного мониторинга за чувствительностью микроорганизмов.

Выявлено, что у штаммов *Streptococcus pneumoniae* ведущими механизмами устойчивости были: рибосомальное метилирование, опосредованное *erm(B)*, геном и сочетание метилирования (присутствие *erm(B)* гена) с активным выведением лекарственного вещества, связанное с наличием *mef(E)* гена. Распространенность штаммов *Streptococcus pneumoniae* с изолированным *erm(B)* геном — 39% и штаммов, содержащих одновременно *erm(B)* и *mef(E)* гены, — 31%. В последние годы отмечено нарастание частоты выделения штаммов *Streptococcus pneumoniae*, несущих одновременно два гена, что увеличивает уровень резистентности микроорганизмов [11].

Ведущим механизмом устойчивости к макролидам у штаммов *Streptococcus pyogenes* был эффлюкс, опосредованный *mef(I)*-геном. У единичных штаммов обнаружены *erm(A)* и *erm(B)*-гены, либо в изолированном виде, либо в комбинации с различными *mef*-генами. Поэтому 16-членные макролиды и линкозамиды имеют явное преимущество перед 14- и 15-членными макролидами в лечении инфекций, вызванных штаммами *Streptococcus pyogenes* [11].

Следует также отметить, что длительный период полувыведения, например у азитромицина, позволяет субингибиторным концентрациям находиться в сыворотке крови и эпителиальном слое в течение нескольких недель после

Таблица 2

Концентрации джозамицина в различных тканях и средах [20]

Ткань/среда	Режим дозирования	Время после первой дозы, ч	Ct, мг/кг или мг/л	Отношение Ct/Cs
Бронхиальный аспират	1000 мг (о.п.)	1	0,52	0,3
		2	0,35	0,28
		4	0,27	0,48
Мокрота	500 мг (о.п.)	1	0,45	0,33
	500 мг 4 р.д.	1	0,53	0,30
	1000 мг (о.п.)	1	0,75	0,23
	1000мг 2 р. д.	1	1,00	0,26
Нормальные лёгкие	500 мг 4 р.д.	4	0,9	1,28
Патологически изменённые лёгкие	500 мг 4 р.д.	4	1,3	1,85
Лёгкие	1000 мг 2 р. д.	2,5	3,68	2,85
Миндалины	500 мг (о.п.)*	1	21,24	27,94
	500 мг (о.п.)**	1	13,65	7,54
Аденоиды	1000 мг 2 р. д.	3	1,6	3,55
Экссудат среднего уха				
Острый отит	1000 мг 2 р. д.	3	1,24	2,25
Хронический отит	1000 мг 2 р. д.	3	0,97	0,49
Отделяемое синусов	1000 мг 2 р. д.	3	2,8	3,07
Внутриглазная жидкость	500 мг каждые 4 ч ***	НД	0,4	0,14
Субретинальная жидкость	500 мг каждые 4 ч ***	НД	6,0	2,0
Слезная жидкость	500 мг каждые 4 ч ***	НД	2,3	0,82
Кости	500 мг 4 р.д.	2,5	1,0	0,83
Челюстная кость	500 мг 4 р.д.	2,5	0,57	0,39
Нормальные дёсны	500 мг 4 р.д.	2,5	0,43	0,29
Патологически изменённые дёсны	500 мг 4 р.д.	2,5	0,5	0,34
Слюна	400 мг (о.п.)	1	0,15	0,44
	500мг 4 р.д.****	НД	1,03	
Пот	500мг 4 р.д.****	НД	0,95	
Предстательная железа	500 мг 3 р.д.	2	5,00	

Примечание: Ct — концентрация в ткани или среде; Cs — концентрация в сыворотке; о.п. — однократный приём; р.д. — раз в день; НД — нет данных; * — джозамицина пропониат у детей; ** — джозамицин основание у взрослых; *** — после приёма ударной дозы 1 г; **** — после приёма ударной дозы 1,5 г.

лечения, что может оказать влияние на появление резистентности к макролидам. По данным Kastner и Guggenbichler [19], в группе азитромицина у 85% пациентов оральная микрофлора была колонизирована макролид-резистентными микроорганизмами в течение 6 недель.

Фармакокинетические свойства. Джозамицин хорошо всасывается в пищеварительном канале. После приема внутрь его максимальная концентрация в крови достигается через 1 ч. Ее величина, как правило, зависит от дозы и варьирует, по разным данным, от 0,6 до 3,8 мг/л. Более высокую биодоступность имеет джозамицина пропониат. Пища несколько снижает быстроту всасывания, но биодоступность при этом может даже увеличиваться [20]. Связывание джозамицина с белками плазмы очень низкое и составляет 15%.

Данные о распределении джозамицина в организме свидетельствуют о его проникновении во многие ткани, органы и среды (табл. 2). Высокие концентрации препарата создаются в миндалинах, аденоидах, отделяемом придаточных пазух носа, легочной ткани, простате. Джозамицин значительно лучше проникает в экссудат среднего уха при остром отите, чем при хроническом. В то же время довольно низкие уровни препарата наблюдаются в мокроте, бронхиальном аспирате, костях, внутриглазной жидкости, деснах.

Джозамицин, как и другие макролиды, способен хорошо проникать внутрь клеток. Наиболее выраженная аккумуляция данного антибиотика отмечается в альвеолярных макрофагах, нейтрофилах и моноцитах, где его уровни в 20 раз превышают концентрации во внеклеточном пространстве [21].

Джозамицин метаболизируется в печени.

Экскреция осуществляется преимущественно через билиарную систему. Менее 20% активного препарата обнаруживается в моче [22].

Период полувыведения джозамицина из организма составляет в среднем 1–1,5 ч. У пожилых он может возрастать до 3,5 ч. Значительное увеличение периода полувыведения отмечается также при циррозе печени.

Джозамицин оказывает менее выраженное ингибирующее влияние на микросомальные ферменты печени по сравнению с другими макролидами, поэтому лекарственные взаимодействия джозамицина выражены в минимальной степени [2,23].

Как известно, к недостаткам макролидов относится их прокинетическое (мотилиноподобное) действие — способность стимулировать моторику кишечника [2]. По этой причине педиатры практически отказались от применения эритромицина, вызывающего рвоту и другие диспептические явления. У детей первых 2 месяцев жизни, особенно недоношенных, использование 14- и 15-членных макролидов из-за их более выраженного прокинетического действия может сопровождаться развитием пилоростеноза, описанного при применении эритромицина и азитромицина [2]. Поэтому для лечения у детей раннего возраста таких инфекций, как, например, хламидиоз (пневмонии, конъюнктивита), мико- и уреоплазмоза лучше применять 16-членные макролиды, практически лишённые прокинетического действия, в частности джозамицин.

Пища снижает всасывание большинства макролидов (эритро-, рокситро-, мидека- и азитромицина), но не влияет на фармакокинетику джозамицина, что упрощает проведение лечения. Будучи надежно защищенным от воздействия желудочного сока, джозамицин в форме Солютаб легко дозируется для детей и может вводиться в виде раствора (сиропа или суспензии, полученных при растворении диспергируемой таблетки), не содержащего сахара и обладающего приятным вкусом. Дозировка препарата — 40–50 мг/кг/сут, принимаемых в 2 приема [2].

Таким образом, существенно не отличаясь клинической активностью, новые макролиды, в частности джозамицин (вильпрафен), лучше переносятся и имеют большую продолжительность действия. Вильпрафен можно принимать 3 раза в день, выпускается в удобных для детей формах. Препарат активен в отношении стафилококков, стрептококков, листерии, коринебактерий. Среди макролидов вильпрафен обладает наиболее высокой активностью в отношении полирезистентных штаммов, не стимулирует моторику кишечника, не имеет существенного взаимодействия с цитохромом Р-450 и не влияет на НАДФ-цитохром-С-редуктазу.

Клиническое применение и терапевтическая эффективность. В настоящее время установлено, что джозамицин (вильпрафен) клинически эффективен у детей при тонзиллофарингите, внебольничной пневмонии, бактериальных осложнениях острой респираторной патологии.

Тонзиллофарингиты относятся к числу наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте. Среди бактериальных возбудителей тонзиллофарингита наибольшее значение имеют бета-гемолитические стрептококки группы А.

Стрептококки являются достаточно распространенными микроорганизмами среди детского населения. Так, у 27,6% здоровых детей школьного возраста выявляются бета-гемолитические стрептококки в глотке. Большинство изолятов серологически определяются как стрептококки групп С и G, которые составляют более 70% всех штаммов, 38,8% из которых были определены в качестве группы G. Распространенность бета-гемолитических стрептококков группы А среди здоровых детей составляет 8,6%. Все изоляты стрептококков группы А были чувствительны к джозамицину, эритромицину, пенициллину, левофлоксацину, рифампику, к тетрациклину были устойчивы 83,2% штаммов [24].

Sauer mann et al. [4] провели исследование, целью которого было определение устойчивости к противомикробным препаратам 540 изолятов *Streptococcus pyogenes*, выделенных у больных тонзиллофарингитом, проживающих в Баварии (Германия). Из них 425 изолятов были получены от детей и 115 — от взрослых пациентов. Результаты исследований показали, что все штаммы были полностью чувствительны к пенициллину, амоксициллину и цефалоспорином, 16,1% штаммов были резистентны к тетрациклину. Следует отметить, что значение MIC₅₀ оказалось наиболее низким для джозамицина (0,5 мг/л). Уровень резистентности *Streptococcus pyogenes* оказался наиболее низким к джозамицину (1,5%) и клиндамицину (1,1%). Обращает внимание, что среди 72 эритромицин-устойчивых изолятов M фенотип резистентности к макролидам является преобладающим, (78%), в то время как процент сMLS(B) и iMLS(B) фенотипов был низким (8% и 14% соответственно) [4].

Аналогичные результаты в отношении антибиотикорезистентности *Streptococcus pyogenes* были получены во Франции [25]. По данным авторов, 6,2% штаммов были устойчивыми к эритромицину, причем у 3,4% и 2,8% из них резистентность была связана с MLS(B) и фенотипом M, которую обеспечивают, как известно, ermB и mefA гены соответственно [25].

Среди 16-членных макролидов джозамицин характеризуется наиболее высокой активностью в отношении стрептококков [26], включая Р-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) (*S. pyogenes*). Это ставит джозамицин на один уровень с амоксициллином в качестве препарата выбора для лечения БГСА-тонзиллита [27,28]. Одинаковые результаты были получены при сравнении терапии

БГСА-тонзиллита у детей пенициллином и джозамицином [29].

В открытом рандомизированном исследовании отмечен клинический эффект джозамицина у 325 детей в возрасте 2–15 лет с острым тонзиллитом, который был обусловлен бета-гемолитическим стрептококком группы А [29]. Применение джозамицина по 50 мг/кг/сутки в течение 5 дней приводило к эрадикации стрептококков у 82% больных и клиническому эффекту — у 90% больных [29]. При этом рецидивы стрептококкового тонзиллита были отмечены у 12% больных, леченных джозамицином [29]. Отмеченная бактериологическая и клиническая эффективность была сопоставима в течение 10 дней (80% и 89% соответственно) [29].

Однако следует отметить, что бактериологическая и клиническая эффективность джозамицина и других макролидных антибиотиков существенно зависит от механизмов формирования резистентности [30].

При фолликулярной ангине (остром тонзиллофарингите) эффект от терапии вильпрафеном был получен в течение 4–5 дней у 92,1% детей: на 2-й день нормализовалась температура тела и уменьшились клинические проявления интоксикации, на 3–4-й день снизился лейкоцитоз [31]. В 1-й день число гнойных пробок на миндалинах уменьшилось, на 2-й день они полностью исчезли [31].

Синуситы. В литературе имеются данные об эффективности применения джозамицина при синуситах [32].

Острый средний гнойный отит. По данным Н.Ф. Дороховой и соавт. [31], при лечении вильпрафеном острого среднего гнойного отита у 94,4% детей на 2-й день снизилась температура тела, исчезли боли в ухе, на 4-й день нормализовалось количество лейкоцитов в крови. Нежелательных эффектов применения препарата не отмечено. При этом лечение эритромицином было эффективным у 66,7%. Причем у 33,3% детей эритромицин пришлось заменить на другие антибиотики, а у 53,3% детей отмечались боли в животе и тошнота [31].

По мнению М.Р. Богомилского и Т.П. Гарашенко [33], вильпрафен (джозамицин) рекомендуется использовать после неэффективного лечения острого среднего отита пенициллином и цефалоспорином, при наличии аллергических реакций на эти антибиотики, а также при наличии одновременно аденоидита и обострения хронического тонзиллита.

Бронхит. Изучена эффективность применения вильпрафена (джозамицина) у детей, больных острым бронхитом микоплазменной этиологии [31]. По данным авторов, у 96,3% детей на фоне терапии вильпрафеном уже в 1-й день лечения снижалась температура тела, резко уменьшались или исчезали хрипы и проявления конъюнктивита. Курс лечения не превышал 5 дней. У 1 ребенка эффект от лечения отсутствовал, позднее у него был диагностирован астматический бронхит. У 2 детей наблюдалась тошнота на 5-й день болезни, что послужило причиной отмены препарата [31].

У взрослых больных джозамицин также эффективен при лечении хронического бронхита [34,35].

Острые пневмонии. Ежегодно во всем мире возникает около 156 млн. случаев внебольничных пневмоний у детей в возрасте до 5 лет (из них 151 млн. — в развивающихся странах), причем 7–13% (10–20 млн.) случаев классифицируют как достаточно серьезные, которые требуют госпитализации [36]. При этом частота возникновения острых пневмоний у детей до 5-летнего возраста в развивающихся странах составляет 0,29 эпизода на ребенка в год, тогда как в развитых странах — 0,05 эпизода на ребенка в год [36].

Современный этиологический спектр внебольничных пневмоний во многом зависит от возраста пациента, нали-

чия сопутствующей патологии, тяжести течения заболевания и других факторов. В большинстве случаев антибактериальная терапия внебольничных пневмоний в амбулаторной практике предполагает назначение препаратов, активных в отношении пневмококка, являющегося основным возбудителем заболевания во всех возрастных группах, а также внутриклеточных респираторных патогенов — *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*.

В детской популяции частота хламидийных пневмоний зависит от возраста. Так, было показано двукратное увеличение выделения *Chlamydia pneumoniae* у детей с симптомами внебольничной пневмонии старше 5 лет [37,38]. В целом же у детей от 6 месяцев до 12 лет выявляемость *Chlamydia pneumoniae* может достигать 6%, что в группе основных возбудителей внебольничной пневмонии поднимает *Chlamydia pneumoniae* на четвертую позицию после *Streptococcus pneumoniae* (27%), респираторных вирусов (20%) и *Mycoplasma pneumoniae* (7%) [39]. По другим данным, *Mycoplasma pneumoniae* широко распространена в качестве одной из важных причин внебольничной инфекции нижних дыхательных путей у детей, составляя от 14% до 34% всех случаев заболевания [40]. Согласно данным исследования ПеГАС-III (2006–2009 гг.), джозамицин обладает максимальной активностью среди всех макролидов в отношении *Streptococcus pneumoniae* [41].

Полученные Н.Ф. Дороховой и соавт. [31] данные показали достаточно высокую эффективность вильпрафена у детей в возрасте от 6 мес до 15 лет с острой пневмонией. У большинства больных при лечении вильпрафеном улучшение наступало на 2–3-й день: нормализовалась температура тела, прекращались ознобы, появлялась слизистая мокрота, улучшались показатели крови. Курс лечения составил 6–7 дней. Клинический эффект был достигнут у 22 из 24 детей [31].

Особо следует подчеркнуть, что некоторые авторы обращают внимание на высокую частоту (40,2%) выявления *Mycoplasma pneumoniae* при внебольничной пневмонии у детей старше 18 месяцев, что необходимо учитывать при выборе антибактериальной терапии [42]. Применение джозамицина в этих случаях показало высокую эффективность, особенно в случае неэффективности стартовой терапии бета-лактамами антибиотиками [42].

В исследовании Mensa et al. [43] у пациентов с внебольничной пневмонией, предположительно вызванной «атипичными» возбудителями (у 33% пациентов этиология была подтверждена серологически, выявлены *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci* и *Coxiella burnetii*), на фоне терапии джозамицином в 100% случаев наблюдалось выздоровление без последующих рецидивов заболевания. При этом средняя продолжительность применения джозамицина составила 9 дней [43].

В ряде исследований джозамицин продемонстрировал сравнимую эффективность с другими препаратами, традиционно применяемыми при лечении внебольничной пневмонии [44].

Джозамицин оказался эффективным при лечении аденовирусной пневмонии у 15-месячного ребенка, тогда как стандартная форма амоксициллина с клавулановой кислотой при использовании в течение 8 дней вызвали персистирующий гастроэнтерит [45].

В рамках многоцентрового проспективного несравнительного открытого клинического исследования оценивалась клиническая и бактериологическая эффективность, а также безопасность 16-членного природного макролидного антибиотика джозамицина при нетяжелой внебольничной пневмонии у взрослых [46]. Пациентам, соответствующим

критериям включения/исключения, джозамицин назначался внутрь по 0,5 г каждые 8 ч независимо от приема пищи. В исследовании приняли участие 88 амбулаторных и госпитализированных пациентов (средний возраст $45,5 \pm 13,7$ года) с нетяжелой внебольничной пневмонией и низким/средним риском неблагоприятного прогноза. Средняя продолжительность курса антибактериальной терапии составила $7,8 \pm 1,4$ дня. Клиническая эффективность джозамицина наблюдалась в 92,8% случаев. Бактериологическая эффективность препарата (эрадикация и предполагаемая эрадикация возбудителей) составила 85,7%. Нежелательные явления, возможно связанные с джозамицином, были зарегистрированы у 8% пациентов. Во всех случаях они носили лёгкий транзиторный характер и только у 1 пациента потребовали отмены исследуемого препарата. Переносимость джозамицина была оценена как хорошая у 98,9% пациентов [46].

Высокая клиническая эффективность короткого 5-дневного курса джозамицина в суточной дозе 2 г в два приема была также отмечена при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии у пациентов моложе 60 лет без факторов риска грамотрицательных возбудителей в этиологии внебольничной пневмонии [47]. У всех 84 пациентов наблюдалось разрешение внебольничной пневмонии, не было зарегистрировано ни одного случая рецидива заболевания. Авторы отметили быстрое разрешение клинических симптомов внебольничной пневмонии на фоне применения джозамицина и высокую комплаентность пациентов [47].

В одном постмаркетинговом исследовании эффективность джозамицина при лечении внебольничной пневмонии достигала 96,5% [48]. Исследователи отметили хорошую переносимость препарата и быстрое развитие клинического эффекта [48].

Опыт успешного применения джозамицина, накопленный к настоящему времени, свидетельствует о том, что джозамицин обладает высокой эффективностью при внебольничной пневмонии и, наряду с другими макролидами, может рассматриваться как опция для терапии при нетяжелом течении заболевания у детей при отсутствии факторов риска осложненного течения заболевания.

Таким образом, целесообразность использования джозамицина при лечении внебольничной пневмонии обосновывается его высокой активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae* (в том числе штаммов, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам) и внутриклеточных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*), играющих ключевую роль при нетяжелом течении заболевания у пациентов без факторов риска.

Другими достоинствами джозамицина, определяющими интерес к его применению при внебольничной пневмонии, особенно у амбулаторных пациентов, являются стабильная биодоступность при пероральном приеме, создание высоких концентраций в бронхолегочной ткани, более высокая кислотоустойчивость по сравнению с эритромицином, низкая частота лекарственных взаимодействий, а также хороший профиль безопасности.

Если говорить о других инфекционных заболеваниях, то джозамицин является эффективным при использовании у детей, больных коклюшем [49] и риккетсиозом [50,51].

В литературе имеются данные, что джозамицин обладает высокой терапевтической эффективностью в лечении у детей пиодермитов [52], импетиго [53] и перианального дерматита стрептококковой этиологии [54].

В контролируемых исследованиях показана высокая степень воздействия джозамицина (0,5–1 г каждые 8–12 ч, 10 дней) на хламидийную урогенитальную инфекцию [55,56].

Таким образом, джозамицин является природным 16-членным макролидом, который, согласно данным контролируемых клинических исследований, наиболее эффективен при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов, а также урогенитальных хламидийных инфекциях. Препарат имеет следующие преимущества перед эритромицином: более устойчив в кислой среде; пища не снижает биодоступность; активен против эри-

тромициноустойчивых штаммов *S. pyogenes*, *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков; действует на полирезистентные штаммы *S. pneumoniae*; реже вызывает нежелательные реакции. Эффективность и безопасность джозамицина делают его препаратом, обладающим целым рядом преимуществ перед другими макролидами, что позволяет рекомендовать расширение его использования в педиатрической практике.

Список литературы находится в редакции.

**ЗАСТОСУВАННЯ ДЖОЗАМІЦИНУ
У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ**

В.Г. Майданник

Резюме. У статті викладено сучасні аспекти застосування джозаміцину у педіатричній практиці. Представлений антимікробний спектр і чутливість основних збудників інфекцій дихальних шляхів і ЛОР-органів до джозаміцину, його фармакокінетичні особливості, ефективність при різних захворюваннях у дітей, а також переносимість і безпечність застосування у дитячому віці. Обговорюються переваги використання у дітей лікарської форми джозаміцину Солютаб — Вільпрафен Солютаб.

Ключові слова: діти, інфекції дихальних шляхів, пневмонія, макроліди, джозаміцин.

**THE USE OF JOSAMYCIN
IN PEDIATRICS**

V.G. Maidanyk

Summary. The authors presented the modern aspects of Josamycin in children. Presented antimicrobial spectrum and sensitivity key respiratory and ENT pathogens to Josamycin. Besides the pharmacokinetic characteristics were shown efficiency in a variety diseases in children, tolerability and safety of Josamycin in children. Were discussed the benefits of using the formulation Josamycin Solutab — Wilprafen Solutab in children.

Key words: children, infections of respiratory tract, pneumonia, macrolides, josamycin.

НОВОСТИ

От избыточного веса у детей лучше избавляться до 10-летнего возраста

Лишний вес ребенка может обернуться проблемами со здоровьем в будущем. Не стоит ждать, когда малыш достигнет подросткового возраста, надо бороться с ожирением до 10 лет, так в этот период это сделать значительно легче, утверждают шведские исследователи из Каролинского университета.

Исследователи изучили эффективность программ, направленных против детского ожирения, в зависимости от возраста детей, пытающихся похудеть. Анализ показал,

что наиболее эффективно борьба с лишним весом происходит у детей младшего возраста. Подросткам терять вес было значительно сложнее.

Специалисты утверждают, что, приучив ребенка к здоровому питанию и физической активности, можно избежать проблемы ожирения. Вместе с тем, родителям не стоит игнорировать рекомендацию педиатров обратить внимание на лишний вес у ребенка, если такая проблема уже имеется.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ГОЛОВНІ ПИТАННЯ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ І СОМАТИЧНИХ ХВОРОБ: НАЦІОНАЛЬНИЙ ЦИКЛ СЕМІНАРІВ З АКЦЕНТОМ НА ЛІКУВАННЯ Й ПРОФІЛАКТИКУ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ

З 24 по 26 жовтня в м.м. Полтава, Суми та Харків було проведено традиційний семінар «Головні питання імунопрофілактики та лікуванні інфекційних і соматичних захворювань». Завдяки інтерактивній трансляції цей захід вперше могли дивитися лікарі в різних містах: харківське засідання, що відбулося 26 жовтня, транслювалося двома Інтернет-ресурсами телемедицини. Національний цикл семінарів було організовано в рамках проведення Європейського тижня імунізації з метою удосконалення організаційної роботи з імунопрофілактики та профілактики інфекційних захворювань.

З лекціями виступили провідні вітчизняні фахівці: доктор медичних наук, професор кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця, головний дитячий інфекціоніст МОЗ України С.О. Крамарьов, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний дитячий імунолог МОЗ України Л.І. Чернишова та доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії №2 НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний педіатр МОЗ України В.В. Бережний. Саме він на початку семінару ознайомив аудиторію зі станом інфекційної захворюваності дітей в Україні і торкнувся актуальних питань вакцинації.

Наступні доповіді були присвячені імунопрофілактиці та лікуванню різних захворювань у дітей. Зокрема професор С.О. Крамарьов представив доповіді, присвячені діагностиці, лікуванню та профілактиці кашлюку



і захворювань, що супроводжуються кашлюкоподібним кашлем, імунопрофілактиці пневмококової інфекції у дітей, патогенетичній терапії ГРВІ, антибактеріальній ГРІ у дітей, а також токсокарозу у дітей. Головний дитячий імунолог МОЗ України Л.І. Чернишова також виступила з кількома доповідями. Одна з них була присвячена бактеріальним ускладненням респіраторних вірусних інфекцій у дітей та їх профілактиці, у другій



йшлося про НППІ та методи їх розслідувань, у наступній доповіді професор Чернишова говорила про запобігання пневмококової інфекції та отиту. Головний педіатр МОЗ України, професор В.В. Бережний представив учасникам семінару кілька доповідей, зокрема присвячені лікуванню герпес-інфекції у дітей, ролі мікрофлори у життєдіяльності організму дитини, принципам призначення антипіретиків при лихоманці та болях у дітей, а також діагностиці та лікуванню органів дихання у дітей. В.В. Бережний зупинився на ролі комбінованих рослинних препаратів у лікуванні респіраторних захворювань. На період від першого року життя дитини і до 10–14 років припадає найбільша кількість респіраторних інфекцій. Серед багатьох методів їх лікування (антибіотикотерапія, специфічна противірусна, симптоматична терапія, фізіотерапія тощо) особливе місце належить терапії препаратами рослинного походження. Вимоги до таких препаратів є надзвичайно суворими — директива Єврокомісії з 2011 року дозволяє продавати в країнах ЄС лише ті засоби на рослинній основі, які пройшли експертизу та застосовувалися впродовж останніх 30-ти років (або 15 років на території Євросоюзу і ще 15 років в інших країнах), мають спеціальну ліцензію вартістю 200 000 американських доларів та відповідають новим жорстким умовам перевірки збирання, виробництва, зберігання та роздрібною торгівлі рослинними препаратами. Ті препарати, що відповідають цим суворим правилам, у Європі надзвичайно популярні, особливо коли йдеться про засоби, що застосовуються для лікування та профілактики респіраторних захворювань у дітей. Як наголосив у своїй доповіді В.В. Бережний, вже багато років на європейському ринку набувають популярності такі препарати, як Синупрет, Бронхіпрет, Імупрет і Тонзіпрет (виробник — німецька компанія «Біонорика СЕ»). У Німеччині, яка є батьківщиною цих рослинних засобів, препарати компанії застосовують понад 70 років, досвід їх використання в інших країнах становить понад 30 років. У минулому році компанія Біонорика відзначала 10-річчя присутності на фармацевтичному ринку України: Синупрет та Імупрет (Тонзилгон Н) наші лікарі призначають з 1996-го, Бронхіпрет — з 2003-го, Тонзіпрет — з 2004-го року. Серед переваг рослинних засобів, створених з використанням підходу фітонірингу (саме такими є препарати компанії «Біонорика СЕ»), доповідач назвав стандартизацію вмісту біологічно активних речовин, відповідність вимогам GMP та BNO (останній є внутрішнім стандартом компанії та означає стандартизацію за складом і вмістом біологічно активних речовин лікарських рослин). Крім того, препарати, розроблені із застосуванням науково обґрунтованого підходу фітонірингу, були включені до рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень. Препарати добре переносяться

і комбінуються з іншими медикаментозними засобами, у тому числі антибіотиками. Зокрема препарат Синупрет має противірусну дію (впливає на вірус грипу А, вірус парагрипу тип 1, респіраторно-синтиціальний вірус RSV), у дослідженнях продемонстрував виразну проти-запальну дію. Усі рослинні компоненти Синупрету (корінь генціани, квіти первоцвіту, трава щавлю, квіти бузини, трава вербени) достовірно збільшують кількість бронхіального секрету та покращують його реологічні властивості, покращують мукоциліарний кліренс у порівнянні з контрольованою речовиною. Секретолітична дія Синупрету порівнянна з дією бромгексину чи амброксолу. Крім того, цей препарат відновлює вентиляцію навколоносових пазух завдяки проти-запальній та протинабряковій дії та зменшує симптоми риносинуситу, чинить бактеріостатичну дію переважно на грампозитивну флору. У доповіді були наведені дані про високу оцінку лікарями ефективності препарату Синупрет у дітей 2–6 років (форма випуску — краплі) та 7–12 років, як при лікуванні ГРЗ з нежитю, так і при профілактиці їх ускладнень. При цьому частота побічних ефектів становила менше 1%. Завдяки широкому спектру ефектів та наявності різних лікарських форм Синупрет є оптимальним для лікування застудного нежитю та риносинуситу у дітей з двох років. Крім того, його застосовують при ГРІ для профілактики розвитку гнійного синуситу (гаймориту, фронтиту, етмоїдиту) та затяжного риніту.

Для профілактики та лікування ГРІ в європейських країнах, а також в Україні, широко застосовується рослинний імуномодулятор Імупрет. Його призначають при тонзиліті, фарингіті, ларингіті для запобігання розвитку ускладнень і рецидивів ГРВІ внаслідок зниження захисних сил організму. Згідно з даними, представленими в доповіді, застосування Імупрету зменшує кількість епізодів застуди у дітей, схильних до застудних захворювань, зменшує набряк слизової оболонки та біль в горлі при ковтанні, при хронічному тонзиліті поліпшує стан мигдаликів і може бути альтернативою тонзилектомії, у комплексному лікуванні дозволяє знизити кількість аденотомій. Крім того, при застосуванні препарату Імупрет вдається зменшити тривалість антибіотикотерапії і компенсувати негативний вплив антибіотиків на імунну систему при комбінованій терапії. Професор Бережний наголосив на тому, що Імупрет можна застосовувати в дитячій практиці, починаючи з 1 року життя.

Загалом учасники семінару і широка Інтернет-аудиторія отримали можливість ознайомитися з новими дослідженнями в галузі імунопрофілактики та дізнатися думку головних спеціалістів МОЗ України з важливих у щоденній практиці педіатра, дитячого імунолога та дитячого інфекціоніста питань.



Имупрет®

Защита от инфекции

- 🌿 Борьба с инфекциями дыхательных путей
- 🌿 Укрепление иммунитета
- 🌿 Защита от рецидивов



Имупрет® капли и Имупрет® драже содержат растительные экстракты: корня алтея (*radix Althaeae*), цветков ромашки (*flores Chamomillae*), травы хвоща (*herba Equiseti*), листьев грецкого ореха (*folia Juglandis*), травы тысячелистника (*herba Millefolii*), коры дуба (*cortex Quercus*), травы одуванчика (*herba Taraxaci*). Растительные компоненты, входящие в состав препарата оказывают комплексное воздействие, которое проявляется противовоспалительным действием, уменьшением отека слизистой оболочки дыхательных путей, местным обволакивающим действием (уменьшение болевых ощущений), иммуностимулирующим и противовирусным эффектами. Под влиянием препарата Имупрет® повышается фагоцитарная активность макрофагов и гранулоцитов, ускоряется элиминация патогенных микроорганизмов. Показания: Заболевание верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит); предотвращение развития осложнений и рецидивов при респираторных вирусных инфекциях вследствие снижения защитных сил организма.

Имупрет® капли для перорального применения: регистрационное удостоверение МЗ Украины № UA/6909/01/01 от 26.07. 2012 года.
Имупрет® таблетки: регистрационное удостоверение МЗ Украины № UA/6909/02/01 от 26.07.2012 года. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией. Хранить в недоступном для детей месте. Производитель: Бионорика (Германия).



Bionorica®

ООО "Бионорика", Украина, Киев, 02095
ул. Княжий Затон, 9, оф 392,
тел. : (044) 521-86-00, факс (044) 521-86-01,
e-mail: office@bionorica.com.ua

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА*

И.В. Леонтьева

ФГУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий, г. Москва, РФ

Резюме. В статье обсуждаются современные представления об этиологии и патогенезе метаболического синдрома (МС). Подробно изложены основные компоненты МС в детском и подростковом возрасте, приведены критерии диагностики ожирения, инсулинорезистентности, дислипотеидемий. Дана характеристика основных изменений сердечно-сосудистой системы при МС. Представлены группы риска по развитию МС, рассмотрены проблемы его профилактики и лечения.

Ключевые слова: метаболический синдром, МС, дети и подростки, ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия.

Согласно современным представлениям, под термином «метаболический синдром» (МС) понимают комплекс нарушений, характеризующийся увеличением массы тела, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и формирование артериальной гипертензии и сопровождаются изменениями системы гемостаза, возникновением хронического субклинического воспаления [2,4]. Сдвиги гормонально-метаболического статуса при МС вызывают раннее развитие атеросклеротических изменений сосудов, что создает предпосылки для возникновения и быстрого прогрессирования таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь, сахарный диабет (СД), приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти [14]. В последнее время МС рассматривается как мультидисциплинарная проблема и является предметом пристального изучения эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. Учитывая, что становление сердечно-сосудистой патологии начинается уже в детском возрасте, МС начинает рассматриваться как важная педиатрическая проблема [1].

Эпидемиология метаболического синдрома

Частота МС во взрослой популяции велика и составляет 25%. Особенно высокой является распространенность этого состояния среди взрослых, страдающих ожирением (80%), СД II типа (СД2) и артериальной гипертензией (60%) [2,3]. По данным эпидемиологических исследований, частота МС среди подростков в американской популяции колеблется от 4 до 7,6% [20,35]. У детей и подростков с ожирением представленность МС резко возрастает, достигая 30–50% [35,37].

Патогенез метаболического синдрома

Инсулинорезистентность в настоящее время рассматривается как основной патогенетический механизм МС [3]. Причины инсулинорезистентности разнообразны и включают в себя как генетические, так и средовые факторы. Как правило, эти причины состоят в уменьшении количества рецепторов или дефектах пострецепторной передачи информации [11]. В последние годы активно ведется поиск генов-кандидатов, мутации которых могут приводить к возникновению инсулинорезистентности; к ним относят ген инсулинового рецептора, гены белков семейства ИРС, ген Р13-киназы, ген ФНО- α , ген PRAF- γ , ген АПФ. Мутации в гене инсулинового рецептора могут снижать скорость синтеза рецепторной молекулы, повреждать рецептор на уровне посттрансляционной модификации, негативно влиять на клеточную мембрану, нарушать связь инсулина с рецептором [3]. К экзогенным факторам,

вызывающим развитие инсулинорезистентности за счет нарушения пострецепторных механизмов действия инсулина, относят малоподвижный образ жизни и гиперкалорийную диету. Это наиболее частый механизм развития инсулинорезистентности у детей в возрасте 6–10 лет [4].

На фоне инсулинорезистентности ткани теряют способность адекватно отвечать на воздействие инсулина, происходит пониженное потребление глюкозы инсулин-зависимыми тканями. Компенсаторной реакцией со стороны поджелудочной железы является гиперинсулинемия, которая может поддерживать нормальный уровень глюкозы в течение длительного времени. Гиперинсулинемия сначала снижает чувствительность, а затем блокирует инсулиновые рецепторы, вследствие чего глюкоза и жиры, поступающие с пищей, депонируются жировой тканью. Кроме того, гиперинсулинемия подавляет распад жиров, способствуя прогрессированию абдоминального ожирения. При декомпенсации функции β -клеток поджелудочной железы на фоне гиперинсулинемии повышается уровень глюкозы, возможно развитие СД2 [8].

Продолжаются дискуссии по вопросу о том, что играет приоритетную роль в возникновении МС: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия или ожирение [3]. Имеются данные о специфике функционирования жировой ткани, локализованной абдоминально. Жировая ткань в висцеральной области имеет наибольшую плотность рецепторов глюкокортикоидов, андрогенов, β -адренорецепторов в сочетании с меньшей плотностью инсулиновых рецепторов. Для липоцитов висцеральной жировой ткани характерны высокая липолитическая активность и меньшая эффективность антилиполитического действия инсулина. Это приводит к усилению утилизации глюкозы, активизации липолиза и липогенеза, что способствует нарастанию уровня свободных жирных кислот до значений, в 20–30 раз превышающих норму. Схема патогенеза представлена на рисунке. Под воздействием высокой концентрации свободных жирных кислот, поступающих в печень, возникают гипергликемия — гиперинсулинемия — инсулинорезистентность, что, в свою очередь, приводит к увеличению образования триглицеридов и снижению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. Адипоциты жировой ткани также продуцируют ряд гормонально активных веществ: лептин, ФНО- α , инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена, ангиотензиноген, ангиотензин-II, интерлейкины, простагландины, эстрогены.

Среди них лептин является гормоном, продуцируемым только адипоцитами висцеральной жировой ткани. В норме он регулирует чувство насыщения на уровне дугообразного ядра гипоталамуса. При МС, несмотря на

*Опубликовано: Доктор.Ру. — 2011. — №2(61). — С. 13–23.

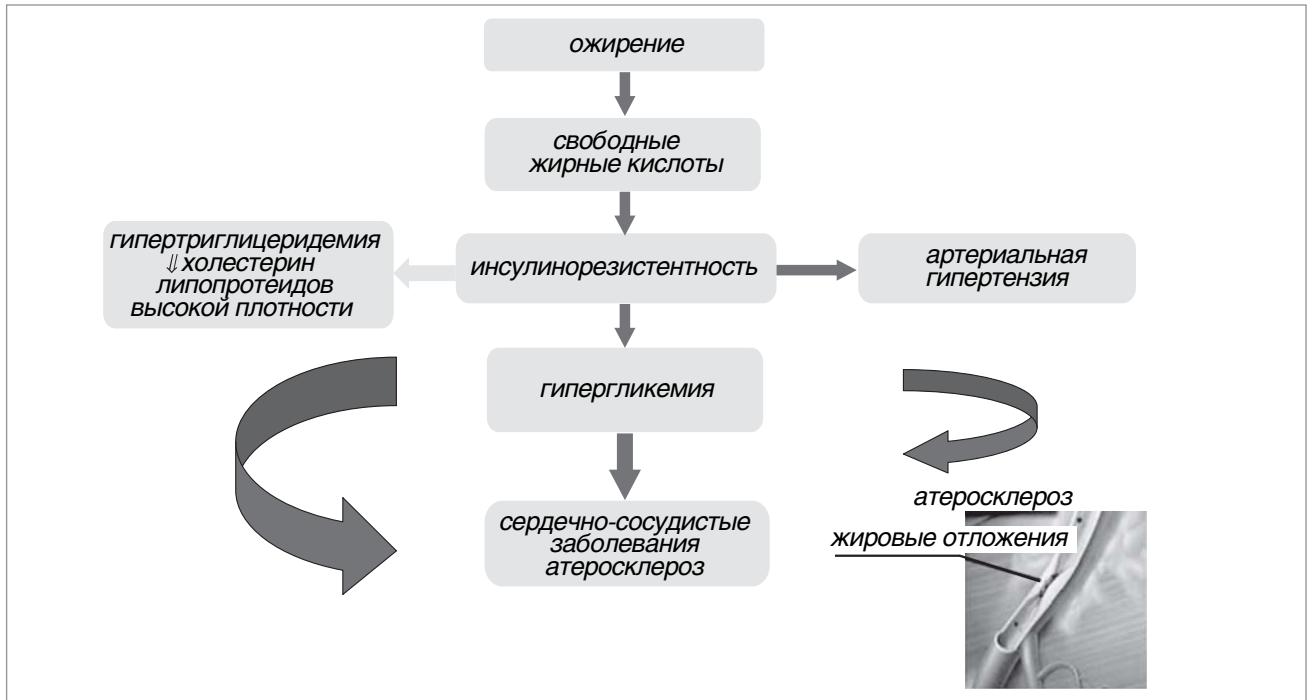


Рис. Схема патогенеза метаболического синдрома.

повышенное содержание лептина в крови, чувствительность гипоталамических центров к нему утрачивается и развивается относительная инсулинорезистентность [24].

Компоненты и критерии диагностики метаболического синдрома

Поскольку МС представляет комплекс биохимических и клинических характеристик, принято выделять отдельные компоненты этого состояния. В связи с тем, что кардиологи и эндокринологи, базируясь на концептуальных представлениях о патогенезе и прогнозе МС, имеют разные целевые приоритеты, определение и критерии диагностики основных компонентов МС в кардиологии и эндокринологии имеют некоторые различия.

Согласно рекомендациям, разработанным Американской ассоциацией кардиологов (2001), выделяют пять основных компонентов МС: 1) избыточную массу тела или ожирение (окружность талии >102 см для мужчин, >88 см для женщин); 2) гипоальфахолестеринемия (снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности до <1,0 ммоль/л для мужчин, <1,3 ммоль/л для женщин); 3) гипертриглицеридемию (повышение уровня триглицеридов до >1,7 ммоль/л); 4) нарушение глюкозотолерантности (повышение глюкозы плазмы натощак до >6,1 ммоль/л); 5) артериальную гипертензию (систолическое или диастолическое артериальное давление (АД) >130/85 мм рт. ст.). При наличии у пациента трех из пяти компонентов делается заключение о наличии МС. Следует подчеркнуть, что все компоненты МС являются предикторами развития ИБС [14].

Принципиальным отличием рекомендаций по диагностике МС, предложенных Международной федерацией диабета (International Diabetes Federation, IDF, 2005), является положение об обязательном наличии абдоминального ожирения (с более низкими границами: окружность талии >94 см для мужчин, >80 см для женщин) и двух из четырех оставшихся компонентов [4]. В Российских национальных рекомендациях по диагностике МС абдоминальное (центральное) ожирение также выделяется в качестве основного критерия, а артериальная

гипертензия, повышение уровня триглицеридов, гипергликемия натощак, гипоальфахолестеринемия рассматриваются как дополнительные критерии. Помимо этого предлагается учитывать повышение холестерина липопротеидов низкой плотности, нарушение толерантности к глюкозе. Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностики МС [2].

В настоящее время установлено, что основные компоненты МС встречаются и в детском возрасте. Крайне важный вопрос составляют определение и стандартизация диагностических критериев для выявления отдельных компонентов МС в детском и подростковом возрасте, когда величина их показателей зависит от возраста, пола, стадии полового и физического развития. В литературе используются различные критерии диагностики для выделения отдельных компонентов МС у детей [32].

Экспертами IDF рекомендуется диагностировать МС у детей с 10-летнего возраста, оценивая следующие критерии: ожирение, гипертриглицеридемия, гипоальфахолестеринемия, артериальная гипертензия и уровень глюкозы (табл. 1) [40].

Американские исследователи предлагают в качестве критериев диагностики МС у детей использовать рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину у взрослых в третьем пересмотре (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP/ATP III), но в модификации для детского возраста. Согласно этим рекомендациям, учитываются следующие критерии МС:

- ожирение: индекс массы тела (ИМТ) >85-го перцентиля для возраста;
- артериальная гипертензия: диастолическое или систолическое АД >95-го перцентиля;
- гипергликемия: глюкоза натощак >110 мг/дл (6,1 ммоль/л), постпрандиальная глюкоза >140 мг/дл (7,8 ммоль/л);
- гипертриглицеридемия: триглицериды >95-го перцентиля;

Таблица 1

Критерии метаболического синдрома у детей и подростков [40]

Возрастная группа, годы	Ожирение (окружность талии)	Триглицериды	Холестерин липопротеидов высокой плотности	АД	Глюкоза
6 — менее 10	>90-го перцентиля	диагноз МС в данной возрастной группе не устанавливается, но если, помимо абдоминального ожирения, имеется отягощенный семейный анамнез по МС, СД2, сердечно-сосудистым заболеваниям, включая артериальную гипертензию и/или ожирение, то необходимо исследовать и другие показатели			
10 — менее 16	>90-го перцентиля или критерии для взрослых, если ниже	>1,7 ммоль/л (>150 мг/дл)	<1,03 ммоль/л (<40 мг/дл)	систолическое >130 мм рт. ст. и/или диастолическое >85 мм рт. ст.	>5,6 ммоль/л (100 мг/дл); если >5,6 ммоль/л (или имеется СД2), провести оральный глюкозотолерантный тест
16 и более	Использовать существующие критерии для взрослых: абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин >94 см, у женщин >80 см) плюс любые два из нижеперечисленных: • повышенный уровень триглицеридов: >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл); • сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности: у мужчин <1,03 ммоль/л (<40 мг/дл), у женщин <1,29 ммоль/л (<50 мг/дл), — или проводится специфическое лечение этих липидных нарушений; • повышенное АД: систолическое >130 мм рт. ст. и/или диастолическое >85 мм рт. ст., — или принимаются антигипертензивные препараты; • повышенный уровень глюкозы в крови натощак: >5,6 ммоль/л (100 мг/дл), — или ранее установлен СД2				

Таблица 2

Отрезные точки для диагностики метаболического синдрома у юношей, адаптированные к критериям, предложенным для взрослых* [22]

Показатель	Юноши									
	12	13	14	15	16	17	18	19	20**	
Возраст, лет	12	13	14	15	16	17	18	19	20**	
Окружность талии, см (NCEP/ATPIII)	94,2	96,2	98,0	99,5	100,6	101,4	101,8	102,0	102,0	
Окружность талии, см (IDF)	85,1	87,0	88,9	90,5	91,8	92,7	93,4	93,8	94,0	
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,13	1,10	1,07	1,04	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	
Систолическое АД, мм рт. ст.	121	123	125	126	128	128	129	130	130	
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76	78	79	81	82	83	84	85	85	
Триглицериды, ммоль/л	1,44	1,48	1,52	1,56	1,59	1,62	1,65	1,68	1,70	
Глюкоза, ммоль/л	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	

* Используются критерии NCEP/ATPIII и IDF. ** Критерии компонентов метаболического синдрома у обследованных в 20 лет соответствуют единым критериям, предложенным для взрослых.

Таблица 3

Отрезные точки для диагностики метаболического синдрома у девушек, адаптированные к критериям, предложенным для взрослых* [22]

Показатель	Юноши									
	12	13	14	15	16	17	18	19	20**	
Возраст, лет	12	13	14	15	16	17	18	19	20**	
Окружность талии, см (NCEP/ATPIII)	79,5	81,3	82,9	84,2	85,2	86,2	87,0	87,7	88,0	
Окружность талии, см (IDF)	72,5	74,2	75,7	76,8	77,7	78,5	79,2	79,8	80,0	
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,25	1,25	1,26	1,26	1,27	1,27	1,28	1,29	1,30	
Систолическое АД, мм рт. ст.	121	123	125	126	128	128	129	130	130	
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80	82	83	84	84	85	85	85	85	
Триглицериды, ммоль/л	1,60	1,53	1,46	1,44	1,46	1,53	1,61	1,68	1,70	
Глюкоза, ммоль/л	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	

* Используются критерии NCEP/ATPIII и IDF. ** Критерии компонентов метаболического синдрома у обследованных в 20 лет соответствуют единым критериям, предложенным для взрослых.

- гипоальфахолестеринемия: холестерин липопротеидов высокой плотности <5-го перцентиля.

МС диагностируется при наличии трех из пяти компонентов [26].

Обсуждения и консенсуса требует вопрос о том, какой уровень перцентильного распределения того или иного показателя (например, 85, 90 или 95-й перцентиль распределения ИМТ, окружности талии или артериального давления) следует принимать за повышенное значение. В этом аспекте более привлекательны

единые унифицированные критерии для диагностики МС у детей.

Сложную и крайне важную задачу создания и апробации таких критериев решили канадские ученые, которые провели крупное популяционное исследование основных компонентов МС (окружность талии, систолическое и диастолическое АД, уровни холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов и глюкозы) среди 2906 юношей и 3116 девушек 12–19 лет. Полученные значения показателей были адаптированы к критериям диаг-

Таблица 4

Оценка уровней липидов у детей и подростков, мг/дл [27]

Показатели	Норма	Оптимальный уровень	Пограничный уровень	Риск	Генетические нарушения
Холестерин	<100	<100	100–200	>200	>500
Холестерин липопротеидов низкой плотности	40–60	<100	100–129	>130	>160
Триглицериды	150–169	<150	>170	>170	>200
Холестерин липопротеидов высокой плотности	45–80	>60	40–59	<40	<23

ности МС у взрослых NCEP/ATP III и IDF. В ходе исследования были получены единые критерии для диагностики основных компонентов МС: ожирения, артериальной гипертензии, гипергликемии, повышения уровня триглицеридов, снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности — для юношей и девушек от 12 до 20 лет (табл. 2,3) [22].

$$G_0 \times \text{INS}_0 / 22,5$$

где G_0 — концентрация глюкозы в плазме натощак (ммоль/л), INS_0 — концентрация инсулина в сыворотке натощак (мкЕД/мл) [39,43].

Единые критерии оценки инсулинорезистентности отсутствуют. На основании обследования 372 детей различного возраста, находящихся на разных стадиях полового созревания, у детей и подростков предложены отрезные точки, соответствующие 90-му перцентилю: инсулин — 15,05 мкЕД/мл; С-пептид — 2,85 нг/мл; HOMA_r-индекс — 3,43; QUICKI-индекс >1,10 [39].

Дислиппротеидемия. Повышение уровня триглицеридов и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности являются основными компонентами МС и определяют сердечно-сосудистый риск для лиц с ожирением или инсулинорезистентностью. Атерогенная направленность этих изменений связана со сниженной способностью удалять холестерин из атеросклеротических бляшек и с повышенной концентрацией липопротеидов очень низкой плотности [17]. Снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности <40 мг/дл у мужчин и <50 мг/дл у женщин является независимым фактором риска развития ИБС. Прогностическое значение повышения уровня триглицеридов при оценке риска развития ИБС не столь велико, однако оно возрастает в комбинации с гиперхолестеринемией или снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. Для детей с избыточной массой тела или ожирением характерен уровень триглицеридов в диапазоне от 100 до 200 мг/дл. Наличие инсулинорезистентности повышает уровень триглицеридов. Оценка липидных показателей у детей и подростков представлена в таблице 4 [27].

Инсулинорезистентность играет важную роль в возникновении дислиппротеидемии уже в детском возрасте. Так, в ходе проспективного популяционного Богалузского исследования показано, что инсулинорезистентность ассоциируется с повышением чувствительности рецепторов липопротеидов низкой плотности к холестерину [21]. Степень инсулинорезистентности прямо пропорциональна уровню триглицеридов [37]. Выявление данного состояния у подростков 13 лет является предиктором развития гипертриглицеридемии в возрасте 19 лет.

Изменения в сердечно-сосудистой системе при метаболическом синдроме. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия вызывают ряд неблагоприятных гемодинамических изменений, способствующих повышению уровня АД и развитию артериальной гипертензии уже в детском возрасте [21,37]. В ходе Богалузского исследования выявлена ассоциация между уровнем инсулина натощак и

дальнейшим повышением АД [6]. Патогенез развития артериальной гипертензии сложен и многогранен: он связан с повышением активности симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, возникновением вазоконстрикции, увеличением объема циркулирующей крови, развитием эндотелиальной дисфункции на фоне гиперинсулинемии. Возникновению гиперсимпатикотонии и развитию артериальной гипертензии способствует также повышение уровня лептина, который оказывает активирующее влияние на симпатическую нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, аналогичное действию инсулина.

Гиперсимпатикотония приводит к активации β -рецепторов юктагломерулярного аппарата, что сопровождается выработкой ренина, при этом усиливается задержка натрия и воды. Кроме того, гиперсимпатикотония способствует нарушениям в микроциркуляторном русле, вследствие чего уменьшается количество функционирующих капилляров, нарушается кровоснабжение миоцитов и, как результат, нарастает периферическая инсулинорезистентность.

Инсулин через митоген-активированную протеинкиназу стимулирует факторы роста, которые вызывают пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, пролиферацию фибробластов сосудистой стенки, накопление внеклеточного матрикса. Эти процессы обуславливают потерю эластичности стенок сосудов, способствуют нарушению микроциркуляции и повышению сосудистого сопротивления. Стабилизация артериальной гипертензии усиливает гиперинсулинемию, замыкая, таким образом, порочный круг.

У подростков с артериальной гипертензией, ассоциированной с инсулинорезистентностью, часто возникает ремоделирование сердечной мышцы в сочетании с гипертрофией миокарда левого желудочка, что сопровождается нарушением процессов реполяризации, повышением дисперсии интервала Q-T [5]. Для детей с гиперинсулинемией и ожирением характерно снижение толерантности к физической нагрузке на фоне стресс-теста (тредмил) [28].

В последние годы все большее внимание уделяется значению эндотелиальной дисфункции в прогрессировании артериальной гипертензии при МС. Инсулинорезистентность и сопутствующая гиперинсулинемия увеличивают чувствительность эндотелия к прессорным агентам, сужая их просвет, что повышает общее периферическое сосудистое сопротивление. Особую актуальность приобретает выявление эндотелиальной дисфункции на ранних этапах становления МС в детском возрасте. Допплерографическое измерение реакции плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии является наиболее простым, но в то же время достоверным неинвазивным методом выявления эндотелиальной дисфункции.

В настоящем времени показано, что инсулинорезистентность является независимым фактором риска развития атеросклероза. Повышение уровня инсулина сопровождается атеросклеротическими изменениями в артериях. Нарушение функции эндотелия может рассматриваться в качестве маркера ранних атеросклеротических изменений в сосудистой стенке. Нарушение эндотелиальной функции в сочетании с атерогенными сдвигами в липидном

спектре сопровождается нарушениями в системах гемокоррекции, что создает предрасположенность к тромбозам, способствует ремоделированию сосудов и образованию атеросклеротических бляшек. В связи с этим особую важность приобретают данные Фрамингемского исследования о том, что инсулинорезистентность сопровождается снижением активности фибринолитической системы за счет повышенного содержания в крови ингибитора активатора плазминогена [31].

Установлено, что инсулинорезистентность ассоциируется с гипергомоцистеинемией. Гипергомоцистеинемия способствует раннему формированию поражения сосудистой стенки и рассматривается в настоящее время как независимый фактор риска развития атеросклероза. Вероятность атеросклеротических изменений увеличивается постепенно, начиная со значений гомоцистеина, превышающих 11 мкмоль/л. Высказывается предположение, что гомоцистеин вызывает состояние оксидативного стресса, что влечет за собой повреждение клеток эндотелия, развитие эндотелиальной дисфункции на фоне подавления продукции оксида азота. Эндотелиальная дисфункция дополняется активацией тромбоцитов и тенденцией к тромбозу. Гипергомоцистеинемия сопровождается липидными нарушениями, включающими рост уровня триглицеридов, повышение чувствительности к перекисному окислению липидов. При этом происходят окисление липопротеидов низкой плотности, активация коагуляционного каскада, стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток [42].

Еще одним механизмом, приводящим к эндотелиальной дисфункции на фоне инсулинорезистентности, является усиление оксидативного стресса [24]. Для детей с инсулинорезистентностью и ожирением характерны сниженный антиоксидантный статус, нарушение метаболизма полиненасыщенных жирных кислот. Усиление процессов перекисного окисления приводит к нарушению уровней простаглицлина и оксида азота, что влечет за собой нарушение соотношения простаглицлина с тромбоксином [19].

Группы риска по развитию метаболического синдрома

Именно педиатры традиционно обращают пристальное внимание на значение анамнестических данных для выделения групп риска по развитию хронической патологии.

Избыточный вес при рождении влияет на возникновение основных компонентов МС только в сочетании с СД у матери. Частота выявления, по крайней мере, двух компонентов МС среди этих детей составляет 50% [26]. Более неблагоприятное значение в отношении формирования МС имеет низкий вес при рождении. Установлено, что у детей, родившихся с низкой массой тела, выше частота СД2, артериальной гипертензии, ожирения, гипертриглицеридемии, инсулинорезистентности [25].

В ходе Богалузского исследования установлено, что отягощенная наследственность по СД2 является независимым предиктором возникновения ожирения, артериальной гипертензии, атерогенных сдвигов в спектре липопротеидов [38].

Избыточное, гиперкалорийное питание — основной экзогенный фактор возникновения СД2 и ожирения. Причиной изменений в данном случае являются отклонения в липидном обмене на фоне повышенной калорийности пищи, что, в свою очередь, приводит к разнообразным сосудистым нарушениям.

Относительно новым фактором риска развития МС и артериальной гипертензии является нарушение дыхания во время ночного сна, которое часто возникает среди

детей и подростков с избыточной массой тела. Выявлена тесная корреляция между минимальными значениями сатурации кислорода и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, средние значения сатурации кислорода коррелируют с показателями глюкозотолерантности и уровнем триглицеридов [36].

Повышение уровня мочевой кислоты рассматривается в настоящее время как предиктор развития МС. Распространенность МС является достоверно более высокой среди подростков с уровнем мочевой кислоты, соответствующим верхнему квинтилю. Установлено, что уровень базального инсулина тесно коррелирует со значениями мочевой кислоты [33].

Профилактика и лечение

В основе профилактики и лечения МС у детей лежит оптимизация образа жизни в виде повышения уровня физической активности и установления диеты [12]. Следует подчеркнуть, что только нормализация уровня физической активности и диета часто способствуют нивелированию основных компонентов МС [20].

До настоящего времени отсутствуют единые общепринятые подходы к медикаментозной терапии МС у детей.

В случае если эффект диеты и оптимизации физической нагрузки недостаточен, для снижения массы тела в течение трех месяцев у детей старше 12-летнего возраста возможно применение орлистата в дозе 120 мг 3 раза в день. Препарат является ингибитором панкреатической и кишечной липазы, способствует снижению массы тела. Важно подчеркнуть, что этот эффект сочетается с улучшением показателей углеводного и липидного обменов [41]. Обязательным условием для назначения препарата является отсутствие гастроинтестинальной патологии [27].

Наибольшие дискуссии вызывают способы коррекции инсулинорезистентности. Метформин (представитель группы бигуанидов) наиболее часто используется как препарат первой линии для терапии СД2 у взрослых. Основные фармакологические эффекты метформина: повышение чувствительности тканей к инсулину, подавление печеночной продукции глюкозы, снижение компенсаторной гиперинсулинемии, нормализация липидного профиля. Показана эффективность применения метформина для терапии СД2 и у детей, в то же время отмечены его побочные эффекты, такие как тошнота, диарея, боли в животе, возникновение лактатацидоза. Вместе с тем в настоящее время накоплен опыт успешного применения метформина для лечения подростков с гиперинсулинемией, ожирением и отягощенной наследственностью по СД [16]. Требуется уточнения следующие вопросы: нужно ли корректировать инсулинорезистентность с целью первичной профилактики СД? насколько применение метформина показано для коррекции инсулинорезистентности при отсутствии нарушений углеводного обмена?

Медикаментозное лечение артериальной гипертензии с использованием гипотензивных препаратов необходимо проводить у подростков с артериальной гипертензией II или I степени, но при наличии поражения органов-мишеней (гипертрофии миокарда, микроальбуминемии, ангиопатии сетчатки). Учитывая сопутствующую дислипидемию и нарушения глюкозотолерантности, особое внимание надо уделять метаболически нейтральным препаратам. В связи с этим предпочтение следует отдавать ингибиторам АПФ или блокаторам ангиотензиновых рецепторов I типа. Трехмесячная терапия артериальной гипертензии I–II степени, сочетающейся с избытком массы тела или ожирением, позволила нормализовать АД

у 60% подростков при изолированном использовании лизиноприла и у 50% — при применении валсартана. Побочные эффекты (кашель, повышение уровня креатинина) имели место только у детей, получавших лизиноприл. Использование как валсартана, так и лизиноприла улучшало суточный профиль АД. Применение лизиноприла по сравнению с использованием валсартана позволило более значимо уменьшить гипертрофию левого желудочка (с 45 до 15% и с 38,9 до 22,2% соответственно). Выраженность микроальбуминурии более эффективно уменьшал валсартан по сравнению с лизиноприлом [1].

Развитию артериальной гипертензии у пациентов с МС способствует гиперволемиа, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне гиперинсулинемии, что определяет показания к назначению диуретиков. Однако большинство диуретиков нарушают углеводный обмен, а также могут вызывать дислиппротеидемию, что ограничивает применение препаратов этой группы при лечении больших артериальной гипертензией. Единственным исключением является применение Индапамида ретард. По данным Российской многоцентровой программы МИНОТАВР с участием более 600 пациентов с МС и артериальной гипертензией, Индапамид ретард не только способствует снижению уровня АД, но и позитивно влияет на показатели углеводного, липидного и пуринового обменов [2]. Данные свойства препарата позволяют применять его и в подростковом возрасте для терапии артериальной гипертензии, ассоциированной с МС.

Отдельную проблему представляет медикаментозная коррекция дислиппротеидемии. С целью коррекции гипертриглицеридемии возможно применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (Омакор®) [2]. Наибольшие трудности представляет коррекция гиперхолестеринемии, учитывая, что, согласно рекомендациям Комитета по изучению проблем атеросклероза, артериальной гипертензии и ожирения у детей и подростков при Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee), терапия статинами может использоваться лишь в случаях выраженной гиперхолестеринемии [12]. В этой связи перспективным представляется новый подход к коррекции гиперхолестеринемии с применением пищевых волокон, нормализующих функцию ЖКТ. Эффективность применения пищевых волокон при лечении ожирения связана со снижением усвояемости энергии рациона с 94,5 до 92,0%, более быстрым наполнением желудка и поддержанием чувства насыщения, удлинением времени опорожнения желудка, изменением всасывания в кишечнике, улучшением показателей липидно-углеводного обмена. На основе растительных пищевых волокон из оболочки семян подорожника овального (*Piantago ovata*), известных также как псиллиум (*psyllium*), создан лекарственный препарат Мукофальк®, отвечающий всем характеристикам пребиотических препаратов. Эффективность гиполлипдемического действия оболочки семян *Piantago ovata* была доказана в целом ряде (более 50) рандомизированных клинических исследований. В среднем уровень холестерина снижался на $11,8 \pm 2,5\%$. Соотношение липопротеидов низкой и высокой плотности улучшилось в среднем на 14,8% относительно исходных значений [15]. По нашему опыту, применение препарата Мукофальк® для лечения подростков с МС способствовало снижению массы тела, уменьшению уровня общего холестерина на 10–15%. Препарат назначался по 1 пакету, содержащему 3,35 г псиллиума, 2 раза в

день во время еды в течение двух месяцев, побочные эффекты не наблюдались.

Инсулинорезистентность/гиперинсулинемия сопровождается увеличением скорости липолиза в жировой ткани, повышением уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови, способствует снижению скорости β -окисления свободных жирных кислот в печени и возрастанию синтеза липопротеидов очень низкой плотности. Все это приводит к нарушениям процессов клеточной энергетики. В настоящее время коррекции данных нарушений у детей с МС уделяется недостаточное внимание. Вместе с тем это один из важных аспектов патогенеза МС. Учитывая функции L-карнитина (транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, β -окисление жирных кислот и образование АТФ, образование свободного КоА и ацил-карнитина, удаление потенциально токсических метаболитов, образующихся при распаде жиров), можно предполагать возможность его применения в лечении МС. Целесообразно проведение научных исследований по оценке состояния процессов клеточной энергетики при МС и возможности применения L-карнитина (левокарнитина) с целью уменьшения уровня триглицеридов, улучшения оксидации глюкозы и энергетического обмена.

Заключение

Метаболический синдром, являющийся причиной развития основных сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета II типа, манифестирует начиная с детского возраста. При этом значимость метаболических нарушений в качестве факторов риска развития атеро-, тромбо- и диабетогенных осложнений увеличивается с детского до подросткового возраста, что позволяет рассматривать это состояние как важную педиатрическую проблему.

Основным органом-мишенью при развитии метаболического синдрома является сосудистое русло. В связи с этим следует рассматривать проблему метаболического синдрома у детей и подростков с позиции сосудистого риска, совершенствовать раннюю диагностику сосудистого поражения, высокого атеро-, тромбогенного риска и эндотелиальной дисфункции на основании биохимических маркеров и неинвазивных методов диагностики эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сердца.

Для своевременной целенаправленной профилактики ишемической болезни сердца, инсульта и сахарного диабета II типа у детей и подростков с артериальной гипертензией и ожирением необходимо раннее выявление сопутствующих нарушений в углеводном обмене (гипергликемия, инсулинорезистентность), атерогенных изменений в спектре липопротеидов, тромбогенных нарушений.

Следует совершенствовать систему профилактики метаболического синдрома как в общей популяции, так и в группах повышенного риска. Общая популяционная стратегия должна заключаться в рациональных диетологических рекомендациях и нормализации уровня физической активности. Наибольшее внимание в плане профилактики метаболического синдрома следует уделять группам повышенного риска, к которым относятся дети с ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе, родившиеся с низкой массой тела, с отягощенной наследственностью по сахарному диабету II типа.

Необходимы дальнейшая разработка подходов к медикаментозной терапии, определение четких показаний к назначению бигуанидов, гипотензивных препаратов, гиполлипдемических лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балькова Л. А. Эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов ангиотензиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии у подростков с ожирением/ Л. А. Балькова, И. В. Леонтьева, И. А. Маркелова // Вестн. педиатрии, фармакологии и нутрициологии. 2008. № 2. С. 33—35.
2. Национальные клинические рекомендации Всероссийского общества кардиологов. Диагностика метаболического синдрома. М., 2008. С. 358—388.
3. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 223 с.
4. Alberti K. G. The metabolic syndrome — a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet, 2005. Vol. 366. №9491. P. 1059—1062.
5. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents: The Bogalusa Heart Study / E. M. Urbina [et al.] // Am. Heart J. 1999. Vol. 138. № 1. P. 122—127.
6. Association of fasting insulin with longitudinal changes in blood pressure in children and adolescents. The Bogalusa Heart Study / X. Jiang [et al.] // Am. J. Hypertens. 1993. Vol. 6. №7. Part. P. 564—569.
7. Cardiovascular risk and metabolic profile in obese children and adolescents with low insulin sensitivity / R. Burrows [et al.] // Rev. Med. Chil. 2005. Vol. 133. № 7. P. 795—804.
8. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials / V. Anderson [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 71. №2. P. 472—479.
9. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence — diagnosis, treatment and prevention / W. Kiess [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2001. Vol. 25 (suppl. 1). P. 575—79.
10. Combined influence of body mass index and waist circumference on coronary artery disease risk factors among children and adolescents / I. Janssen [et al.] // Pediatrics. 2005. Vol. 115. № 6. P. 1623—1630.
11. Decsi T. Insulin resistance syndrome in children: pathophysiology and potential management strategies / T. Decsi, D. Molnar // Pediatr. Drug. 2003. Vol. 5. № 5. P. 291—299.
12. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association / S. S. Gidding [et al.] // Circulation. 2005. Vol. 112. № 13. P. 2061—2075.
13. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey / T. J. Cole [et al.] // BMJ. 2000. Vol. 320. № 7244. P. 1240—1243.
14. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) // JAMA. 2001. Vol. 285. № 19. P. 2486—2497.
15. Finding and recommendations from the AACE conference on insulin resistance syndrome. American Association of Clinical Endocrinologists, 2002. URL: <http://www.aace.cjm/pub>
16. Freemark M. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes / M. Freemark, D. Bursey // Pediatrics. 2001. Vol. 107. № 4. P. e55.
17. Gidding S. S. Dyslipidemia in the metabolic syndrome in children // J. Cardiometab. Syndr. 2006. Vol. 1. № 4. P. 282—285.
18. Hannon T. S. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus / T. S. Hannon, G. Rao, S. A. Arslanian // Pediatrics. 2005. Vol. 116. № 2. P. 473—480.
19. Hotamisligil G. S. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link / G. S. Hotamisligil, B. M. Spiegelman // Diabetes. 1994. Vol. 43. № 11. P. 1271—1278.
20. Huang T. T. Metabolic syndrome in youth: current issues and challenges / T. T. Huang, G. D. Ball, P. W. Franks // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2007. Vol. 32. № 1. P. 13—22.
21. Insulin sensitivity and blood pressure in black and white children / M. L. Cruz [et al.] // Hypertension. 2002. Vol. 40. № 1. P. 18—22.
22. Jolliffe C. J. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria / C. J. Jolliffe, I. Janssen // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 49. № 8. P. 891—898.
23. Jolliffe C. J. Vascular risks and management of obesity in children and adolescents / C. J. Jolliffe, I. Janssen // Vase. Health Risk Manag. 2006. Vol. 2. №2. P. 171—187.
24. Leptin and metabolic syndrome in obese and non-obese children / L. A. Moreno [et al.] // Harm. Metab. Res. 2002. Vol.34. №7. P. 394—399.
25. Li C. Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in Caucasian and african-american children / C. Li, M. S. Johnson, M. I. Goran // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 12. P. 2035—2042.
26. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus / C. M. Boney [et al.] // Pediatrics. 2005. Vol. 115. №3. P. e290—e296.
27. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment / A. Halpern [et al.] // Diabetol. Metab. Syndr. 2010. Vol. 2. P. 55—75.
28. Molnar D. The effect of fasting hyperinsulinaemia on physical fitness in obese children / D. Molnar, J. Porszasz // Eur. J. Pediatr. 1990. Vol. 149. № 8. P. 570—573.
29. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children / G. Csabi [et al.] // Eur. J. Pediatr. 2000. Vol. 159. № 1—2. P. 91—94.
30. Prevalence of metabolic syndrome in obese children: An analysis using children-specific criteria (Youth obesity, type 2 diabetes) / C. Invitti [et al.] // Diabetes. 2003. Vol. 52. № 6. P. 70—75.
31. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study / J. B. Meigs [et al.] // Diabetes. 1997. Vol. 46. № 10. P. 1594—1600.
32. Scott L. K. Insulin resistance syndrome in children // Pediatr. Nurs. J. 2006. Vol. 32. №2. P. 119—124.
33. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among us children and adolescents / E. S. Ford [et al.] // Circulation. 2007. Vol. 115. № 19. P. 2526—2532.
34. Serum leptin levels in obese Indian children relation to clinical and biochemical parameters / S. Dubey [et al.] // Indian Pediatr. 2007. Vol. 44. № 4. P. 257—262.
35. Singh G. K. Metabolic syndrome in children and adolescents // Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. 2006. Vol. 8. № 5. P. 403—413.
36. Sleep-disordered breathing and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents / S. L. Verhulst [et al.] // J. Pediatr. 2007. Vol. 150. № 6. P. 608—612.
37. Steinberger J. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the atherosclerosis, hypertension, and obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism) / J. Steinberger, S. R. Daniels // Circulation. 2003. Vol. 107. № 10. P. 1448—1453.
38. Srinivasan S. R. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood. The Bogalusa Heart Study / S. R. Srinivasan, L. Myers, G. S. Berenson // Diabetes. 2002. Vol. 51. № 1. P. 204—209.
39. The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children / B. Garcia Cuartero [et al.] // An. Pediatr. (Bare.). 2007. Vol. 66. № 5. P. 481—490.
40. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report / P. Zimmet [et al.], IDF Consensus Group // Pediatr. Diabetes. 2007. Vol. 8. № 5. P. 299—306.
41. Three-month tolerability of orlistat in adolescents with obesity-related comorbid conditions / J. R. McDuffie [et al.] // Obes. Res. 2002. Vol. 10. № 7. P. 642—650.
42. Total homocysteine and cardiovascular disease / O. Nygard [et al.] // J. Intern. Med. 1999. Vol. 246. №5. P. 425—454.
43. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents / C. W. Yeckel [et al.] // J. Clin. Endocr. Metab. 2004. Vol.89. №3. P. 1096—1101.
44. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index / S. C. Sawwa [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2000. Vol. 24. № 11. P. 1453—1458.

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ В ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА

І.В. Леонтьєва

Резюме. У статті обговорюються сучасні уявлення про етіологію та патогенез метаболічного синдрому (МС). Детально викладено основні компоненти МС у дитячому та підлітковому віці, наведено критерії діагностики ожиріння, інсулінорезистентності, дисліпопротеїдемій. Надана характеристика основних змін серцево-судинної системи при МС. Представлено групи ризику з розвитку МС, розглянуто проблеми його профілактики та лікування.

Ключові слова: метаболічний синдром, МС, діти та підлітки, ожиріння, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія.

METABOLIC SYNDROME IN PEDIATRIC PRACTICE: DIAGNOSIS AND TREATMENT

I.V. Leontieva

Summary. This article describes the current insight into the etiological factors and pathophysiological characteristics of metabolic syndrome (MS). It outlines the main components of MS in children and adolescents and the diagnostic criteria for obesity, insulin resistance, and different types of dyslipoproteinemia. The authors also describe the principal cardiovascular changes in patients with MS, identify risk groups for this condition and discuss the current challenges related to its prevention and treatment.

Key words: metabolic syndrome (MS), children and adolescents, obesity, insulin resistance, hypertension.

ВІТЧИЗНЯНІ АДАПТОВАНІ МОЛОЧНІ СУМІШІ У ВИГОДОВУВАННІ ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ

В.В. Бережний, В.Г. Козачук

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

Резюме. У статті показано, що вітчизняні адаптовані молочні суміші «Малютка premium 1» та «Малютка premium 2», збагачені пребіотиками і нуклеотидами, максимально наближені до грудного материнського молока, що дозволяє забезпечити гармонійний розвиток дітей, до харчування яких введено зазначені суміші.

Ключові слова: материнське молоко, діти, адаптовані молочні суміші, пребіотики, нуклеотиди.

Материнське молоко — це єдиний продукт харчування для забезпечення гармонійного розвитку дитини перших 6 місяців життя. Воно містить не тільки всі необхідні для дитини поживні речовини в ідеально збалансованому співвідношенні, але й комплекс захисних факторів та біологічно активних речовин.

Як відомо, грудне вигодовування є важливим фактором у формуванні здоров'я дитини, чинить багатосторонній вплив на її фізичний, психоемоційний і мовний розвиток [1,4,11].

Дослідження останніх років показали, що живлення плоду і дитини в перші роки після народження має принциповий вплив на стан фізичного і психічного здоров'я не тільки в ранньому віці, але і в наступні періоди життя, — так звана концепція харчового програмування, згідно з якою різні порушення харчування, особливо у дітей 1-го року життя, програмують особливості метаболізму протягом усього подальшого життя і, як наслідок, ризик розвитку низки захворювань (ожиріння, цукровий діабет, алергічні захворювання, остеопороз, порушення репродуктивної сфери тощо) [9].

До найважливіших переваг жіночого молока належать:

1. Оптимальний, збалансований вміст поживних речовин, вітамінів і мікроелементів.
2. Наявність імунологічних та ферментних складників.
3. Висока засвоюваність харчових речовин материнського молока організмом дитини.
4. Низька осмолярність, стерильність, оптимальна температура.
5. Сприятливий вплив на становлення кишкової мікрофлори.
6. Реалізація генофонду [1,3,13].

Материнське молоко має високу біологічну цінність, легко перетравлюється і всмоктується. Антигенна ідентичність білків грудного молока сироватковим білкам (18 білків грудного молока відповідають білкам сироватки крові дитини), які всмоктуються, не розщеплюючись в кишечнику, що виключає імунний конфлікт і пов'язану з ним алергію. Особливо важливо, що власні білки грудного молока не викликають алергічних реакцій та проявів у дитини. Співвідношення сироваткових білків до казеїну становить у зрілому жіночому молоці не менш 55:45, а в коров'ячому — 20:80 [1].

Грудне молоко містить всі незамінні амінокислоти, необхідні для повноцінного розвитку малюка [4]. Так, цистин необхідний для розвитку плоду і дітей, що народилися раніше терміну. Таурин служить нейромодулятором для розвитку центральної нервової системи, включаючи ріст і диференціювання сітківки ока, бере участь у підтримці структурної та функціональної цілісності клітинних мембран. Також таурин необхідний для утворення солей жовчі, засвоєння жирів.

Вміст ліпідів у жіночому молоці коливається, за даними різних авторів, у широких межах з 31–35 г/л до 41–52 г/л. Жири жіночого молока містять велику кіль-

кість поліненасичених жирних кислот, які є незамінним пластичним і енергетичним матеріалом для розвитку організму дитини. Жіноче молоко, за складом жирних кислот — стабільне і складається з 57% ненасичених і 42% насичених жирних кислот, збагачене холестериним, фосфоліпідами. У жіночому молоці присутні у невеликій кількості довголанцюгові ПНЖК 3 сімейства: ліноленова кислота та її похідні — ейкозапентаєнова і докозагексаєнова жирні кислоти, необхідні для формування головного мозку і нервової тканини немовлят та утворення простогландинів, тромбоксанів, лейкотрієнів. Співвідношення ω -6 і ω -3 жирних кислот в жіночому молоці становить приблизно 10:1–7:1. У коров'ячому молоці міститься значно менша їх кількість. Грудне молоко містить також фермент ліпазу, що допомагає перетравити і засвоїти до 90% всього жиру.

Вуглеводи жіночого молока в основному представлені дисахаридом бета-лактозою (80–90%), 10–19% припадає на частку олігосахаридів (їх вміст 0,8–1,2 г в 100 мл) і в незначній кількості в ньому містяться моносахариди — галактоза, фруктоза тощо.

Дисахарид бета-лактоза забезпечує енергетичні потреби дитини (до 40% добового раціону). Бета-лактоза необхідна для формування галактоцеребозидів ЦНС, мукополісахаридів рогівки очей, для синтезу різних класів галактозилзберігаючих білків. Лактоза розщеплюється ферментом — лактазою — на глюкозу і галактозу, які забезпечують енергією швидко зростаючий мозок дитини. Галактоза входить до складу глікопротеїнів клітинних рецепторів в якості термінальної функціональної ланки. Лактоза також необхідна для повноцінного засвоєння кальцію і заліза. Вона прискорює просування харчового хімусу по шлунково-кишковому тракту (ШКТ), створюючи оптимальні умови для життєдіяльності нормальної мікрофлори, оскільки б-лактоза є відмінним живильним середовищем для біфідобактерій і лактобацил, а також кишкової палички [4].

Пребіотичні властивості грудного молока реалізуються завдяки наявності в ньому олігосахаридів (так званих біфідоус-фактор), які стимулюють ріст нормальної мікрофлори кишечника. Після лактози олігосахариди становлять найбільшу вуглеводну фракцію жіночого молока. Їх кількість досягає 1 г/100 мл. Встановлено, що олігосахариди грають роль пребіотиків, вибірково стимулюють ріст певних штамів кишкової флори і здатні чинити імуномодулюючу дію на організм немовляти. Найбільше вивчені галактоолігосахариди (ГОС), що складаються із залишків глюкози і галактози. Олігосахариди не перетравлюються в тонкій кишці і надходять в товсту, де ферментуються мікрофлорою до коротколанцюгових жирних кислот, які сприяють зниженню рН у порожнині товстої кишки, що перешкоджає росту патогенної мікрофлори, стимулюючи ріст біфідо- і лактобактерій. ГОС — енергетичний субстрат для колоноцитів. Галактоолігосахариди беруть

участь у підтримці водно-електролітної рівноваги та мінерального обміну в організмі, перешкоджають адгезії патогенних мікроорганізмів до епітелію, причому захищають слизову оболонку всього кишечника. За рахунок подібності хімічної структури окремих представників олігосахаридів з рецепторами клітинної стінки, вони мають здатність зв'язувати патогенні мікроорганізми та їх токсини в кишечнику, попереджуючи, таким чином, розвиток діарейних захворювань у дітей [1,3,9].

За даними сучасних досліджень, грудне молоко є природним джерелом біфідо- та лактобактерій, які сприяють становленню та тренуванню імунної системи малюка.

Грудне молоко неможливо відтворити штучно, оскільки воно, крім основних харчових речовин, містить такі складові, які визначають його біологічну дію:

- імуноглобуліни – sIgA, IgM, IgG (перешкоджають проникненню бактерій, вірусів, токсинів, харчових антигенів у слизову оболонку кишечника);
- лізоцим (викликає лізис бактерій);
- лактоферин (зв'язує залізо, каталізує процеси перекисного окиснення ліпідів мембран бактерій);
- С3-компонент комплементу (володіє активністю по відношенню до грампозитивної флори);
- лейкоцити грудного молока (лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли гранулоцити беруть участь у фагоцитозі, клітинному імунітеті, продукції комплементу);
- опіоїди (впливають на формування поведінкової й інтелектуальної сфер дитини);
- глікокон'юганти (конкурують за зв'язування з патогенними бактеріями);
- нуклеотиди (сприяють росту і поділу клітин організму, що росте, беруть участь у накопиченні і виділенні енергії, відіграють роль у формуванні імунної відповіді, впливають на ферментативну активність шлунково-кишкового тракту).

Нуклеотиди є попередниками нуклеїнових кислот – ДНК і РНК, які відіграють важливу роль майже у всіх біологічних процесах. Нині ідентифіковано 13 кислоторозчинних нуклеотидів у жіночому молоці.

Мінеральний склад грудного молока багато в чому залежить від терміну лактації та харчування матері під час вагітності та годування грудьми. Загальний вміст мінеральних речовин грудного молока складає в середньому 0,2 г в 100 мл, що значно нижче, ніж у коров'ячому (0,7 г на 100 мл). Це пов'язано з невеликим вмістом у грудному молоці натрію, калію, кальцію, магнію тощо, що сприяє низькій осмолярності і забезпечує фізіологічне осмотичне навантаження на незрілі нирки немовляти. У жіночому молоці містяться всі водо- та жиророзчинні вітаміни [1,3,12].

У грудному молоці виявлено також широкий спектр гормонів і гормоноподібних речовин. Серед них гормони гіпоталамуса і гіпофіза: рилізінг-чинники тиреотропіну, гонадотропіну, гормону росту; пролактин, окситоцин. Тиреоїдні гормони представлені тироксином і трийодтироїном. Присутні кортикостероїди, статеві гормони, інсулін. Жіноче молоко містить також гастроінтестинальні регуляторні пептиди: шлунковий інгібіторний поліпептид, бомбензин, холецистокінін, нейротензин та інші, які відіграють важливу роль у регуляції процесів росту і дозрівання шлунково-кишкового тракту новонародженого. Материнське молоко містить також невелику кількість простагландинів E2 та F2 α (яких немає у коров'ячому молоці), що здатні впливати на багато фізіологічних функцій, включаючи проліферацію ентероцитів, шлунково-кишкову секрецію та абсорбцію, скорочення гладкої мускулатури, мають також цитопротекторні властивості [3,14,18].

У жіночому молоці наявні ростові фактори: гормон росту, інсуліноподібний фактор росту I, епідермальний ростовий фактор (EGF), колонієстимулюючий фактор (GM-CSF), трансформуючий ростовий фактор бета (TGF), які сприяють зростанню і диференціюванню ентероцитів.

Таким чином, материнське молоко є найбільш фізіологічним, безпечним і природним для дитини першого року життя продуктом харчування.

За неможливості грудного вигодовування, як з боку матері, так і з боку дитини, необхідно використовувати адаптовані молочні суміші, які містять в своєму складі всі функціональні компоненти жіночого грудного молока.

На сьогодні при розробці рецептури молочних сумішей враховуються рекомендації FAO/WHO (Codex Alimentarius Commission), Європейського наукового товариства педіатрів-гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN), Американської FDA (Food and Drug Administration).

Адаптація молочних сумішей для вигодовування здорової дитини грудного віку передбачає:

1. Адаптацію білкового компонента сумішей (зниження вмісту білка, збагачення сироватковими білками, додавання нуклеотидів, корекція амінокислотного складу).
2. Адаптацію вуглеводного компонента (додавання олігосахаридів, заповнення нестаточної кількості лактози).
3. Адаптацію жирового компонента суміші (збагачення жирами рослинного походження: поліненасиченими жирними кислотами омега-6 і омега-3).
4. Адаптацію вітамінного, макро- і мікроелементного складу суміші (збагачення вітамінами, корекція мікроелементарного складу з обов'язковим додаванням есенціальних мікроелементів (I, Zn, Fe, Cu, Se), оптимізацію рівня Ca і P) [5].

На Хорольському молококонсервному комбінаті дитячих продуктів освоєно виробництво адаптованих дитячих молочних сумішей «Малютка PREMIUM 1» і «Малютка PREMIUM 2». За основними показниками складу, початкова суміш повністю відповідає вітчизняним і міжнародним вимогам до складу сучасних адаптованих молочних сумішей. Так, в суміші «Малютка PREMIUM 1» знижений порівняно з коров'ячим молоком загальний вміст білка (до 1,4 г/100 мл). Білкова композиція представлена сироватковими білками і казеїном у співвідношенні 60:40. Сироваткові білки утворюють в шлунку під впливом соляної кислоти значно ніжніший і дрібнодисперсний згусток, ніж казеїн, що забезпечує краще їх перетравлення і засвоєння. Крім того, введення до складу заміників жіночого молока сироваткових білків дозволяє наблизити амінокислотний склад суміші до амінокислотного складу жіночого молока [8,13]. Суміш збагачена таурином, необхідним для нормального розвитку нервової системи і метаболізму ліпідів, вміст якого у коров'ячому молоці (на відміну від жіночого) дуже низький. Як відомо, таурин має мембраностабілізуючу та антиоксидантну дію на клітинні структури.

Жировий компонент суміші також максимально наближений до складу жирів грудного молока. Молочний жир частково замінений на суміш рослинних олій (кукурудзяну, рапсову, кокосову), які підбирають у такій пропорції, щоб забезпечити максимальне наближення жирно-кислотного складу молочних сумішей до жирно-кислотного складу жіночого молока. Співвідношення лінолевої кислоти (ω -6) і альфа-лінолевої кислоти (ω -3) становить 10:1 [1].

Вуглеводний компонент суміші представлений лактозою, яка сприяє всмоктуванню кальцію, магнію, марганцю, знижує рН кишкового вмісту; стимулює ріст біфідобактерій у товстій кишці.



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

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

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



2

- НАТУРАЛЬНІ КОМПОНЕНТИ:**
- без ГМО
 - без консервантів
 - без ароматизаторів
 - без барвників



Хорольський Комбінат
Дитячих Продуктів
• 1972 •

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

Дзвінки зі стаціонарних телефонів в межах України – безкоштовні.

Суміш також містить галакто- та фруктоолігосахариди. Співвідношення у суміші ГОС/ФОС становить 90:10, що максимально відповідає такому в грудному молоці. Вживання сумішей, що містять олігосахариди, сприяє формуванню випорожнень, подібних до випорожнень немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, впливає на формування імунітету немовляти, сприяє переважанню корисної біфідофлори.

У суміші «Малютка PREMIUM 1» міститься 17 вітамінів (біотин, А, Д, Е, К, С, РР, В₁, В₂, В₅, В₆, В_с, В₁₂, холін, інозин, таурин, L-карнітин) і 12 мінеральних речовин (залізо, цинк, натрій, калій, кальцій, магній, фосфор, мідь, марганець, хлориди, селен, йод) відповідно до фізіологічних потреб дітей перших місяців життя. Як відомо, цинк входить до складу сотень металоферментів і є важливим структурним компонентом клітинних мембран. Його дефіцит викликає серйозні uszkodження шкіри, слизових оболонок ШКТ, дихальних шляхів [20], а також знижує рівень Т- і В-клітин у периферичній крові [19]. Вітаміноподібна сполука L-карнітин сприяє транспорту жирних кислот у мітохондрії та їх окисленню. Лецитин, що входить до складу суміші, є джерелом енергії, холіну, будівельного матеріалу для мозку.

Суміш «Малютка PREMIUM 2» призначена для вигодовування дітей з 6 місяців. У ній вищий вміст білка — 1,8 г/100 мл, що відповідає потребам дітей другого півріччя життя. Співвідношення сироваткових білків до казеїну становить 20:80. Жири представлені сумішшю молочного жиру і рослинних олій (рапсова, кукурудзяна, кокосова). Співвід-

ношення ПНЖК лінолевої кислоти (ω-6) і альфа-ліноленової кислоти (ω-3) становить 10:1, аналогічно жирам грудного молока. Вуглеводи представлені на 48% лактозою, 25% мальтодекстрином і 19% сахарозою. «Малютка PREMIUM 2» містить усі необхідні дитині другого півріччя життя вітаміни, мінеральні солі і мікроелементи. У суміші комбінація ГОС/ФОС знаходиться у співвідношенні 90:10.

До складу сумішей «Малютка PREMIUM 1» і «Малютка PREMIUM 2» включені нуклеотиди. Дослідження останніх років свідчать, що нуклеотиди позитивно впливають на формування кишкової мікрофлори, дорівнюють клітин кишкового епітелію і сприяють кращому формуванню кишкових ворсинок [16], поліпшують імунний статус [10] та імунну відповідь на вакцинацію [17]. Нуклеотиди поліпшують всмоктування заліза в кишечнику [16], стимулюють ріст біфідобактерій і пригнічують патогенні ентеробактерії в кишечнику [15].

На сьогодні є наукові роботи, в яких показано, що вигодовування дітей раннього віку адаптованими молочними сумішами «Малютка PREMIUM 1» і «Малютка PREMIUM 2» сприяє зменшенню функціональних розладів та покращенню процесів травлення у дітей, що знаходяться на змішаному або штучному вигодовуванні [6].

Таким чином, вітчизняні адаптовані молочні суміші «Малютка PREMIUM 1» і «Малютка PREMIUM 2», збагачені пребіотиками і нуклеотидами, максимально наближені до грудного молока, що дозволяє забезпечити адекватний ріст і розвиток дитини.

ЛИТЕРАТУРА

- Бережной В. В. Отечественные адаптированные молочные смеси, обогащенные олигосахаридами и нуклеотидами, в питании детей раннего возраста / В. В. Бережной, В. Г. Козачук // Совр. педиатрия. — 2012. — № 4 (44). — С. 15—19.
- Гулькитова О. С. Современные подходы к питанию детей раннего возраста / О. С. Гулькитова // Практика педиатра. — 2010. — С. 54—56.
- Еталони практичних навичок для лікарів загальної практики сімейної медицини (навчально-методичний посібник) / за ред. Ю. П. Вороненко, Г. І. Лисенко. — К., 2012. — Т. 2. — С. 222—240.
- Захарова И. Н. Значение нуклеотидов в питании детей раннего возраста / И. Н. Захарова, Е. В. Лыкина, Н. А. Коровина // Педиатрия. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 102—106.
- Кожевникова Е. Н. Современные молочные смеси в питании детей первого года жизни / Е. Н. Кожевникова // Вопр. совр. педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 57—63.
- Козакевич В. К. Пребиотики та нуклеотиди у харчуванні дітей першого року життя / В. К. Козакевич, О. Б. Козакевич // Совр. педиатрия. — 2012. — № 5 (45). — С. 34—37.
- Конь И. Я. К дискуссии по проблемам вскармливания детей первого года жизни / И. Я. Конь, Е. М. Фатеева, Т. Н. Сорвачева // Педиатрия. — 2003. — № 1. — С. 69—74.
- Конь И. Я. Современные подходы к организации искусственного вскармливания детей первого года жизни / И. Я. Конь // Лечащий врач. — 2—10. — С. 56—59.
- Котлуков В. К. Современные технологии для поддержки грудного вскармливания / В. К. Котлуков, Л. Г. Кузьменко, Н. В. Антипова // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 5. — С. 102.
- Нетребенко О. К. Иммунонутриенты в питании детей / О. К. Нетребенко, Л. А. Щеплягина // Трудный пациент. — 2006. — (Педиатрия) [Электронный документ]. — Режим доступа : http://www.t-patient.ru/archive/n6-2006p/n6-2006p_124.html. — Название с экрана.
- Особенности вскармливания детей первого года жизни (по материалам анкетирования детей в Московской области) / Боровик Т. Э., Ладодо К. С., Тамазан Г. В. [и др.] // Вопр. детской диетол. — 2005. — № 6. — С. 12—16.
- Педиатрия : национальное руководство : в 2 т. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 1. — 1024 с.
- Самур П. К. Харчування у педіатрії / П. К. Самур, К. Кінг. — Л. : Медицина Світу, 2012. — 562 с.
- Тутельян В. А. Руководство по детскому питанию / В. А. Тутельян, И. Я. Конь. — М., 2004. — 661 с.
- Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 2: Immune cell development / Buck R. H., Thomas D. L., Winship T. R. [et al.] // Ped. Res. — 2004. — Vol. 56. — P. 891—900.
- Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 1: Humoral response / Schaller J. P., Kuchan M. J., Thomas D. L. [et al.] // Ped. Res. — 2004. — Vol. 56. — P. 883—890.
- Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides / Pickering L. K., Graniff D. M., Erickson J. R. [et al.] // Pediatrics. — 1998. — Vol. 101 (2). — P. 242—9.
- Probiotic potential of 3 lactobacilli strains isolated from breast milk / Martin R., Olivares M. [et al.] // J. Hum. Lact. — 2005. — Vol. 21. — P. 8—17.
- Rink L. Zinc-altered immune function and cytokine production / L. Rink, H. Kirchner // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130. — P. 1407—1411.
- Shankar A. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection / A. Shankar, A. Prasad // Am. J. Clin. Nutr. — 1998. — Vol. 68. — P. 447—463.

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ АДАПТИРОВАННЫЕ МОЛОЧНЫЕ СМЕСИ ВО ВСКАРМЛИВАНИИ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

В.В. Бережной, В.Г. Козачук

Резюме. В статье показано, что отечественные адаптированные молочные смеси «Малютка premium 1» и «Малютка premium 2», обогащенные пребиотиками и нуклеотидами, максимально приближены к грудному материнскому молоку, что позволяет обеспечить гармоничное развитие детей.

Ключевые слова: материнское молоко, дети, адаптированные молочные смеси, пребиотики, нуклеотиды.

DOMESTIC ADAPTED MILK FORMULA DURING THE INFANT FEEDING

V.V. Bereznoi, V.G. Kozachuk

Summary. In the article is shown that the domestic adapted milk formula «Malyutka premium 1» and «Malyutka premium 2», enriched with prebiotics and nucleotides, maximally close to a nursing mother's milk that allows harmonious development of children.

Key words: mother's milk, children, adapted milk formulas, prebiotics, nucleotides.

К ВОПРОСУ РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Л.В. Квашнина, И.Н. Матвиенко, В.П. Родионов

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

Резюме. Рациональное питание является одним из условий, определяющих гармоничное развитие ребенка. Исследования последних лет свидетельствуют, что современный стиль питания детей не только не удовлетворяет их потребности, но и в некоторой мере является вредным. В ГУ «Институте педиатрии, акушерства и гинекологии» НАМН Украины было проведено клиническое исследование состояния азотистого и кальций-фосфорного обмена у детей раннего возраста (6 мес. — 3 года жизни) при коррекции рациона белоксодержащими продуктами. В рационе детей исследуемой возрастной группы отмечался выраженный дефицит потребления кальция с пищей, а также дисбаланс по потреблению основных нутриентов (белков, жиров и углеводов) и обеспечению адекватного калоража. Дополнительное назначение творога детям позволило скорректировать их рацион по необходимому количеству белка, не приводило к развитию побочных и аллергических реакций, напряжению белкового обмена и физиологических функций мочевыделительной системы.

Ключевые слова: рациональное питание, дети раннего возраста, состояние азотистого и кальций-фосфорного обмена, коррекция рациона, белоксодержащие продукты.

Введение

Здоровье нации — это приоритетное направление деятельности украинского правительства и науки в последние годы, и основное место в этом направлении занимает здоровье матерей и детей. Именно в это направление сейчас вкладываются значительные финансовые средства и интеллектуальный потенциал; именно для улучшения качества оказываемой медицинской помощи матерям и детям проводятся значительные реформы в здравоохранении.

В то же время, рассматривая здоровье детей именно как результат влияния комплекса факторов, можно четко сказать, что не только реформирование и улучшения качества оказания перинатальной помощи могут изменить здоровье детей. Неблагоприятные экологические условия, недостаточный социо-экономический уровень, субстандартный уровень оказания медицинской помощи (выявление проблемы, обследование, диагностика и лечение ребенка), бесконтрольное применение медикаментов различных групп, питание, образ жизни семьи и ребенка (режим и занятия спортом), психологическая обстановка в семье и обществе и многие другие факторы влияют на физическое и психическое здоровье ребенка, а также его последующую востребованность и реализацию.

Среди всех этих факторов особое место занимает питание ребенка, так как именно оно обеспечивает рост, физическое и психическое развитие, становление иммунной системы и, как следствие, формирование нормальных физиологических процессов [3]. Именно поэтому оценка питания детей раннего возраста и его влияния на здоровье детей представляет интерес для многих исследователей, как в медицинской, так и социальной сфере [3, 9, 15].

Следует отметить, что, несмотря на стремительное развитие в последнее время индустрии производства детского питания, основные принципы рационального питания детей раннего возраста остаются неизменными: сбалансированное многокомпонентное питание, соответствие количественного и качественного состава рациона потребностям и возможностям организма ребенка, поступление достаточного количества питательных веществ.

Общезвестным является и тот факт, что характер питания — это не более чем привычка, которая сформирована в результате влияния очень многих факторов, основными из которых для детей раннего возраста являются семья и атмосфера во время приема пищи, общение с другими детьми

(подражание) и реклама. Именно поэтому в последнее время возрастает необходимость в грамотном консультировании родителей по вопросам рационального питания детей раннего возраста, так как на сегодня сложилась ситуация, в которой средства массовой информации, интернет-ресурсы, специальные публикации под эгидой фирм-производителей детского питания, настойчивое промотирование продукции представителями этих производителей, а также распространение информации на уровне «дворового соседского обсуждения» играют основную роль источника знаний для родителей и дают повод подвергать сомнению рекомендации медицинских работников и, как следствие, формировать различные проблемы в здоровье детей [3,10].

За последние годы отечественные педиатры с беспокойством констатируют, что особенностью современного здоровья детей в Украине является повышение частоты дисгармоничного развития, как в сторону отставания от возрастной нормы, так и в сторону ожирения [4]. Это свидетельствует о том, что современный тип питания детей не только не удовлетворяет их потребности, но и в некоторой мере является вредным, а учитывая, что современный темп жизни выставляет очень высокие требования к адапционным возможностям не только организма взрослого человека, но и детского организма, становится понятным беспокойство педиатров по поводу рационализации питания детей.

Подобная ситуация и в других странах также беспокоит медицинскую общественность, в связи с чем там проводится достаточное количество независимых исследований с целью определения реальной ситуации с питанием детей раннего возраста. Например, результаты observational исследования в США продемонстрировали, что в среднем 35% энергии дети получают из жиров, и только третья часть участников исследования соблюдала рекомендованные нормы потребления фруктов, овощей, каш и мяса [19]. Еще одно исследование в США продемонстрировало, что в группе детей уменьшается потребление таких продуктов, как цельное молоко и яйца, в то время как возрастает потребление обезжиренного молока и быстрых перекусов (чипсы, сухарики и т.д.) [21]. Как следствие такого вида питания, у 9% детей определяется дефицит витамина Д, а у 61% детей — умеренная недостаточность витамина Д [18].

Интересными являются результаты исследования о влиянии телевидения на питание и здоровье детей. По дан-

ным авторов, около 20% детских передач содержат информацию о пищевых продуктах; более того, практически все передачи пронизывает реклама пищевых продуктов с преобладающим упором на пищу быстрого приготовления, сладкие каши, готовые перекусы (чипсы, сухарики в том числе) и конфеты (и другие сладости) [16], которые содержат большое количество сахара и жира [14]. При этом наиболее опасным является то, что вся эта реклама имеет мощный психоэмоциональный призыв (весело, ярко) к употреблению этих продуктов, что находит свое применение особенно среди детей раннего возраста, которые не понимают смысла рекламы, но четко зависимы от яркости и подвижности событий, происходящих на экране.

В дополнение к существенному влиянию внешних вышеперечисленных факторов существуют и объективные сложности рационального питания детей раннего возраста: становление навыков самостоятельной еды, потребность в частом приеме пищи (4–6 раз в сутки) в связи с маленькими размерами желудка и колебаниями аппетита; отказ от определенных продуктов из-за сложности или нежелания их употребления [20].

Не менее интересными и похожими оказались результаты исследований российских коллег, которые продемонстрировали, что у детей до 1 года жизни не отмечалось дефицита по основным питательным веществам и микроэлементам; а вот уже в группе детей 12–24 месяцев жизни определялось повышенное содержание жира и моно- и дисахаридов при недостаточном потреблении кальция, и около 20% детей возрастной подгруппы 12–18 месяцев не получали достаточно мясных и рыбных продуктов, овощей и фруктов; более того, 1/3 детей в возрасте 12 месяцев уже потребляла колбасные изделия. Авторы данного исследования еще раз подтвердили, что образованность матерей играет ключевую роль в становлении здоровья ребенка: например, дети матерей с высшим образованием получали достоверно больше энергии в питании (в 1,5–6,8 раза) по сравнению с детьми матерей без высшего образования [10]. А вот активность медицинских работников в обучении населения принципам здорового питания остается невысокой: по данным этого же исследования, около 20% врачей и около 40% медицинских сестер не информируют родителей о правилах здорового питания, а для родителей основными источниками информации являются советы родственников, книги по воспитанию детей, а также журналы [10]. По данным этого исследования, которые согласуются с результатами других исследований, 20% родителей получают информацию о питании детей из рекламы производителей продуктов детского питания [6], а 37% — от родственников и знакомых. Результатом такого «обучения» является то, что 11% детей начинают получать продукты с общего стола еще до 10-месячного возраста, в 13% случаев родители дают детям газированные напитки (кока-кола, фанта, спрайт) с раннего возраста (из них 26% детей получали такие напитки с 1,5 лет; 7% детей — с возраста 1 года; 7% детей на первом году жизни) [3].

Результаты всех вышеперечисленных исследований свидетельствуют о целом ряде проблем и нерационального подходе в организации питания детей раннего возраста и демонстрируют необходимость тщательного консультирования родителей по вопросам питания медицинскими работниками, в то время как государство должно уделять больше внимания правильной и полезной рекламе по основам здорового питания детей.

Следует напомнить, что весь необходимый для развития пластический материал и энергию ребенок получает именно из продуктов питания [1,13] и что основной осо-

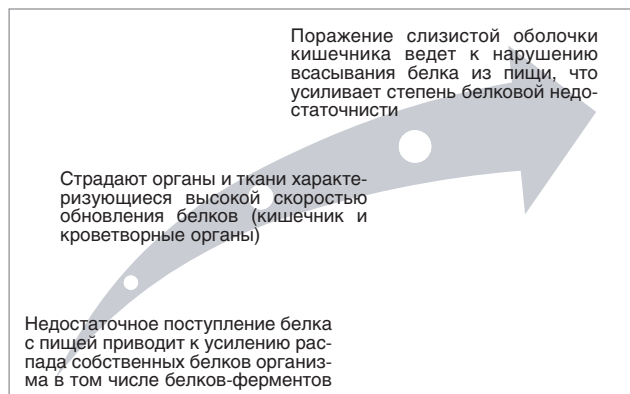


Рис. 1. Развитие белковой недостаточности

бенностью обмена веществ у детей раннего возраста является превалирование анаболических процессов над катаболическими, и эта особенность и обеспечивает организм ребенка пластическим материалом. Именно поэтому особое значение в питании детей имеют белки, потребность в которых у детей значительно превышает таковую у взрослых: если суточная потребность взрослого человека составляет 1,1–1,3 г/кг массы тела, то у детей она равна 2,6–4 г/кг [1,13], причем в период роста и развития ребенок нуждается не в минимальном количестве белка, а в оптимальном, которое сможет обеспечить пластические функции организма. Еще одной особенностью организма ребенка является положительный азотистый баланс, в отличие от взрослого человека, у которого в норме определяется азотистое равновесие.

Дефицит потребляемого белка клинически и лабораторно проявляется не сразу, так как организм включает компенсаторные механизмы, пытаясь любыми путями поддержать адекватный уровень белка в крови. На рисунке 1 приведена упрощенная схема формирования белковой недостаточности у детей, связанной с изначальным дефицитом белка в рационе ребенка.

Учитывая результаты вышеописанных исследований, демонстрирующих диспропорцию главных компонентов в питании детей (белков, жиров, углеводов, микроэлементов), а также отсутствие отечественных обсервационных исследований по изучению рациона детей раннего возраста в последние годы, в отделе медицинских проблем здорового ребенка и преемственных состояний ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» было проведено клиническое исследование состояния азотистого и кальций-фосфорного обмена у детей раннего возраста при коррекции рациона белоксодержащими продуктами: «Творожок детский Тёма» (содержание белка 9%) и «Паста сырковая для детского питания Тёма» (содержание белка 7,6%). Данные продукты были выбраны в результате соответствия их рецептуры требованиям к детскому питанию, высокой технологии производства, хорошим вкусовым качеством и популярности среди родителей, детей и медицинских работников.

Материал и методы исследования

Исследование продолжалось 30 календарных дней, и в нем приняли участие 60 детей раннего возраста (с 6 месяцев до 3 лет жизни), которые отвечали следующим критериям включения:

- соответствующее возрасту физическое развитие (динамика массы тела и роста в границах 2–2 стандартных отклонения в соответствие с приказом МЗ Украины № 149) [11];

- соответствующее возрасту психоэмоциональное развитие (в соответствии с приказом МЗ Украины № 149) [11];
- отсутствие органической патологии;
- отсутствие врожденных аномалий развития;
- отсутствие хронических заболеваний;
- социальная адаптация семьи (способность родителей обеспечить ребенка регулярным и качественным питанием, а также контролировать состояние ребенка);
- письменное согласие родителей на участие ребенка в исследовании.

Все семьи были социально адаптированными и могли обеспечить ребенку необходимое питание, рекомендуемое медицинскими работниками. Перед началом исследования был изучен суточный рацион каждого ребенка, и в случае выявления проблем родители были проконсультированы по вопросам коррекции рациона.

Для каждого ребенка была роздана специально разработанная анкета по учету всех компонентов рациона, которая заполнялась родителями ежедневно на протяжении всего исследования. Возможные осложнения и побочные эффекты также наблюдались проконсультированными по этому вопросу родителями и немедленно сообщались ими в отделение. Критериями прекращения участия ребенка в исследовании были:

- индивидуальная непереносимость продукта;
- отказ ребенка от употребления продукта;
- развитие осложнений или побочных эффектов;
- отказ родителей ребенка от дальнейшего участия в исследовании.

В зависимости от возраста и количества продукта дети были поделены на 5 групп:

Дети первого года жизни:

- 1 группа: 6–7 месяцев — по 50,0 г продукта «Творожок детский Тёма» в сутки ежедневно;
- 2 группа: 8–12 месяцев — по 100,0 г продукта (50,0 г «Творожок детский Тёма» и 50,0 г «Паста сырковая для детского питания Тёма») ежедневно.

Дети второго года жизни:

- 3 группа: 13–14 месяцев — по 100,0 г продукта (50,0 г «Творожок детский Тёма» и 50,0 г «Паста сырковая для детского питания Тёма») ежедневно;
- 4 группа: 15–24 месяца — по 150,0 г продукта (100,0 г «Творожок детский Тёма» и 50,0 г «Паста сырковая для детского питания Тёма») ежедневно.

Дети третьего года жизни:

- 5 группа: 25–36 месяцев — по 150,0 г продукта (100,0 г «Творожок детский Тёма» и 50,0 г «Паста сырковая для детского питания Тёма») ежедневно.

Оценка рациона питания по основным нутриентам, калоражу и микроэлементам проводилась расчетным методом в соответствии со стандартными таблицами [7,12].

Копрограмма и общий анализ мочи проводились с использованием стандартных клинико-лабораторных методик [5].

Уровень кальция в сыворотке крови и активность щелочной фосфатазы определялись при помощи Биотест-набора производства фирмы «ЛАХЕМА», где в качестве субстрата используется 4-нитрофенилфосфат.

Уровень неорганического фосфора в сыворотке крови определяли методом Дусе [17].

Таблица 1

Анализ суточного и месячного рациона питания детей 6–14 месяцев жизни

Показатель		Значение показателя, в зависимости от возраста и количества полученного продукта					
		50,0 г (дети 6–7 мес.) средняя масса тела 7,5±200,0 г		100,0 г (дети 8–12 мес.) Средняя масса тела 9,78±130,0 г		100,0 г (дети 13–14 мес)	
		Возрастная норма г/кг/сут*	Данные исследования	Возрастная норма г/кг/сут*	Данные исследования	Возрастная норма г/сут*	Данные исследования
Белок, г	Общий	месяц	782,26±7,89		1017,60±99,29		1079,4±49,64
		сутки	26,08±0,26		33,92±3,31		35,98±1,65
		г/кг/сут	2,97±0,09	3,5 г/кг/сут	3,4±0,09	3,47 г/кг/сут	39,0±0,76
	Животный	месяц	601,44±35,52		711,90±64,99		722,10±32,49
		сутки	20,05±1,18		23,73±2,17		24,07±1,08
		г/кг/сут	2,97±0,09	3,5 г/кг/сут	3,4±0,09	3,47 г/кг/сут	39,0±0,76
Растительный	месяц	180,82±27,64		306,61±52,35		357,3±26,17	
	сутки	6,03±0,92		10,20±1,75		11,91±0,87	
	г/кг/сут	2,97±0,09	3,5 г/кг/сут	3,4±0,09	3,47 г/кг/сут	39,0±0,76	
Жиры, г	Общие	месяц	1030,79±45,49		1140,00±80,66		1242,9±40,33
		сутки	34,36±1,52		38,00±2,69		41,43±1,34
		г/кг/сут	4,37±0,09	4,58 г/кг/сут	3,93±0,09	3,89 г/кг/сут	41,0±0,77
	Животные	месяц	904,29±37,84		907,8±64,04		897,00±32,52
		сутки	30,14±1,26		30,26±2,16		29,90±1,08
		г/кг/сут	4,37±0,09	4,58 г/кг/сут	3,93±0,09	3,89 г/кг/сут	41,0±0,77
Растительный	месяц	126,51±23,33		231,96±16,19		345,9±8,10	
	сутки	4,22±0,78		7,73±0,54		11,53±0,27	
	г/кг/сут	4,37±0,09	4,58 г/кг/сут	3,93±0,09	3,89 г/кг/сут	41,0±0,77	
Углеводы, г	Общие	месяц	3348,78±185,72		3209,1±296,13		4319,4±148,06
		сутки	111,63±6,19		106,97±9,87		143,98±4,944
		г/кг/сут	12,75±0,29	14,88 г/кг/сут	13,8±0,32	10,97 г/кг/сут	153,0±2,81
Энергетическая ценность, ккал	Общие	месяц	26003,86±1163,82		27707,7±934,33		32845,2±467,16
		сутки	866,80±38,79		923,59±48,92		1094,84±24,46
		ккал/кг/сут	102±1,98	115,6 ккал/кг/сут	104±2,13	94,44 ккал/кг/сут	1148±17,79 ккал
Кальций (пищевой), мг	Общие	месяц	5006,78±748,78		4757,60±560,08		10617,85±746,65
		сутки	626±19,97	471,39±34,96 мг/сут	673±19,26	398,14±27,56 мг/сут	800 мг

Анализ суточного и месячного рациона питания детей 15–36 месяцев жизни

Показатель		Значение показателя, в зависимости от возраста и количества полученного продукта					
		150,0 г (дети 15–24 мес.)		100,0 г (дети 15–24 мес.)		150,0 г (дети 25–36 мес)	
		Возраст- ная норма г/сут*	Данные исследования	Данные исследования	Возрастная норма г/сут**	Данные исследования	
Белок, г	Общий	месяц	1429,50±87,06	1294,50±77,26		1560,00±43,53	
		сутки	43±0,75	47,65±2,90 г/сут	43,15±2,92 г/сут	53±2,8	52,00±1,45 г/сут
	Животный	месяц		1018,80±76,57	883,80±73,27		1133,7±38,28
		сутки		33,96±2,55	29,46±2,45		37,79±1,28
	Растительный	месяц		410,70±45,18	410,70±45,18		426,70±22,59
		сутки		13,69±1,51	13,69±1,51		14,21±0,75
Жиры, г	Общие	месяц	1425,30±79,80	1350,30±79,80		1635,00±39,90	
		сутки	45±0,81	47,51±2,56 г/сут	45,01±2,66 г/сутки	53±1,8	54,50±1,43 г/сут
	Животные	месяц		1121,70±69,57	1046,70±64,17		1251,6±30,27
		сутки		37,39±2,12	34,89±2,22		41,72±1,21
	Растительные	месяц		303,60±30,87	303,60±30,87		383,4±15,42
		сутки		10,12±1,03	10,12±1,03		12,78±0,51
Углеводы, г	Общие	месяц	4641,9±299,75	4589,4±276,53		4881,9±149,87	
		сутки	170±3,04	154,73±9,93 г/сут	152,98±8,74 г/сут	212 г	162,73±5,07 г/сут
Энергетическая ценность, ккал	месяц	месяц	37107,3±1251,50	35682,3±1269,10		40437,00±625,75	
	сутки	сутки	1236,91±63,94 ккал/сут	1189,41±61,48 ккал/сут	1340	1349,1±31,97 г/сут	
Кальций (пищевой), мг	месяц	месяц	10368,97±497,77	10368,97±497,77		11115,62±248,88	
	сутки	сутки	456,52±38,81 мг/сут	456,52±38,81 мг/сут	800	514,74±19,41 мг/сут	

Уровень мочевины в сыворотке крови определяли при помощи набора «Реагент» на биохимическом анализаторе «Humalyzer Junior-Human».

Результаты исследования и их обсуждение

Все дети, которые вошли в исследование по критериям включения (60 детей), полностью его завершили. Психомоторное и физическое развитие детей соответствовало возрастным стандартам; во всех пяти группах не отмечалось острых заболеваний и осложнений во время проведения исследования (30 календарных дней).

Несмотря на достаточные финансовые возможности для обеспечения всеми необходимыми продуктами, а также четкое выполнение рекомендаций медицинских работников по вопросам питания, согласно существующим нормативным документам, при анализе суточного и месячного рациона питания во всех пяти группах определился его дисбаланс и дефицит по основным ингредиентам (табл. 1, 2). Как видно из таблиц, в отличие от рекомендуемых нормативов [10,11,13], в группе детей 8–12 месяцев определялся дефицит углеводов и калоража; в группе детей 13–14 месяцев отмечался дефицит белков, углеводов и калоража (и это на фоне коррекции рациона дополнительным белоксодержащим продуктом), в то время как количество полученных жиров соответствует нормативным значениям. В группе детей 15–24 месяцев наблюдалось увеличение количества белков и жиров, в то время как количество углеводов и калораж были сниженными; а в группе детей 25–36 месяцев отмечалось снижение количества углеводов, в то время как количество белков и жиров, а также калораж приближались к нормативам. Во всех группах отмечался выраженный дефицит кальция.

Выявленный в различных возрастных группах дисбаланс полученных нутриентов, калоража и микроэлементов можно связать с тем, что на первом году жизни в рационе ребенка преобладают молочные продукты, которые содержат большое количество белка. С началом активного введения прикорма ребенок начинает потреблять продукты растительного происхождения, и часть

животного белка, удельный вес которой должен составлять 70–75%, при этом снижается.

Учитывая то, что белок животного происхождения состоит в основном из незаменимых аминокислот, которые легко перевариваются и усваиваются в организме, становится ясным ценность белков молочных продуктов в рационе ребенка. В пользу этого утверждения также свидетельствует и прогрессивность дефицита кальция с возрастом ребенка, связанная с уменьшением потребления такого важного источника кальция, как молоко.

У детей, участвовавших в исследовании, недостаток кальция можно считать выраженным: его уровень в сыворотке крови был, как минимум, в 2 раза меньше возрастной нормы (табл. 1, 2). Учитывая роль кальция в поддержании многих физиологических процессов в организме, становится ясным, что такой дефицит может привести к физиологическим нарушениям и развитию органической патологии [2,8]. Потребность в кальции детский организм удовлетворяет с пищей, однако нарушение баланса этого микроэлемента может вызвать и любые патологические изменения в процессе его метаболизма, а результатом всегда будет либо абсолютный дефицит кальция, либо снижение его биодоступности. Учитывая роль кальция в поддержании очень многих процессов в организме, такой его дефицит может привести к формированию нарушений состояния ребенка с последующим развитием органической патологии. Определенный во время исследования низкий уровень кальция в сыворотке крови может быть следствием не только его низкого содержания в рационе, а и результатом дефицита витамина D и недостаточного поступления белка (теоретически, недостаточное поступление белка извне может привести к снижению синтеза кальций-связывающего белка), что в комплексе будет поддерживать гипокальцемию. Однако следует помнить, что и избыточное поступление белка с рационом очень нежелательно: ребенок раннего возраста способен повысить ретенцию белка при поступлении его до 5 граммов на килограмм массы тела, после чего дальнейшее усвоение азота останавливается.

Таблица 3

Показатели азотистого и кальций-фосфорного обмена у наблюдаемых детей в конце исследования

Показатель	Значение показателя в зависимости от количества получаемого ежедневно продукта и возраста					Норма
	50,0 г	100,0 г		150,0 г		
	6–7 мес.	8–12 мес.	13–14 мес.	15–24 мес.	25–36 мес.	
Мочевина, ммоль/л	4,79±0,20	4,27±0,38	3,55±0,28	5,84±0,24	5,05±0,35	1,8–8,3
Кальций, ммоль/л	2,16±0,10	2,23±0,15	2,14±0,17	2,18±0,05	2,10±0,07	2,25–2,75
Фосфор, ммоль/л	1,76±0,08	1,92±0,08	1,87±0,06	1,61±0,02	1,69±0,04	1,3–2,26
Щелочная фосфатаза, О/л	134,00±38,00	129,40±15,86	130,0±10,42	134,0±11,27	151,65±14,57	120–160

Как известно, в педиатрии одним из самых популярных белоксодержащих продуктов является творог. Согласно приказу МЗ Украины №149 от 20.03.2008 г., дети возрастной группы от 6 месяцев жизни должны получать 25–50 г творога в сутки. Дополнительное назначение продуктов «Творожок детский Тёма» и «Паста сырковая для детского питания Тёма» (в перечисленных выше дополнительных количествах) не вызывало увеличения выделения белка, напряжения биохимических процессов утилизации белка, о чем свидетельствовали отсутствие протеинурии и нормальный уровень мочевины в сыворотке крови (табл. 3).

Отсутствие изменений в копрограмме свидетельствует об удовлетворительном переваривании детьми предложенных в исследовании белоксодержащих продуктов. Ни у одного ребенка, участвовавшего в исследовании, не отмечалось каких-либо побочных (метеоризм, колика, диспепсия) или аллергических реакций на продукт. Также ни один ребенок не отказался от употребления предложенных продуктов. С нашей точки зрения, адекватные уровни белка, получаемого с рационом питания, в возрастных категориях 13–14 месяцев, 15–24 месяца и 25–36 месяцев являются именно результатом дополнительного введенного в рацион питания белоксодержащего продукта «Творожок детский Тёма» и «Паста сырковая для детского питания Тёма» производства ОАО «Галактон» (Украина), потому что по другим нутриентам у этих детей наблюдался дефицит, который в ходе исследования не корригировался.

Учитывая дефицит рациона детей раннего возраста по белкам и кальцию, полученные результаты позволяют рекомендовать увеличение употребления творога в возрастных группах детей 6–36 месяцев жизни. Учитывая увеличенное поступление белка в возрастной группе детей 15–24 мес. при потреблении 150,0 г продукта «Творожок детский Тёма» и «Паста сырковая для детского питания Тёма» (при потреблении 100,0 г продукта количество белка соответствует возрастной норме), данное количество творога можно рекомендовать группе детей с ограниченным потреблением молока, молочных каш и йогуртов.

Выводы

1. В возрастной группе 6–7 месяцев дети получали достаточное количество белков (при коррекции рациона

творогом) и жиров, однако потребление углеводов и калораж рациона были выше возрастной потребности.

2. В возрастной группе детей 8–24 месяца отмечалась общая проблема по недостаточному потреблению углеводов и сниженной энергетической ценности рациона, однако отмечались и особенности:

- в рационе питания детей 8–12 месяцев был достигнут баланс по потреблению белков и жиров;
- в рационе питания детей возрастной группы 13–14 месяцев уже отмечался дефицит потребления белка при норме потребления жиров;
- дети в возрастной группе 15–24 месяца потребляли белков и жиров в количестве, превышающем возрастную норму.

3. В возрастной группе 25–36 месяцев потребление всех нутриентов (кроме углеводов) и энергетическая ценность рациона соответствовали возрастной норме.

4. Учитывая повышенное потребление белков и жиров в возрастной группе детей 15–24 месяцев при потреблении 150,0 г творога и при возрастном потреблении остальных молочных продуктов (при потреблении 100,0 г продукта количество нутриентов соответствует возрастной норме), нужно рекомендовать данное количество продукта категории детей данной возрастной группы с ограниченным потреблением молока, молочных каш и йогуртов.

5. У детей всех возрастных групп отмечается выраженный дефицит потребления кальция с пищевым рационом, что подтверждается данными биохимического исследования — колебания среднего уровня кальция в сыворотке крови составляют 2,10–2,23 ммоль/л.

6. Дополнительное к рациону назначение продуктов «Творожок детский Тёма» и «Паста сырковая для детского питания Тёма» производства ОАО «Галактон» (Украина) в количествах 50,0–100,0–150,0 в соответствие с возрастом не вызывало побочных и аллергических реакций, напряжения белкового обмена и физиологических функций мочевыделительной системы.

7. Продукты «Творожок детский Тёма» и «Паста сырковая для детского питания Тёма» производства ОАО «Галактон» (Украина) потреблялись детьми с удовольствием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булатова Е. М. Вскармливание детей раннего возраста в современных условиях : автор. дис. на соискание научной степени д-ра мед. наук / Е. М. Булатова. — СПб., 2005. — С. 50.
 2. Вплив вітамін-Д-дефіцитних станів на фізичну працездатність дітей молодшого шкільного віку / Квашніна Л. В., Родіонов В. П., Маковкіна Ю. А., Ониськова О. В. // Перинатол. и педиатрия. — 2011. — № 2 (46). — С. 46–48.
 3. Вскармливание детей грудного и раннего возраста: реальное состояние вопроса / Ключников С. О., Нечаева Н. Л., Суюндукова А. С., Гвоздева С. Ю. // Вестн. педиатрич. фармакол. и нутрицил. — 2008. — Т. 5, № 5–6. — С. 68–72.
 4. Квашніна Л. В. Харчові аспекти формування здоров'я дітей молодшого шкільного віку // Л. В. Квашніна, В. П. Родіонов, В. В. Рачковська // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю [«Моніторинг здоров'я школярів: міжсекторальна взаємодія лікарів, педагогів, психологів», (Харків, 21–22 жовт. 2009 р.)]. — Х., 2009. — С. 49–52.
 5. Клінічна лабораторна діагностика. — К. : МВЦ «Медінформ», 2003. — 127 с.

6. Конь И. Я., Гмошинская М. В., Боровик Т. Э. [и др.] // *Вопр. детской диетол.* — 2006. — Т. 4, № 2. — С. 5—8.
7. Методические рекомендации по оценке количества потребляемой пищи методом суточного воспроизведения питания / Мартинчик А. Н., Батурич А. К., Феоктистова А. И. [и др.]. — М., 1996. — 28 с.
8. Механизм биологического действия витамина D3: современные представления / Апуховская Л. И., Омельченко Л. И., Стефанов М. В., Антипин Ю. Г. // *Журн. АМН України.* — 1996. — Т. 2, № 1. — С. 15—33.
9. Нетребенко О. К. // *Педиатрия.* — 2007. — Т. 86, № 5. — С. 73—80.
10. Оценка состояния питания и пищевого статуса детей грудного и раннего возраста в Российской Федерации / Тутельян В. А., Батурич А. К., Конь И. Я. [et al.] // *Вопр. питания.* — 2010. — Т. 79, № 6. — С. 57—63.
11. Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років : наказ МОЗ України №149 від 20.03.2008. — Кировоград : Поліум, 2008. — С. 125.
12. Скурихин И. М. Химический состав пищевых продуктов : [справ.] / И. М. Скурихин, М. Н. Волгарев. — М. : Агропромиздат, 1987. — Кн. 1. — 224 с., Кн. 2. — 360 с.
13. Тутельян В. А. Руководство по детскому питанию / В. А. Тутельян, И. Я. Конь. — М. : МИА, 2004. — С. 662.
14. Bell R. A. Frequency and types of foods advertised on Saturday morning and weekday afternoon English- and Spanish-language American television programs / Bell R. A., Cassady D., Alcalay R. // *J. Nutr. Educ. Behav.* — 2009. — Vol. 41 (6). — P. 406—413.
15. Butte N., Cobb K., Dwyer J. [et al.] // *J. Am. Diet. Assoc.* — 2004. — Vol. 104, № 3.
16. Combined influence of physical activity and screen time recommendations on childhood overweight / Laurson K. R., Eisenmann J. C., Welk G. J. [et al.] // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 153 (2). — P. 209—214.
17. Dyce B. S. A rapid nonenzymatic assay for 2,3-DPG in multiple specimen of blood / B. S. Dyce, S. P. Bessman // *Environmental Health.* — 1973. — Vol. 27, № 2. — P. 205—207.
18. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Dietary Reference Intakes: Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. — Washington, DC : National Academies Press, 2001.
19. Food intakes of U.S. children and adolescents compared with recommendations / Munoz K. A., Krebs-Smith S. M., Ballard-Barbash R. [et al.] // *Pediatrics.* — 1997. — Vol. 100. — P. 323—329.
20. How do toddler eating problems relate to their eating behavior, food preferences and growth? / Wright C. M., Parkinson K. N., Shipton D., Drewett R. F. // *Pediatrics.* — 2007. — Vol. 120. — P. 1069—1075.
21. Moshfegh A. What We Eat in America, NHANES 2001—2002: Usual Nutrient Intakes from Food Compared to Dietary Preference Intakes / Moshfegh A., Goldman J., Cleveland L. — Washington, DC : U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, 2005.

**ДО ПИТАННЯ РАЦІОНАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ ДІТЕЙ
РАНЬОГО ВІКУ: НЕВИРИШЕНІ ПРОБЛЕМИ**

Л.В. Квашніна, І.Н. Матвієнко, В.П. Родіонов

Резюме. Раціональне харчування є однією з умов гармонійного розвитку дитини. Дослідження останніх років свідчать, що сучасний стиль харчування дітей не тільки не задовольняє їхні потреби, але й в деякій мірі є шкідливим. В ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України було проведене клінічне дослідження стану азотистого та кальцій-фосфорного обміну у дітей раннього віку (6 міс. — 3 роки життя) при корекції раціону білокмісними продуктами. У раціоні дітей досліджуваної вікової групи виявлено виразний дефіцит споживання кальцію з раціоном, а також дисбаланс за споживанням основних нутрієнтів (білків, жирів, вуглеводів) та забезпеченням адекватного калоражу. Додаткове призначення сиру дітям дозволило скоригувати їхній раціон за необхідною кількістю білка, не призводило до розвитку побічних та алергічних реакцій, напруження білкового обміну та фізіологічних функцій сечовидільної системи.

Ключові слова: раціональне харчування, діти раннього віку, стан азотистого і кальцій-фосфорного обміну, корекція раціону, білокмісні продукти.

**TO THE PROBLEM OF RATIONAL NUTRITION
OF EARLY INFANT: UNSOLVED PROBLEMS**

L.V. Kvashnina, I.N. Matvienko, V.P. Rodionov

Summary. Balanced diet is one of the conditions that determine the harmonious development of the child. Studies in recent years indicate that the modern style of nutrition not only meets their needs, but also to some extent, is harmful. In the SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,» NAMS of Ukraine the clinical study of the state of nitrogen and calcium-phosphorus metabolism in young children (6 months — 3 years of life) for the correction of dietary protein-containing foods was conducted. In the diet of children of the studied age group was marked shortage of dietary calcium intake, and also the disbalance in consumption of main nutrients (proteins, fats and carbohydrates) and the provision of adequate energy intake. The additional institution of the curd to children allow to correct their diet for the required amount of protein, does not cause side effects and allergic reactions, stress protein metabolism and physiological functions of the urinary system.

Key words: rational nutrition, young children, state of nitrogen and calcium-phosphorus metabolism, correction of the diet, protein-containing foods.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО СОСТАВА МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫХ ПРОБИОТИКОВ

Д.С. Янковский, В.Н. Заец, В.А. Зварич, В.О. Кита, Г.С. Дымент

Научно-производственная компания «О.Д.Пролисок», г. Киев

Резюме. Целью исследования явилась разработка быстрого, эффективного и воспроизводимого метода детекции и идентификации бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* и *Acetobacter*, содержащихся в мультипробиотиках группы «Симбитер®», с помощью полимеразной цепной реакции.

Ключевые слова: сахаролитические бактерии, мультипробиотик, полимеразная цепная реакция.

Введение

Одним из перспективных направлений современной биологии и медицины является создание и внедрение в клиническую практику пробиотиков — живых микроорганизмов, оказывающих положительный эффект на здоровье человека путем оздоровления его симбиотической микрофлоры.

Возрастающая с каждым годом потребность медицины в пробиотиках обусловлена появлением все новых результатов исследований, свидетельствующих о способности некоторых представителей этой группы средств микробиологической терапии оказывать позитивное воздействие на микробиологический, физиологический, биохимический и иммунный статусы организма человека.

Поскольку лечебно-профилактические эффекты пробиотиков имеют штаммоспецифический характер, их оздоровительные воздействия на организм человека в наибольшей степени определяются свойствами микроорганизмов, используемыми в составе препарата. Длительное время пробиотики изготавливались на основе 1–2-х штаммов микроорганизмов с полезными свойствами. Выявление в современных условиях недостаточной эффективности многих представителей «классических» пробиотиков заметно активизировало работы в направлении создания более сложных по составу препаратов. Пересмотру стратегии разработки пробиотиков в пользу расширения ассортимента поликомпонентных препаратов способствовало концентрирование внимания специалистов на сложной, многовидовой структуре и связанной с ней многофункциональности естественной микробиоты человека. Стало очевидным, что пробиотики с ограниченным числом штаммов не в состоянии эффективно восстановить состав и функции микробиоценозов человека, особенно при их серьезных повреждениях, которые часто отмечаются в современных условиях в связи с расширением факторов, негативно воздействующих на микробную экосистему.

Изучение свойств наиболее физиологических представителей облигатных микросимбионтов человека, а также особенностей их взаимоотношений позволили нам разработать весьма эффективную биотехнологию мультикомпонентных пробиотиков. Созданная серия мультипробиотиков торговых марок «Симбитер®» и «Апибакт®» включает препараты, которые содержат в своем составе представителей не менее 10 видов сахаролитических анаэробов родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus* и *Streptococcus*, а также аэробов из рода *Acetobacter*, которые являются мощными биологическими активаторами анаэробных бактерий.

Широкий спектр оздоровительных свойств мультипробиотиков подтвержден многочисленными медицин-

скими исследованиями. Накоплена серьезная научная база данных, которая позволяет утверждать, что мультипробиотики могут быть использованы для лечения и профилактики различных заболеваний, ассоциированных с нарушениями микробной экологической системы [1].

Однако мультикомпонентность пробиотиков, являясь их уникальным комплексом полезных свойств, в то же время усложняет методы контроля таксономического состава препаратов. Традиционные методы микробиологического анализа, основанные на использовании селективных сред и исследовании широкого комплекса морфологических и физиолого-биохимических характеристик микроорганизмов, слишком трудоемки, финансово затратны и длительны. Кроме того, они не всегда позволяют достаточно точно дифференцировать таксономически близкие микроорганизмы. В этой связи все большее внимание привлекают молекулярные методы анализа, позволяющие проводить быструю детекцию и идентификацию микроорганизмов в мультикомпонентных сообществах [12].

В настоящее время для определения состава различных микробных сообществ, в том числе содержащих анаэробную сахаролитическую бактериальную флору, используются молекулярные методы генотипирования, которые основаны на избирательной ПЦР-амплификации фрагментов бактериальной ДНК и анализе полученных ампликонов. В качестве амплифицируемого фрагмента ДНК преимущественно используется ДНК генов 16S и 23S рибосомальных РНК и их спейсерных участков. Для дифференциации близкородственных штаммов может использоваться также ДНК *recA*, *lacZ*, *tuf* и других генов [5,9–11].

Целью настоящих исследований явилась разработка быстрого, эффективного и воспроизводимого метода детекции и идентификации бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* и *Acetobacter*, содержащихся в мультипробиотиках группы «Симбитер®», с помощью полимеразной цепной реакции.

Материал и методы исследования

В работе были использованы штаммы пробиотических бактерий *Lactobacillus acidophilus* ВКПМ В-5863, *L. casei* ВКПМ В-5724, *L. gasseri* ИМВ В-7135, *L. helveticus* ИМВ В-7115, *Bifidobacterium bifidum* ИМВ В-7113, *B. longum* ИМВ В-7150, *B. adolescentis* ИМВ В-7148, *B. breve* ИМВ В-7132, *Propionibacterium acidopropionici* ВКПМ В-5800, *P. freudenreichii ssp. shermanii* ВКПМ В-4544, *Lactococcus lactis* ВКПМ В-5725, *Streptococcus salivarius ssp. thermophilus* ВКПМ В-5388 и *Acetobacter aceti* ВКПМ В 5495,

Таблица

Последовательности родо- и видоспецифичных олигонуклеотидных праймеров, используемых в работе

Специфичность праймеров	Название праймеров	Последовательность праймеров	Размер ампликона	Источник
<i>Lactococcus lactis</i>	G1 L1	5 – gaagtcgtaacaagg – 3 5 – caaggcatccaccgt – 3	380	Blajotta G. et al. [2]
<i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	F R	5 – cactatgctcagaatata – 3 5 – cgaacagcattgatgta – 3	968	Lick S. et al. [6]
<i>Acetobacter aceti</i>	II C	5 – ggcgcgtcaacatatccct – 3 5 – cgcaccaaccgattcacact – 3	400	Tokunaga H. et al. [15]
<i>Bifidobacterium</i>	F R	5 – ggtgtgaaagtcctatgc – 3 5 – gtctgcccaaggcatccacca – 3	1440	Turroni F. et al. [16]
<i>Propionibacteria</i>	Pfri PfriI	5 – aggagccttttgcctac – 3 5 – tagctgttcacacaaaactc – 3	304	Tiisala-Timisjärvi A., Alatosava T. [14]
<i>Lactobacillus</i>	R16-1 LbLMA1-rev	5 – cttgtacacaccgcccgtca – 3 5 – ctcaaaactaaacaagtttc – 3	250	Dubernet S. et al. [4]

а также мультипробиотики на основе мутуалистических симбиозов, содержащих эти штаммы («Симбитер®-М» и «Симбитер®-М концентрированный»).

Чистые культуры молочнокислых бактерий выращивали в среде MRS, бифидобактерий – в среде Блаурокка, пропионовокислых бактерий – в пептоно-лактатной среде, уксуснокислых бактерий – в гидролизованном молоке с молочной кислотой (pH 4,0).

Использованные в работе мультипробиотики представляли собой промышленные образцы, изготовленные цехом пробиотиков НПБК «О.Д. Пролисок». «Симбитер®-М» – жидкая форма пробиотика, содержащая симбиотический мутуалистический комплекс штаммов бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus* и *Streptococcus* и *Acetobacter*, с суммарной концентрацией жизнеспособных клеток не менее 1×10^9 КОЕ/см³. «Симбитер®-М концентрированный» представляет собой концентрированную форму мутуалистического симбиоза того же состава и содержит не менее 1×10^{11} КОЕ/см³ жизнеспособных клеток.

Выделение геномной ДНК проводили из 1,5 мл чистой культуры, находящейся в конце логарифмической фазы роста или из 1,5 мл промышленного образца мультипробиотика. Отобранные образцы разбавляли 1,5–2 объемами буфера, содержащего 150 мМ NaOH и 300 мМ глюкозы. Смесь тщательно перемешивали, выдерживали 15 мин. при комнатной температуре, а затем осаждали на микроцентрифуге при 5000 об/мин в течение 5 мин. Осажденные клетки дважды отмывали центрифугированием в буфере TE (10 мМ Tris-Cl, 1 мМ EDTA, pH 8,0) и суспендировали в 200 мкл этого буфера. К полученной суспензии бактериальных клеток добавляли лизоцим (Sigma) до конечной концентрации 5 мг/мл и инкубировали при комнатной температуре в течение 30–60 мин. К ферментированному субстрату добавляли 0,3 г стерильных цирконий-кремневых шариков диаметром 0,1 и 0,5 мм в соотношении 2:1 и 600 мкл лизирующего раствора коммерческого набора «ДНК-сорб В» (ЦНИИЭ, Россия). Для повышения эффективности лизиса бактериальных клеток вначале проводили их механическую дезинтеграцию с использованием прибора Mini-Beadbeater («Biospec, США») при максимальной скорости в течение 1 мин. Все последующие этапы выделения ДНК (лизис, сорбцию, отмывку и элюцию ДНК) проводили согласно рекомендациям фирмы-изготовителя по использованию коммерческого набора реагентов «ДНК-сорб В». Количество и анализ чистоты выделенной бактериальной ДНК определяли на спектрофотометрах Cary 50 («Agilen») и NanoDrop 2000 («Thermo Scientific», USA).

Нуклеотидные последовательности родо- и видоспецифичных олигонуклеотидных праймеров, которые

использовали для детекции и идентификации исследуемых бактериальных таксонов, приведены в таблице. Праймеры были синтезированы фирмами «Metabion» (Германия) и «Литех» (Россия).

Полимеразную цепную реакцию проводили на приборе ДТ 320 («ДиаТерм», Россия). Использовали буферную смесь фирмы «Fermentas» (Литва), содержащую 2 мМ хлорида магния, 200 мкМ каждого dNTP, 1 мкМ праймеров, 50 нг матричной ДНК и 2 U Taq полимеразы («Fermentas», Литва). Первоначальная денатурация матричной ДНК проводилась в течение 4 мин. при 94°C. Последующие 30 циклов реакции состояли из этапов денатурации в течение 30 с при 94°C, отжига в течение 30 с при 59°C и элонгации в течение 1 мин. при 72°C. Последний этап синтеза проводили в течение 5 мин. при 72°C.

Аликвоты ПЦР разделяли в 2% горизонтальном агарозном геле, содержащем 0,5 мкг/мл бромистого этидия. Продукты ПЦР визуализировали в проходящем ультрафиолете на приборе ЕСХ-20.М и документировали с помощью системы «Helicon» (Россия).

Результаты исследования и их обсуждение

Основной группой микроорганизмов, используемых в составе исследуемых мультипробиотиков, являются сахаролитические грамположительные бактерии родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* и *Propionibacterium*. Эти микроорганизмы характеризуются доказанной безопасностью для организма человека, постоянным присутствием в составе его нормобиоценозов и играют ключевую физиологическую роль в функционировании микробиологической системы здоровых людей.

Высокая концентрация в составе мультипробиотиков грамположительных бактерий различных таксономических групп обусловила необходимость разработки эффективного метода, позволяющего проводить максимально полный лизис клеточных оболочек всех микроорганизмов, входящих в состав препаратов, поскольку грамположительные бактерии характеризуются массивной клеточной стенкой, что зачастую вызывает трудности при ее лизисе [4].

Оказалось, что грамположительные клетки ряда используемых в настоящей работе штаммов сахаролитических бактерий, особенно бифидобактерий и лактобацилл, не только имеют мощную клеточную стенку, но и прочно связанный с ней массивный слизистый слой [5,10]. В связи с этим разрушить поверхностные структуры клеток исследуемых бактерий одними лишь детергентами, даже в сочетании с широко практикуемым в последние годы высокотемпературным воздействием, нам не удалось. Вместе с тем успешность методов ПЦР напрямую зависит от количества и чистоты выделяемой ДНК, то есть пара-

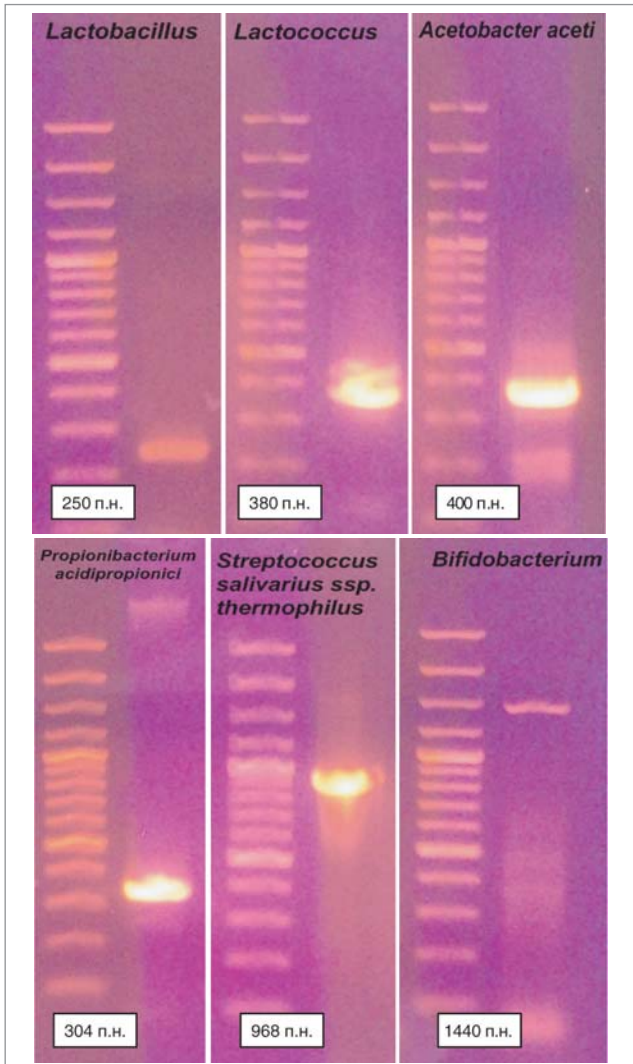


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов амплификации с используемыми праймерами в реакции с ДНК, выделенной из чистых культур пробиотических бактерий

метров, зависящих от эффективности лизиса клеток бактериальных культур [10,13]. Поэтому возникла необходимость разработки метода, позволяющего в равной степени максимально лизировать поверхностные структуры клеток всех компонентов мультибактериального симбиоза.

Известные методы экстракции бактериальной геномной ДНК из грамположительных бактерий, обитающих в отдельных микробных сообществах, не унифицированы и часто невоспроизводимы в других лабораториях, что можно объяснить присутствием в изучаемых консорциумах разных штаммов бактерий, отличающихся индивидуальными морфологическими особенностями, качеством используемых реактивов, возможной загрязненностью ферментов нуклеазами и др. [8,13].

В ряде случаев для выделения ДНК из молочнокислых бактерий и бифидобактерий энзиматический и химический лизис клеточных оболочек дополняется предварительной механической обработкой суспензии клеток, что позволяет значительно увеличить эффективность разрушения клеточной стенки этих микроорганизмов [4,11].

При подборе оптимальных режимов для выделения ДНК из используемых в настоящей работе чистых культур грамположительных бактерий и их мультикомпонентного симбиоза мы также применили комплекс механических,

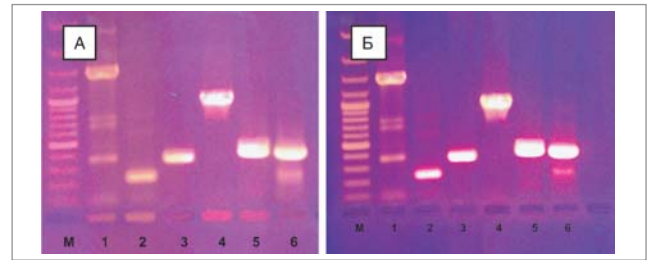


Рис. 2. Электрофореграммы продуктов амплификации с используемыми праймерами: А — «Симбитер®-М», Б — «Симбитер®-М концентрированный»: 1 — *Bifidobacterium*; 2 — *Lactobacillus*; 3 — *Propionibacterium acidipropionici*; 4 — *Streptococcus salivarius ssp. thermophilus*; 5 — *Lactococcus*; 6 — *Acetobacter aceti*

химических и энзиматических воздействий на клеточные суспензии. Разработанный нами метод состоит из отмывки бактериальных клеток от культуральной среды и продуктов метаболизма с последующим разрушением бактериальных клеточных стенок с помощью лизоцима, прибора Mini-Beadbeater и набора реагентов «ДНК-сорб В».

Для отмывки бактериальных клеток от среды культивирования мы использовали раствор, содержащий 150 мМ NaOH и 300 мМ глюкозы. В среде такого состава продукты микробного метаболизма и компоненты питательной среды, в частности протеины, являющиеся потенциальными ингибиторами полимеразной реакции, переходят в раствор. Это позволяет повысить степень чистоты осадка клеток, получаемого при центрифугировании, и повысить эффективность последующего лизиса. Наличие глюкозы в используемом растворе препятствует сорбции углеводов на клеточной оболочке бактерий, что также облегчает дезинтеграцию поверхностных структур клетки.

Механическое разрушение бактериальных клеток осуществляли на приборе Mini-Beadbeater с использованием цирконий-кремниевых шариков диаметром 0,1 и 0,5 мм в соотношении 2:1 и лизирующего набора реагентов «ДНК-сорб В». Продолжительность механического воздействия составляла 1 мин. при максимальной скорости встряхивания. Как показал микроскопический анализ, подобранные нами условия механического разрушения клеточных стенок исследуемых штаммов оказались достаточно эффективными. Более длительная обработка нежелательна, поскольку может привести к фрагментации клеточной ДНК и, соответственно, увеличению вероятности появления фальш-ампликонов в реакциях ПЦР [3,13].

Последующие этапы выделения и очистки бактериальной ДНК проводились реагентами набора «ДНК-сорб В». Использование разработанного метода позволяет получать в среднем от 2 до 5 мкг ДНК из 1,5 мл бактериальных культур. При этом соотношение показателей оптической плотности OD₂₆₀ к OD₂₈₀ образцов выделенной ДНК равняется в зависимости от штамма от 1,8 до 2,0, что свидетельствует о высокой чистоте полученной нуклеиновой кислоты. Уровень чистоты нуклеиновой кислоты позволяет применять ее непосредственно для проведения ПЦР. Молекулярный вес получаемой ДНК составляет в среднем от 5 до 20 кД, что вполне достаточно не только для проведения ПЦР, но и для использования ее в молекулярном клонировании [6].

Для тестирования пригодности выделяемой разработанным нами методом геномной ДНК для ПЦР-анализа, мы использовали пары праймеров, специфичные к родам *Lactobacillus* [3], *Bifidobacterium* [7] и *Propionibacterium* [16], а также видам *Streptococcus salivarius ssp. thermophilus*

[15], *Acetobacter aceti* [14] и *Lactococcus lactis* [2] (табл. 1). Высокая специфичность используемых нами пар праймеров была установлена работами авторов. Проведенные исследования подтвердили эти данные в реакциях ПЦР с ДНК, выделенной нашим методом из исследуемых бактериальных штаммов, принадлежащим к указанным родам и видам (рис. 1).

Разработанный метод выделения бактериальной ДНК использован для детекции и идентификации методом ПЦР бактериальных компонентов мультипробиотиков «Симбитер®-М» и «Симбитер®-М концентрированный». На рис. 2 приведены результаты ПЦР-анализа микробного состава мультипробиотиков. Видно, что в исследуемых промышленных образцах мультипробиотиков имеются все определяемые праймерами роды и виды бактерий, о чем свидетельствует наличие специфичных для этих микроорганизмов амплифицированных в ПЦР фрагментов ДНК.

Следовательно, разработанный нами метод выделения геномной ДНК позволяет осуществлять родовую идентификацию пробиотических бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus* и *Streptococcus* и *Acetobacter*, находящихся в чистой культуре, а также в составе мультипробиотиков, с помощью метода ПЦР. В проводимых полимеразных реакциях была использована неразведенная нуклеиновая кислота, что

указывает на отсутствие ингибиторов в исследуемых образцах. Поскольку известно, что наиболее чувствительной к качеству ДНК является ПЦР в реальном времени, мы использовали данный вид ПЦР для оценки чистоты выделяемой ДНК разработанным нами методом. Результаты показали эффективную ПЦР-амплификацию ДНК, выделенной из исследуемых микроорганизмов.

Выводы

Таким образом, нам удалось разработать эффективный метод получения ДНК высокой чистоты из небольших объемов бактериальных культур, в том числе грамположительных бактерий, клетки которых обладают массивными поверхностными структурами, трудно поддающимися лизису традиционными приемами. Разработанный метод позволяет проводить детекцию и идентификацию с помощью ПЦР пробиотических микроорганизмов родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* и *Acetobacter*. Он легко выполняется, воспроизводим и пригоден для идентификации грамположительных и грамотрицательных бактерий, растущих в чистой культуре или обитающих в мультикомпонентных сообществах. Метод позволяет проводить быстрый и надежный контроль таксономического состава мультикомпонентных пробиотиков, ассортимент которых неуклонно расширяется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Янковский Д. С. Интегральная роль микрофлоры в физиологии человека / Д. С. Янковский, В. П. Ширококов, Г. С. Дымент. — К.: Червона Рута—Турс, 2011. — 169 с.
2. 16S-23S rDNA intergenic spacer region polymorphism of *Lactococcus garvieae*, *Lactococcus raffinolactis* and *Lactococcus lactis* as revealed by PCR and nucleotide sequence analysis / Blajotta G., Pepe O., Mauriello G. [et al.] // System. Appl. Microbiol. — 2002. — Vol. 25, № 4. — P. 520—527.
3. A PCR-based method for identification of lactobacilli at genus level / S. Dubernet, N. Desmaures, M. Gueguen // FEMS Microbiol. Lett. — 2002. — Vol. 214, № 2. — P. 271—275.
4. Comparative analysis of fecal DNA extraction methods with phylogenetic microarray: effective recovery of bacterial and archaeal DNA using mechanical cell lysis / Salonen A., Nikkila J., Jalanka-Tuovinen J. [et al.] // J. Microbiol. Methods. — 2010. — Vol. 81, № 2. — P. 127—134.
5. Culture-dependent and culture-independent qualitative analysis of probiotic products claimed to contain bifidobacteria / Masco L., Huys G., De Brandt E. [et al.] // Int. J. Food Microbiol. — 2005. — Vol. 102, № 2. — P. 221—230.
6. Evaluation and optimization of DNA extraction and purification procedures for soil and sediment samples / Miller D. N., Bryant J. E., Madsen E. L., Ghiorse W. C. // Appl. Environ. Microbiol. — 1999. — Vol. 65, № 10. — P. 4715—4724.
7. Exploring the Diversity of the Bifidobacterial Population in the Human Intestinal Tract / Turroni F., Foroni E., Pizzetti P. [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2009. — Vol. 75, № 6. — P. 1534—1545.
8. Giraffa G. An evaluation of chelex-based DNA purification protocols for the typing of lactic acid bacteria / G. Giraffa, L. Rosetti, E. Neviani // J. Microbiol. Methods. — 2000. — Vol. 42, № 2. — P. 175—184.
9. Impact of DNA extraction method on bacterial community composition measured by denaturing gradient gel electrophoresis / De Liphay J. R., Enziger C., Johnsen K. [et al.] // Soil Biol. Biochem. — 2004. — Vol. 36, № 10. — P. 1607—1614.
10. Markiewicz L. Identification of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species with PCR applied to quality control of fermented dairy beverages / L. Markiewicz, E. Biedrzycka // Pol. J. Food Nutr. Sci. — 2005. — Vol. 14/55, № 4. — P. 359—365.
11. Matsuki T. Genus- and species-specific PCR primers for the detection and identification of bifidobacteria / T. Matsuki, K. Watanabe, R. Tanaka // Curr. Issues Intest. Microbiol. — 2003. — Vol. 4. — P. 61—69.
12. McCartney. Application of molecular biological methods for studying probiotics and the gut flora / McCartney // Brit. J. Nutr. — 2002. — Vol. 88, Suppl. 1. — P. 29—37.
13. PCR-SSCP comparison of 16S rDNA sequence diversity in soil DNA obtained using different isolation and purification methods / Stach E. M., Bathe S., Clapp J. P., Burns R. G. // FEMS Microbiol. Ecol. — 2001. — Vol. 36. — P. 139—151.
14. Rapid detection of acetic acid bacteria in the traditional pot-fermented rice vinegar Kurozu / Tokunaga H., Tanaka H., Hashiguchi K. [et al.] // Food Sci. Technol. Res. — 2009. — Vol. 15, № 6. — P. 587—590.
15. Rapid identification of *Streptococcus thermophilus* by primer-specific PCR amplification based on its *lacZ* gene / Lick S., Keller M., Bockelmann W., Heller K. J. // System. Appl. Microbiol. — 1996. — Vol. 19, № 1. — P. 74—77.
16. Tilsala-Timisjarvi A. Characterization of the 16S-23S and 23S-5S rRNA intergenic spacer regions of dairy propionibacteria and their identification with species-specific primers by PCR / A. Tilsala-Timisjarvi, T. Alatossava // Int. J. Food Microbiol. — 2001. — Vol. 68, № 1. — P. 45—52.

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ ПОЛІМЕРАЗНОЇ ЛАНЦЮГОВОЇ РЕАКЦІЇ ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ БАКТЕРІАЛЬНОГО СКЛАДУ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНИХ ПРОБІОТИКОВ

Д.С. Янковський, В.Н. Заєць, В.А. Зварич, В.О. Китам, Г.С. Димент

Резюме. Метою дослідження була розробка швидкого, ефективного і відтворюваного методу детекції та ідентифікації бактерій родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* та *Acetobacter*, що містяться у мультипробиотиках групи «Симбітер®», за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Ключові слова: цукролітичні бактерії, мультипробиотик, полімеразна ланцюгова реакція.

THE USE OF THE METHOD OF POLYMERASE CHAIN REACTION FOR IDENTIFICATION OF MULTICOMPONENT PROBIOTICS BACTERIAL COMPOSITION

D.S. Jankowskyi, V.N. Zayats, V.A. Zvarych, V.O. Kytam, G.S. Dyment

Summary. The aim of the study was development of the fast, efficient and reproducible method of detection and identification of bacteria of the genera *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* and *Acetobacter* which are contained in the multiprobiotic of group «Simbiter®» with the use of the polymerase chain reaction.

Key words: saccharolytic bacteria, multiprobiotic, polymerase chain reaction.

ЙОДНА ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ВАГІТНИХ, МАТЕРІВ-ГОДУВАЛЬНИЦЬ ТА ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ НА СХОДІ УКРАЇНИ

Н.А. Бєлих, М.Є. Маменко, Г.О. Шлєєнкова, Л.Й. Корнієнко
 ДЗ «Луганський державний медичний університет»
 Луганська обласна дитяча клінічна лікарня

Резюме. У статті наведено результати дослідження стану йодної забезпеченості вагітних, матерів-годувальниць та дітей грудного віку в залежності від характеру вигодовування. Продемонстровано, що в обстежених популяційних групах має місце низька медіана йодурії як результат недостатнього надходження йоду з продуктами харчування та відсутність адекватної індивідуальної йодної профілактики під час вагітності та лактації, в той час як у дітей, які отримують адаптовані молочні суміші, збагачені йодом, медіана йодурії відповідала нормальним значенням. Зроблено висновок про необхідність застосування індивідуальної та групової йодної профілактики у групах підвищеного ризику, до яких належать діти, вагітні, жінки-годувальниці.

Ключові слова: йодний дефіцит; йодурія; діти; індивідуальна йодна профілактика.

Вступ

Йод є важливою складовою тиреоїдних гормонів (ТГ), які відіграють базову роль у нервово-психічному та фізичному розвитку дитини, регуляції обміну речовин [1,8,10,11,17,19–21]. Недостатнє надходження йоду до організму призводить до розвитку йододефіцитних захворювань (ЙДЗ, Iodine Deficiency Disorders, IDD) [17]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила цим терміном спектр патологічних станів, що розвиваються в популяції внаслідок йодного дефіциту, виникненню якого можна повністю запобігти за умов адекватного споживання йоду [17,18].

За даними ВООЗ, патологічні стани, зумовлені дефіцитом йоду, посідають третє місце серед 38 найбільш поширених неінфекційних захворювань населення планети, їх частота не пов'язана зі статтю, віком або расою [18]. Спектр ЙДЗ досить широкий та залежить від періоду життя, в якому організм зазнав нестачі йоду. Найбільш тяжкі та незворотні наслідки йодного дефіциту виникають при недостатньому надходженні йоду на етапі внутрішньоутробного розвитку та раннього дитинства, внаслідок чого жінки під час вагітності і годування грудьми та діти, особливо грудного віку, є групами максимального ризику розвитку ЙДЗ [6–9,11,13,15,17,19–21].

Йод, як відомо, є структурним компонентом гормонів щитовидної залози (ЩЗ), які мають виняткове значення для розвитку центральної нервової системи (ЦНС) та формування інтелекту. Саме підтримання тиреоїдного гомеостазу протягом антенатального періоду та перших 2–3-х років життя забезпечує нормальний розвиток головного мозку дитини, який залишається чутливим до дефіциту тиреоїдних гормонів протягом всього раннього віку. Гормони ЩЗ контролюють процес мієлінізації нервових волокон, що триває в цей період, забезпечують

функціональну активність ЦНС та визначають рівень інтелектуальної працездатності людини та її здатність до навчання [6–9,11,13,15,17,19–21].

Численними дослідженнями доведено наявність йодного дефіциту на всій території України, визначена поширеність цих патологічних станів серед населення різних регіонів та окремих популяційних груп (жінок репродуктивного віку, вагітних, дітей препубертатного віку) [2,3], проте забезпеченість цим мікронутрієнтом матерів-годувальниць та дітей грудного віку потребує подальшого вивчення.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, норма вживання йоду залежить від віку й окремих періодів життя людини та складає від 90 мкг/добу у дітей дошкільного віку до 250 мкг/добу у жінок під час вагітності та лактації, а за даними Американського Інституту Медицини (АІМ, США) рекомендована дієтична норма споживання йоду для матерів-годувальниць є ще більшою – 290 мкг на добу (табл. 1) [17–19].

Для визначення йодного забезпечення населення ВООЗ рекомендує застосовувати епідеміологічні критерії з використанням медіани йодурії у різних вікових та популяційних групах (табл. 2). Однак наразі експертами Міжнародної ради з контролю за йододефіцитними захворюваннями (МРКЙДЗ) доведено, що враховуючи менший обсяг сечі у грудних дітей порівняно з дітьми старшого віку, медіана йодурії у дітей першого року життя повинна відповідати інтервалу 150–220 мкг/л [17]. Так, у дослідженнях Delange et al., проведених серед дітей віком 6–36 місяців, які вживали вікову норму йоду (90 мкг на добу) протягом 30 днів, продемонстровано, що їх йодурія складала 220–240 мкг/л [8,9]. С. Dorey та М. Zimmermann (2008) також визначили зростання концентрації йоду в сечі у новонароджених першого тижня життя [10]. Проте у вітчизняній літературі на даний час відсутні дані щодо

Таблиця 1

Рекомендована норма вживання йоду залежно від віку та популяційної групи (М. Zimmermann, 2009)

Рекомендації АІМ		Рекомендації ВООЗ	
Вік або популяційна група	мкг/добу	Вік або популяційна група	мкг/добу
Діти грудного віку (0–1 рік)	110–130	Діти дошкільного віку (0–5 років)	90
Діти 1–8 років	90	Діти 6–12 років	120
Діти 4–13 років	120		
Дорослі та діти ≥14 років	150	Дорослі та діти ≥14 років	150
Вагітні	220	Вагітні	250
Матері-годувальниці	290	Матері-годувальниці	250

Епідеміологічні критерії оцінки йодного забезпечення відповідно до медіани йодурії (ВООЗ, 2007)

Популяційна група	Медіана йодурії, мкг/л	Надходження йоду	Йодне забезпечення
Діти >6-х років та дорослі	<20	Недостатнє	Тяжкий ЙД Помірний ЙД Легкий ЙД Оптимальне йодне забезпечення Адекватне йодне забезпечення для вагітних та жінок-годувальниць, надлишковий для загальної популяції Ризик несприятливого впливу для населення
	20–49	Недостатнє	
	50–99	Недостатнє	
	100–199	Адекватне	
	200–299	Більше рекомендованого	
≥ 300	Надлишкове		
Вагітні жінки	<150	Недостатнє	Критерії використовують для оцінки йодної забезпеченості відповідних популяційних груп
	150–249	Оптимальне	
	250–499	Більше рекомендованого	
≥500	Надлишкове		
Матері-годувальниці	<100	Недостатнє	
	≥100	Адекватне	
Діти віком до 2-х років	<100	Недостатнє	
	≥100	Адекватне	

оцінки йодного забезпечення дітей грудного віку. Основна проблема полягає у труднощах збору сечі у таких дітей, але запропонований у 2007 р. М. Zimmermann «rad method» полегшує проведення досліджень у цій популяційній групі [10].

Метою дослідження було визначити забезпеченість йодом вагітних, матерів-годувальниць та дітей грудного віку, які перебувають на природному та штучному вигодовуванні.

Матеріал і методи дослідження

В межах 30-кластерного регіонального епідеміологічного дослідження поширеності анте- та післянатального дефіциту мікронутрієнтів у дітей було проведено анкетування 1052 жінок під час вагітності (середній термін — 36,1±1,2 тижня) та годування грудьми (середній вік — 26,2±2,2 року). Екскрецію йоду з сечею визначали у всіх вагітних, 46 матерів-годувальниць та 120 дітей віком від 1 до 6 місяців (середній вік — 2,9±0,8 міс.) шляхом «rad method» з подальшим розрахунком медіани [9,17]. Проведено аналіз медичної документації 948 дітей грудного віку (середній вік — 11,2±1,2 міс.). Визначення концентрації йоду в сечі проводили церій-арсенітовим методом в умовах лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України [14]. Обробку результатів проводили з використанням пакету програм Microsoft Excel 2007 та розрахунком параметричних і непараметричних критеріїв.

Результати дослідження та їх обговорення

Основним джерелом надходження йоду до організму є продукти харчування, тому, безумовно, раціональне харчування матерів під час вагітності та годування грудьми є запорукою адекватного забезпечення майбутньої дитини необхідними мікронутрієнтами, у т.ч. йодом. Проте, як показали попередні дослідження, раціон харчування населення не здатен забезпечити достатнє надходження йоду, особливо у групах ризику розвитку ЙДЗ [4]. Саме для запобігання йодному дефіциту препарати калію йодиду включені до переліку ліків, рекомендованих для превентивної профілактики та застосування під час вагітності.

Проведене опитування продемонструвало, що, незважаючи на призначення всім вагітним препаратів йоду у рекомендованих для цього періоду дозуваннях, лише кожна четверта вживала їх протягом всієї вагітності (25,6±1,3%), а під час прегравідарної підготовки отримували йодну профілактику лише 1,5±0,4%. Серед препара-

тів зазначалися як монопрепарати калію йодиду, так і вітамінно-мінеральні комплекси (ВМК), що містять якнайбільше 150 мкг йоду. Проте більше половини опитаних матерів (54,1±1,5%, 571/1052) зовсім не отримували індивідуальної йодної профілактики.

Під час гестації відбувається низка фізіологічних змін в організмі вагітної, одним з проявів яких є зростання ниркового кровообігу та гломерулярної фільтрації, що супроводжується додатковими втратами йоду з сечею. Саме тому у вагітних медіана йодурії є вдвічі більшою, ніж поза вагітністю. Проте, незважаючи на гестаційне збільшення екскреції йоду з сечею, медіана йодурії у обстежених жінок склала 78,2 мкг/л із діапазоном коливань від 17,0 до 510,7 мкг/л (25-й квартиль — 41,2 мкг/л, 75-й — 108,9 мкг/л), що свідчило про недостатнє споживання йоду. Лише у 14,2±1,1% (149/1052) вагітних концентрація йоду в сечі відповідала нормальному інтервалу (150–250 мкг/л).

Під час лактації також неможливо забезпечити позитивний йодний баланс лише за рахунок раціону харчування. Це пов'язане із втратою мікронутрієнту з грудним молоком, яка становить в середньому 75–200 мкг йоду на добу залежно від продукції грудного молока (0,6–1,1 л) [8,9]. У обстежених матерів-годувальниць медіана йодурії склала 91,2 мкг/л і також відображала недостатнє надходження цього мікронутрієнту до організму. Лише у 16,2±4,3% жінок (12/74) екскреція йоду була вищою за 100 мкг/л. Цей показник, як у вагітних, так і у матерів-годувальниць, не залежав від віку, паритету вагітності та пологів (p>0,05).

З метою групової йодної профілактики обстеженим матерям було рекомендовано вживати щоденно 250 мкг калію йодиду протягом всієї лактації. Однак лише третина (34,2±4,2 %, 41/120) з них вживали йодвімісні препарати.

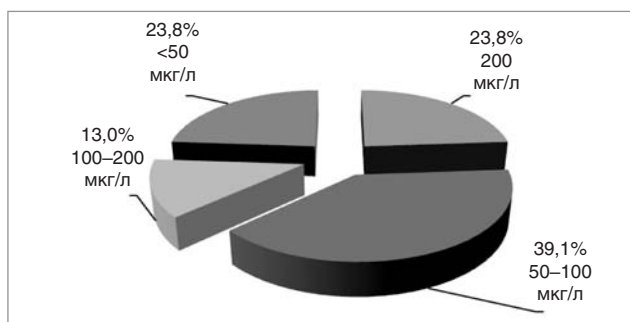


Рис. Медіана йодурії у дітей, які перебували на виключно грудному вигодовуванні

Таблиця 3

Концентрація йоду в сечі дітей грудного віку залежно від характеру вигодовування

Концентрація йоду в сечі	Група дітей			
	На грудному вигодовуванні (n=46)		На штучному вигодовуванні (n=77)	
Медіана, мкг/л	82,9		268,0	
Мінімальний показник, мкг/л	24,5		58,6	
Максимальний показник, мкг/л	445,5		481,3	
Перцентилі, мкг/л				
25	62,2		179,1	
50	82,9		268,0	
75	178,35		414,3	
Частота вмісту йоду в сечі	n	% (ДІ 95%)	n	% (ДІ 95%)
<50 мкг/л	11	23,9±6,3(13,0; 34,8)	0	0
<100 мкг/л	28	60,9±7,2*(49,5; 69,5)	4	5,2±2,5 (0,2; 6,2)
≥100 мкг/л	18	39,1±6,1*(25,2; 53,0)	73	94,8±2,5(90,0; 94,9)
≥200 мкг/л	10	21,7±3,8*(19,1;20,8)	50	64,9±5,4(55,6; 75,0)
≥300 мкг/л	4	8,7±4,1*(1,0;17,0)	33	42,8±5,6(31,0; 53,9)

Примітка: * – достовірність різниці з показником дітей, які отримували адаптовані молочні суміші (p<0,05).

Переважаю це були ВМК, що містили до 150 мкг калію йодиду. Хоча така йодна дотація вірогідно впливала на концентрацію йоду в сечі, проте показник все ж не досягав нормативного значення: медіана йодурії у матерів, які не вживали препаратів калію йодиду, склала 68,6 мкг/л проти 92,4 мкг/л у тих, які отримували йодовмісні ВМК (p<0,05).

У дітей, які перебувають на виключно природному вигодовуванні та ще не отримують вікових прикормів, грудне молоко є єдиним джерелом харчових мікронутрієнтів, у т.ч. вітамінів та мікроелементів. Враховуючи, що протягом першого року життя продовжується процес дозрівання головного мозку, формування асоціативних зв'язків та мієлінізації нервових волокон, забезпечення організму йодом у цей період повинно бути адекватним.

Показник медіани йодурії у обстежених немовлят, які отримували виключно грудне молоко, склав 82,9 мкг/л (25 квартиль – 62,2 мкг/л, 75 квартиль – 178,4 мкг/л) та висвітлив недостатнє надходження цього мікронутрієнту. Лише у 36,8±7,1% (17/46) малюків йодурія була вищою за 100 мкг/л (рис.). Показник екскреції йоду з сечею не залежав від статі дитини, її маси при народженні та шляху родорозршення (p>0,05).

На фоні вживання матерями йодовмісних ВМК концентрація йоду в сечі малюків була дещо вищою – 98,3 мкг/л проти 79,8 мкг/л, проте показник не досягав нормального значення.

Водночас медіана йодурії дітей, які вигодовувалися виключно дитячими молочними сумішами, збагаченими

йодом (40–100 мкг у 1 літрі готового продукту), та ще не отримували продуктів прикорму, склала 268,0 мкг/л (табл. 3).

Таким чином, за результатами дослідження в регіоні має місце недостатнє йодне забезпечення вагітних, матерів-годувальниць та дітей, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні, внаслідок відсутності систематичної індивідуальної йодної профілактики. Недостатнє йодне забезпечення дітей у перші роки життя загрожує адекватній реалізації генетичного потенціалу інтелектуального розвитку дітей.

Висновки

1. Показники медіани йодурії у обстежених вагітних, матерів-годувальниць та дітей, які перебувають на природному вигодовуванні, свідчать про недостатнє споживання мікронутрієнту у ці критичні періоди.

2. Вживання препаратів калію йодиду під час вагітності та лактації не відповідає рекомендованим для цього періоду дозуванням, про що свідчать низькі показники йодурії.

3. З метою запобігання негативному впливу йодного дефіциту на дозрівання центральної нервової системи та інтелектуальний розвиток дитини доцільно запроваджувати заходи індивідуальної йодної профілактики під час вагітності та годування груддю, створювати умови для підвищення інформованості населення з питань негативного впливу йододефіциту на стан здоров'я дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Фундаментальная и клиническая тиреодология / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
2. Взаємозв'язок між вмістом йоду в грудному молоці і йодною профілактикою у жінок південно-східного регіону України / Н. В. Тананакіна, В.І. Кравченко, Н.В. Корзун [та ін.] // Ендокринолог. — 2010. — Т. 15, № 1. — С. 44–51.
3. Маменко М. Є. Йододефіцитні захворювання у дітей на сході України / М. Є. Маменко // Совр. педиатрия. — 2008. — № 3. — С. 22–25.
4. Нераціональне харчування вагітної як передумова формування дефіцитних станів / Н. А. Белих, О. А. Валієв, М. М. Коваленко [та ін.] // Здоровье женщины. — 2011. — № 4. — С. 110–115.
5. Эрман М. В. Нефрология детского возраста в схемах и таблицах : [справ. рук-во] / М. В. Эрман. — СПб., 1997. — 399 с.
6. Angela M. Leung Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation / Angela M. Leung, Elizabeth N. Pearce, Lewis E. Braverman // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. — 2011. — Vol. 40(4). — P. 765–777.
7. Breast-milk iodine concentration declines over the first 6 mo postpartum in iodine-deficient women / Hannah M. Mulrine, Sheila A. Skeaff, Elaine L. Ferguson [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2010. — Vol. 92. — P. 849–856.
8. Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition / F. Delange // Public Health Nutrition. — 2007. — Vol. 10 (12A). — P. 1571–1580.
9. Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period / Delange F. // Int. J. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 2. — P. 1–12.
10. Dorey C. M. Reference values for spot urinary iodine concentrations in iodine-sufficient newborns using a new pad collection method / C. M. Dorey, M. B. Zimmermann // Thyroid. — 2008. — Vol. 18 (3). — P. 347–352.
11. Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy / D. Glinoe // Public Health Nutrition. — 2007. — Vol. 10(12A). — P. 1542–1546.

12. Institute of Medicine, Academy of Sciences Dietary reference intakes for vitamin A, Vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon and zinc. — Washington, DC : National Academy Press, 2001. — P. 800.
13. Iodine supplementation for pregnancy and lactation - United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association / D. V. Becker, L.E. Braverman, F. Delange [et al.] // Thyroid. — 2006. — Vol. 16 (10). — P. 949—951.
14. Methods for measuring iodine in urine / J. T. Dunn, H. E. Grutchfield, R. Cutekunsn [et al.] // International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. — 1993. — P. 18— 27.
15. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusion and recommendations of the technical Consultations / M. Anderson, B. de Benoist, F. Delange, J. Zupan // Publ. Health Nutr. — 2007. — Vol. 10, № 12a. — P. 1606—1611.
16. Sandell E. B. Microdetermination of iodine by a catalytic method / E. B. Sandell, I. M. Kolthoff // Microchemica Acta 1. — 1993. Netherlands. — P. 9—25.
17. WHO, UNICEF, USAID, AED, UCDAVIS, IFPRI. Indicators for assessing infant and young child feeding practices. Part I: Definitions. — Geneva : WHO, 2008. — P. 3—4.
18. WHO. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programmer managers. — 3rd ed. — Geneva, 2007. — P. 1—98.
19. Zimmermann M. B. Iodine deficiency / M. B. Zimmermann // Endocrine Reviews. — 2009. — Vol. 30. — P. 376—408.
20. Zimmermann M. B. Iodine-deficiency disorders / M. B. Zimmermann, P. L. Jooste, C. S. Pandav // Lancet. — 2008. — Vol. 372 (9645). — P. 1251—1262.
21. Zimmermann M. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations / M. Zimmermann, F. Delange // Eur. J. Clin. Nutr. — 2004. Vol. 58 (7). — P. 979—84.

ЙОДНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ, КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА НА ВОСТОКЕ УКРАИНЫ

Н.А. Бельх, М.Е. Маменко, А.А. Шлеенкова, Л.И. Корниенко

Резюме. В статье приведены результаты исследования состояния йодного обеспечения беременных, кормящих матерей и детей первого года жизни в зависимости от характера вскармливания. Продемонстрировано, что в обследованных популяционных группах имеет место низкая медиана йодурии как результат недостаточного поступления йода с продуктами питания и отсутствие адекватной йодной профилактики во время беременности и лактации, в то время как у детей, получающих адаптированные молочные смеси, обогащенные йодом, медиана йодурии соответствовала нормальным значениям. Сделан вывод о необходимости применения индивидуальной йодной профилактики в группах повышенного риска (дети, беременные женщины, кормящие матери).

Ключевые слова: йодный дефицит; йодурия; дети; индивидуальная йодная профилактика.

IODINE STATUS IN PREGNANT, LACTATING MOTHERS AND INFANTS AT THE EAST OF UKRAINE

N.A. Belykh, M.Ye. Mamenko, A.A. Shleenkova, L.I. Kornienko

Summary. The article deals with the data of evaluation of iodine status in pregnant, lactating mothers and breastfed infants and formula-fed infants. It was demonstrated that the pregnant, lactating mothers and breastfed infants have the low median urinary iodine. The formula-fed infants have normal urinary iodine concentration. The conclusion on the necessity of the iodine supplementation in risk groups (pregnant, breastfed infants and lactation women) was made.

Key words: iodine deficiency, urinary iodine concentration, children, iodine supplementation.

ПРОБИОТИКИ: РОЗДУМИ З ПОЗИЦІЇ ЇХ ЯКОСТІ, ЕФЕКТИВНОСТІ, АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ Й БЕЗПЕКИ

В.С. Копча

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Резюме. Проаналізовано позитивні й негативні властивості багатьох пробіотиків, враховуючи механізм їхньої дії та антибіотикорезистентність. Значна частина препаратів, що містять представників індигенної флори кишечнику людини, не тільки малоефективна, але й суперечить вимогам лікарської безпеки. Тому з-поміж аналізованих терапевтичних середників вигідно вирізняються біоентеросептики, штами мікроорганізмів яких володіють природною поліантибіотикорезистентністю. Класичним представником таких пробіотиків є ентерол-250, що містить дріжджові гриби *Saccharomyces boulardii*.

Ключові слова: пробіотики, безпека використання, антибіотикорезистентність, біоентеросептики.

У кишечнику людини перебуває понад 500 видів мікробів, загальна кількість яких досягає 10^{14} , що на порядок вище загальної чисельності клітинного складу людського організму [32,38]. Наявні відомості про мікробну флору кишечнику дають підстави вважати її системою, порівнянною за значущістю з іншими системами організму. Підтвердженням є наступні відомості лише про деякі найважливіші фізіологічні функції кишкової мікрофлори:

1. Морфокінетична (трофічна): продукти метаболізму мікробів служать джерелом живлення епітеліоцитів і стимулюють моторику кишечнику.

2. Захисна: забезпечення резистентності колонізації, формування біоплівки, що запобігає адгезії чужорідних мікробів, продукція лізоциму, органічних і вільних жовчних кислот, конкуренція за рецептори і харчові субстрати, збільшення швидкості оновлення клітин тощо.

3. Травна: участь у метаболізмі клітковини і незасвоєних нутрієнтів.

4. Синтетична: синтез холестерину, вітамінів та інших біологічно активних речовин.

5. Імуногенна: стимуляція синтезу імуноглобулінів та імунокомпетентних клітин.

6. Участь у патогенезі низки патологічних станів і захворювань (канцерогенез, ожиріння, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, алергія, артрити, оксалатурія і сечокам'яна хвороба, хвороба Альцгеймера тощо) [38].

Однак структура захворюваності й сучасні лікувальні стандарти спонукають клініцистів різних спеціальностей широко використовувати антибактерійні засоби, які пригнічують ріст не тільки патогенних мікроорганізмів, але й нормальної мікрофлори кишечнику. У результаті цього розмножуються сапрофітні мікроби з високою стійкістю до лікарських препаратів, набуваючи патогенних властивостей.

Протягом багатьох десятиріч основну увагу дослідників привертало патогенні мікроорганізми, що відіграють важливу роль в етіології різних захворювань. Інтенсивні клінічні дослідження корисних мікроорганізмів (пробіотиків) почалися лише в 1990-ті рр., хоча самій ідеї використання непатогенних бактерій в терапевтичних цілях вже близько 100 років, а перші комерційні препарати пробіотиків з'явилися ще в середині минулого століття.

Останніми роками пробіотики викликають не менший, якщо не більший, інтерес, ніж патогенні бактерії. Це пов'язано, з одного боку, із сучасним станом антибіотикорезистентності, що обумовлює пошук альтернативних антибіотикам більш фізіологічних і безпечних засобів для профілактики і лікування інфекцій, з другого — розробкою нових біотехнологій, що дозволяють створювати активні та безпечні бактерійні препарати.

Нині пробіотикам відводять важливе місце не тільки в контролі мікробної резистентності [23], але й як стратегічним засобом альтернативної медицини, спрямованою на підтримку та відновлення здоров'я людини [10].

Використання пробіотиків може:

- впливати на протиінфекційні захисні механізми;
- забезпечувати імуномодулювальну дію;
- поліпшувати бар'єрні функції;
- нормалізувати метаболічні процеси;
- змінювати моторику і функціональний стан кишечнику.

Ретельне вивчення в експериментальних і клінічних умовах демонструвало певні ефекти пробіотиків, але ефективність і відтворюваність лікувальної дії з використанням багатьох пробіотиків підтверджені ще недостатньо.

Так, з метою профілактики побічних явищ з боку травного каналу, спричинених антибіотикотерапією, пацієнтам досить часто призначають бактерійні пробіотики. Зараз поширена думка про те, що при прийомі всередину великих кількостей мікроорганізмів, наприклад *Lactobacillus* або *Bifidobacterium*, чи бактерійних спор (мікроорганізмів виду *Bacillus*) мікрофлора кишечнику, порушена під дією антибіотиків, може відновитися [26].

Існують мультипробіотики, які містять від 14 до 25 штамів «фізіологічно цінних» мікроорганізмів з різною біологічною активністю [6]. На нашу думку, важко передбачити, як поведе себе у конкретних умовах макроорганізму комбінація з такої великої кількості мікробів. Тому, мабуть, складно гарантувати керованість, передбачуваність і безпеку поєднання 14-25 штамів, передусім у дітей. На доцільність такої перестороги вказують й інші дослідники [5,8].

Однак, як показали результати численних експериментальних і клінічних спостережень, спричинити трива-

лі якісні й кількісні зміни мікрофлори кишечника дорослої імункомпетентної людини важко. Навіть використання пробіотиків зазвичай не призводить до стійкої зміни того чи іншого мікробіологічного показника. В експериментах введення бактерій вело до зміни складу мікрофлори на короткий час, але первинний склад незабаром відновлювався. Легше піддається зміні мікрофлора у дітей на етапі неонатальної колонізації, в яких склад мікрофлори простіший, ніж у дорослих.

Недостатня ефективність багатьох пробіотиків зумовлена інактивацією діючої субстанції препарату під впливом кислотного (у шлунку), жовчного (в дванадцятипалій кишці) і ферментативного бар'єру (усі відділи тонкої кишки). Але і після досягнення пробіотичним мікроорганізмом товстої кишки колонізація відбувається не завжди. У товстій кишці пробіотичну культуру можуть «недружно» зустріти, по-перше, опортуністична мікробіота, по-друге, резидентна нормобіота пацієнта, по-третє, його місцева імунна система. Антагонізм між нормобіотою та опортуністичною мікрофлорою, як відомо, формується внаслідок виділення антимікробних пептидів, конкуренції за джерела живлення і місця адгезії в товстій кишці.

На цих же механізмах, мабуть, заснований ефект біонесумісності резидентної і пробіотичної мікробіоти. Згідно з даними дослідників [4], з 24 штамів резидентних лактобацил тільки 6 виявилися біосумісними з пробіотичним штамом *L. acidophilus* 317/402 і ще 9 — з *L. plantarum* 8PA3. Не виявлено жодного резидентного штаму, одночасно біосумісного як з *L. acidophilus* 317/402, так і з *L. plantarum* 8PA3. Біонесумісність пробіотичних і резидентних лактобацил проявлялася розвитком реакції двох типів: «резидентний штам проти пробіотика» і «пробіотик проти резидентного штаму» [4].

Як подолати зазначені перешкоди? При надмірному рості опортуністичної мікробіоти для досягнення клінічного ефекту пробіотичного препарату необхідна попередня або одночасна селективна деконтамінація кишечника. З цією метою традиційно використовують біологічні або синтетичні ентеросептики.

Проблема використання пробіотиків залежить як від їх клінічної ефективності, так і безпеки. Багато виробників пробіотичних продуктів декларують їх антибіотикорезистентність, закликаючи тим самим призначати пробіотик як частину «сервіс-терапії» при проведенні антибактерійної терапії. У той же час антибіотикорезистентність пробіотичного штаму може суперечити вимогам лікарської безпеки. Необхідно пам'ятати, що у деяких пацієнтів пробіотичний штам іноді стає патогенним збудником. Були випадки, коли пробіотичні лактобацили викликали бактеріємію у хворих з виразними імунodefіцитними станами. Цим пацієнтам була необхідна антибіотикотерапія (імпієнемом, піперацилін-тазобактамом, еритроміцином або кліндамицином), проте смертність при сепсисі, спричиненому лактобацилами, досягала 39% [36].

Зауважимо, що у пацієнтів з лактазною недостатністю та алергією до молока можливі небажані явища як відповідь на недостатньо добре «очищений» від компонентів виробничого середовища пробіотик.

Одним з віддалених наслідків терапії, якому донедавна приділяли мало уваги, є розповсюдження генів антибіотикорезистентності серед патогенних мікроорганізмів.

Значна частина пробіотиків чутлива до більшості антибіотиків. Дані літератури [2,14] свідчать про те, що *Lactobacilli*, *Enterococci*, *Vacillus cereus* і *Bifidobacteria* не є резистентними до таких широкого застосовуваних антибіотиків, як амоксицилін, доксицилін, фторхінолони і цефалоспорини. Це суттєвий недолік бактерійних препа-

ратів, що дуже обмежує їх використання, адже їх поєднання з антибіотикотерапією або застосування безпосередньо після неї неминуче супроводжується інактивацією штамів таких пробіотиків. Тому було запропоновано використовувати антибіотикорезистентні штами мікроорганізмів. Полірезистентні пробіотики можуть застосовуватися одночасно з антибіотиками для профілактики виникнення побічних явищ з боку травного каналу, спричинених пероральними антибіотиками.

Проте такий підхід має ряд недоліків. Передусім у такому випадку існує ризик плазмідної передачі патогенним резистентності до антибіотиків [21]. Було продемонстроване перенесення плазмід із *Lactobacillus reuteri* на *Enterococcus faecium*, а також з *E. faecium* на *E. faecalis* у процесі приготування м'ясомолочної продукції [22]. Інфікування *E. faecium* становить серйозну небезпеку тому, що у багатьох штамів цієї бактерії є плазмиди, які кодують резистентність до різноманітних антибіотиків, включаючи ванкомицину [21]. Ці знахідки насторожують і вимагають контролю за культурами стартерів молочнокислих бактерій, використовуваних для виробництва продуктів харчування, на відсутність мобільних генетичних елементів, які включають гени антибіотикорезистентності.

Через небезпеку існування резистентності ентерококів до ванкомицину, що може передаватися іншим мультирезистентним бактеріям, використання цього антибіотика рекомендується обмежити [16,28,41]. У Бельгії в 1994 р. був скандально вилучений з продажу пробіотик, до складу якого входив ентерокок (*Enterococcus faecium* SF 68).

Зазначена «штучна» або набута резистентність може виникати в результаті дії двох різних механізмів: мутацій у конституціональних генах (генах «домашнього господарства» — housekeeping genes; у цьому випадку передача гена резистентності теоретично відбуватися не може); а також набуття екзогенних детермінант резистентності від інших мікроорганізмів шляхом згаданого вже горизонтального перенесення плазмід антибіотикорезистентності [19,20]. У такому випадку можлива подальша передача гена резистентності від пробіотика до мікроорганізмів, патогенних для людини як безпосередньо, так і опосередковано через коменсальну мікрофлору. Таке явище отримало назву генетичного забруднення детермінантами резистентності [11].

Так, недавно при вивченні 187 культур, виділених з різних йогуртів, що виробляються у 8 країнах Європейського Союзу, була знайдена стійкість до канаміцину у 79% ізолятів, до ванкроміцину — у 65%, до тетрацикліну — у 26%, пеніциліну — у 23%, еритроміцину — у 16% і хлорамфеніколу — в 11%. При цьому велика частина культур (68,4%) характеризувалася множинною медикаментозною стійкістю [39].

У природних умовах існує три рівні розповсюдження генів антибіотикорезистентності: бактерійна епідемія, при якій резистентністю володіє початковий штам; плазмідна епідемія, якщо гени резистентності розташовані в кон'югативних плазмідах; генна епідемія, коли гени є частиною мобільного (рухомого) генетичного елемента. В останньому випадку, оскільки цей елемент може вбудовуватися в хромосому хазяїна або кон'югативну плазмиду, генетична інформація може успадковуватися як вертикально, так і горизонтально. У природі ці три рівні розповсюдження генів резистентності можуть навіть поєднуватися один з одним.

Вважають, що можливість розповсюдження генів резистентності достатньо висока тільки у разі перенесення мобільного генетичного елемента (плазмиди чи транспозона) і майже відсутня, якщо ген резистентності є хро-

мосомним. Однак деякі хромосомні гени усе ж успішно переносяться *in vivo* [18,40].

Серйозних доказів авірулентності вимагають штами ентерококів та ешерихій, серед яких трапляються патогенні варіанти. Авірулентність пробіотичного штаму *E. coli* M-17, використовуваного в колишньому СРСР з середини 50-х років ХХ століття у складі препарату «Колібактерин», показана тільки на основі фенотипових властивостей та нешкідливості на лабораторних тваринах і добровольцях. Штам *Enterococcus faecium* SF68 був виділений і запатентований S.A. Giuliani (Patent № 1.112.479). На основі цього штаму були створені препарати «Bioflorin» і «Iodoforin» (аналог «Біфіформу»), широко використовували в Західній Європі. Штам *Enterococcus faecium* SF68 входить до складу полікомпонентних пробіотиків «Біфіформ» і «Лінекс».

На жаль, попри велику популярність згаданого «Лінексу», більшість молочнокислих бактерій, які входять до його складу, при блиструванні (вакуумному упаковуванні препарату в капсули) гине. А та частина бактерій, яким вдалося пережити блистрування, стає досить пасивною, щоб встигнути забезпечити позитивну дію на імунну систему людини [7].

Слід застерегти читачів від сприйняття представників нормальної мікрофлори як абсолютно безпечних, нешкідливих для людини мікроорганізмів. На сьогодні описано багато випадків [12,13,24,25], коли представники нормальної мікрофлори спричиняли розвиток у людини тих чи інших патологічних станів, а саме представники нормальної мікрофлори є причиною розвитку синдрому надмірного росту бактерій, вони здатні спричинити сепсис, продукти їхнього метаболізму, які всмоктуються у кров, є токсичними для організму і тому погіршують перебіг фульмінантного гепатиту.

Нормальною мікрофлора може бути тільки тоді, коли вона не лише відповідає нормі за якісним і кількісним складом, але й перебуває у відведених їй природою місцях людського організму, за умови нормального функціонування імунної системи.

Що ж нині викликає турботу дослідників щодо «патогенізації» ентерококів і кишкових паличок? Це — наявність недавно виявлених у ряду збудників бактерійних інфекцій вже згаданих геномних «островів» патогенності. Доведено, що інтеграція, стабілізація та експресія генів вірулентності, які входять до складу островів патогенності, лежать в основі формування нових властивостей, у тому числі вірулентних, у споріднених непатогенних видів бактерій різних таксономічних груп [3].

Поряд з набутою існує ще й принципово інший тип бактерійної антибіотикорезистентності — істинна (природна або первинна) [17]. Істинна резистентність притаманна всім штамам конкретного роду або виду; вона обмежує спектр бактерійної активності певного антибіотика. Ця резистентність є хромосомно-опосередкованою і за жодних обставин не передається іншим бактеріям. Наприклад, значна частина грибів, передусім дріжджових, володіє природною поліантибіотикорезистентністю.

Таким чином, пошук мікроорганізмів, які можна використовувати як пробіотики, є тривалим і складним процесом. Склад пробіотика передусім повинен бути безпечним. Мікроорганізм не може бути патогенним, і особливу увагу треба звертати на можливість розвитку інфекції в імунодефіцитних осіб. Дуже небажано, щоб культура, яка входить до складу пробіотика, містила плазмиди антибіотикорезистентності, оскільки гени, відповідальні за цю особливість, можуть бути передані патогенним мікробам в організмі пацієнта. Водночас мікроорганізми мають бути

стійкими до дії антибіотиків, кислоти і жовчі, щоб досягти передбачуваної зони колонізації.

Наш досвід використання пробіотиків дає змогу стверджувати, що зазначеним вимогам практично повною мірою відповідають так звані біоентеросептики, мікроорганізми яких не належать до індигенної кишкової флори та елімінуються з кишечника самостійно. Серед таких препаратів в Україні зареєстровані дріжджові гриби *Saccharomyces boulardii* (препарат «Ентерол®-250») та сапрофітні спороутворювальні анаероби («Субалін», «Ентерожерміна»). Щоправда, окремі дослідники вважають, що пробіотична активність сапрофітних спороутворювальних анаеробів точно не встановлена [1].

До того ж серед великої кількості бактерійних препаратів, у т.ч. й біоентеросептиків, тільки два пробіотики успішно пройшли багатоцентрові, рандомізовані, плацебоконтрольовані випробування, а отже, є брендами. Це згаданий вже Ентерол®-250, до складу якого входять *Saccharomyces boulardii* виробництва Biocodex (Франція) і *Lactobacillus rhamnosus* GG [29]. Їх ефективність підтверджена ВООЗ, Європейським співтовариством педіатрів і гастроентерологів (ESPGHAN), незалежним центром національних керівництв охороною здоров'я (NICE), міжнародним об'єднанням кращих досягнень в медицині (MERC MANUAL). Та найпопулярнішим у світі на сьогодні є саме *S. boulardii* від Biocodex (ентерол-250). Це — єдиний пробіотик у світі з генетичною антибіотикорезистентністю, доведеною антидіарейною ефективністю, який протягом багатьох років з успіхом використовується у 102 країнах.

Слід зазначити, що генериків ентеролу-250 немає тому, що:

- при вивченні геному виявлена різниця в будові ДНК штаму *S. boulardii* from Biocodex порівняно з іншими *S. boulardii* та *S. cerevisiae*;
- штам *S. boulardii* from Biocodex зареєстрований в Інституті Пастера — I-745 і недоступний для інших компаній;
- в усіх клінічних дослідженнях використовувався тільки штам I-745 *S. boulardii* from Biocodex;
- оригінальний запатентований процес ліофілізації вимагає ультрасучасного та унікального обладнання;
- високоякісне виробництво гарантує чистоту штаму у лікарській формі.

Передусім важливою позитивною ознакою цього пробіотика є те, що використання ентеролу-250 можливе паралельно з антибактерійною терапією. Генетична відмінність дріжджів запобігає можливості переходу плазмід з фактором антибіотикорезистентності до збудників гострих кишкових інфекцій [2,14]. Крім того, вони мають значний антагоністичний вплив на патогенну та умовно-патогенну флору, що ґрунтується на природних властивостях грибів [9,15,34]. Попавши в травний канал, сахароміцети починають посилено розмножуватися, оскільки температура 37 °C є оптимальною для їхнього росту. Кислота шлунку не діє на *S. boulardii*, вони не перетравлюються і при щоденному прийманні зберігають життєздатність в усіх відділах травної системи [35]. *S. boulardii* не проникають у системний кровообіг та мезентеріальні лімфатичні вузли. До того ж дріжджові гриби не колонізують кишечник, і останній звільняється від них через 3–5 днів після припинення лікування [31,35].

Препарат підвищує місцевий імунний захист у результаті активування продукції IgA та інших імуноглобулінів. Антисекреторний ефект за рахунок специфічного впливу на зв'язування бактерійних токсинів у рецепторах кишечника забезпечує антитоксичну дію ентеролу, особливо

щодо токсинів *Clostridium difficile*, а також ентеротоксинів [33]. Механізм антитоксичної дії *Saccharomyces boulardii* може бути пов'язаний з виробленням протеаз, здатних розщеплювати ентеротоксини, синтезом протеїнів, що діють на мембранні рецептори, адгезією до ентероцитів, зниженням утворення цАМФ із наступним зменшенням секреції води. Препарат підвищує активність дисахаридаз тонкої кишки (лактази, мальтази), має трофічний вплив на слизову оболонку кишечника за рахунок поліамінів сперміну та спермідину [15]. Показаннями до призначення ентеролу-250 є рецидивні захворювання, спричинені антибіотиками (ентерол знижує ризик розвитку антибіотикоасоційованої діареї в 2,5–4 рази) [1,27], а також усі гострі інфекційні діареї. Лікування *S. boulardii* дає добрі результати навіть у хворих на СНІД, які добре переносять ці дріжджі [2].

S. boulardii, очевидно, є відносно безпечними: протягом 18 років на фоні мільйонів призначених курсів лікування було відзначено тільки 7 добре задокументованих побічних ефектів [30]. Для порівняння: ризик фунгемії при використанні *S. boulardii* становить 1 на 5,6 млн, а лактобацил — 1 на 1 млн [37].

Наш час називають «епохою пробіотиків». І дійсно, бурхливий розвиток досліджень з розробки нових біопрепаратів і подальшого вивчення механізму їх лікувально-профілактичної дії дає підстави стверджувати, що тепер пробіотики значною мірою потіснять на ринку традиційні та небезпечні для організму препарати, насамперед ті з них, які застосовуються з профілактичною метою. Разом з цим, на нашу думку, значна частина пробіотиків потребує суттєвого удосконалення, передусім з огляду на безпеку їх використання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева И. В. Доказательное обоснование применения пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ / И. В. Андреева // Мед. совет. — 2007. — № 3. — С. 32–36.
2. Андрейчин М. А. Шигельоз / М. А. Андрейчин, В. М. Козько, В. С. Копча. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. — 362 с.
3. Бондаренко В. М. «Острова» патогенности бактерий / В. М. Бондаренко // Журн. микробиол. — 2001. — № 4. — С. 67–74.
4. Глушанова Н. А. Биосовместимость пробиотических и резидентных лактобацилл / Н. А. Глушанова, А. И. Блинов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2005. — № 1–2. — С. 31.
5. Мифы о здоровье для уважаемых товарищей взрослых [Электронный ресурс] — Режим доступа : <http://www.u-mama.ru/read/article.php?id=3448>. — Название с экрана.
6. Мультипробиотики XXI столетия [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.od-prolisok.com/specialists>. — Название с экрана.
7. Популярны́е лекарства, наносящие вред // vnnews. — 15.11.2010. [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://vnnews.info/62855-ropulyagnye-lekarstva-nanosyaschie-vred.html>. — Название с экрана.
8. Справочник потребителя: журнал без рекламы [Электронный ресурс]. — <http://www.test.org.ua>. — Название с экрана.
9. Чернишова Л. І., Самарін Д. В., Кухаренко В. С. Місце пробіотиків у лікуванні діарей // Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України [«Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб»], (Львів, 18–19 трав. 2000 р.). — Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. — С. 147–149.
10. Шендеров Б. А. Современное состояние и перспективы развития концепции «Пробиотики, пребиотики и синбиотики» / Б. А. Шендеров [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.dis-bak.ru/php/content.php?id=725>. — Заглавие с экрана.
11. Aarestrup F. Antimicrobial Resistance in Bacteria Animal Origin / F. Aarestrup, H. K. Wegener. — Washington DC: American Society for Microbiology, 2006. — P. 1–18.
12. Antony S. J. Lactobacillemia: an emerging cause of infection in both the immunocompromised and the immunocompetent host / S. J. Antony // J. Natl. Med. Assoc. — 2000. — Vol. 92. — P. 83–86.
13. Antony S. J. Lactobacillus bacteremia: description of the clinical course in adult patients without endocarditis / S. J. Antony, C. W. Stratton, J. S. Dummer // Clinical Infection Disease. — 1996. — Vol. 23. — P. 773–778.
14. Bergogne-Berezin E. Impact ecologique de l'antibiotherapie / E. Bergogne-Berezin // Place des microorganismes de substitution dans le controle des diarrhees et colites associees aux antibiotiques. — 1995. — Vol. 24. — P. 145–156.
15. Buts J. P. Les diarrhees aiguës infectieuses de l'enfant / J. P. Buts // Le pediatre. — 1995. — Vol. 31. — P. 1–7.
16. Centers for Disease Control. CDC issues recommendation for preventing spread of vancomycin resistance // Am. J. Health. Pharm. — 1995. — Vol. 52. — P. 1272–1274.
17. Courvalin P. Minimizing potential resistance: Molecular view / P. Courvalin, P. Trieu-Cuot // Clin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 33. — P. 138–146.
18. Courvalin P. Unite des Agents Antibacteriens / P. Courvalin // Digestive and Liver Disease. — 2006. — Vol. 38, Suppl. 2. — P. 2615.
19. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci / P. Courvalin // Clin. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 25–34.
20. Danielsen M. Susceptibility Lactobacillus spp. To antimicrobial agents / M. Danielsen, A. Wind // Int. J. Food Microbiol. — 2003. — Vol. 82. — P. 1–11.
21. Elmer G. W. Biotherapeutic agents and infection diseases / G. W. Elmer, L. W. McFarland, C. M. Surawicz. — New York : Human Press, 1999. — 316 p.
22. Gevers D. In vitro conjugal transfer tetracycline resistance from Lactobacillus isolates to other Gram-positive bacteria / D. Gevers, G. Huys, J. Swings // FEMS Microbiol. Lett. — 2003. — Vol. 225, № 1. — P. 125–130.
23. Harbarth S. Antimicrobial Resistance Determinants and Future Control / S. Harbarth, M. H. Samore // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 11, № 6. — P. 794–801.
24. Lactobacillemia in three patients with AIDS / Horwitch C. A., Furseth H. A., Larson A. M. [et al.] // Clinical Infection Disease. — 1995. — Vol. 21. — P. 1460–1462.
25. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy / Land M. H., Rouster-Stevens K., Woods C. R. [et al.] // Pediatrics. — 2005. — Vol. 115, № 1. — P. 178–181.
26. Mazza P. Use Bacillus subtilis as an antidiarrhoeal microorganism / P. Mazza // Bull. Clin. Farm. — 1994. — Vol. 133. — P. 3–18.
27. McFarland L. V. Meta-analysis probiotics for prevention antibiotic associated diarrhea and treatment Clostridium difficile disease / L. V. McFarland // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, № 4. — P. 812–822.
28. Murray B. E. Editorial response: What can we do about vancomycin-resistant enterococci? / B. E. Murray // Clin. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 20. — P. 1134–1136.
29. Orange Book [Electronic resource]. — Assess mode : <http://www.fda.gov/cder/ob/>. — Title of the screen.
30. Pletinck I. Fungemia with Saccharomyces boulardii in a 1-year-old girl with protracted diarrhoea / I. Pletinck, J. Legein, Y. Vandeplass // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutrition. — 1995. — Vol. 21. — P. 113–115.
31. Prevention of β -lactam-associated diarrhoea by Saccharomyces boulardii compared with placebo / McFarland L. V., Surawicz C. M., Greenberg R. N. [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 90. — P. 439–448.
32. Probiotics: from myth to reality. Demonstration functionality in animal models disease and in human clinical trials / Dunne C., Murphy L., Flynn S. [et al.] // Ibid. — 1999. — Vol. 76, № 1–4. — P. 279–292.

33. Protective effect of *Saccharomyces boulardii* against the cholera toxin in rats / Dias R. S., Bambirra E. A., Silva M. E., Nicoli J. R. // *Braz. J. of Med. and Biol. Research.* — 1996. — Vol. 28. — P. 323—325.
34. Rodrigues A. C. P. Effect of *Saccharomyces boulardii* against experimental oral infection with *Salmonella typhimurium* and *Shigella flexneri* in conventional and gnotobiotic mice / A. C. P. Rodrigues, R. M. Nardi, E. A. Bambirra // *J. Appl. Bacteriol.* — 1996. — Vol. 81, № 3. — P. 251—256.
35. Roffe C. Biotherapy for antibiotic-associated and other diarrheas / C. Roffe // *J. Infect.* — 1996. — Vol. 32. — P. 1—10.
36. Salminen M. K. Biotherapeutic lactobacillus are the cause of bacteraemia in immunodeficiency patients / M. K. Salminen // *Clin. Inf. Dis.* — 2006. — Vol. 42. — P. 35—44.
37. Szajewska H. *Helicobacter pylori* infection & *Saccharomyces boulardii*: What the evidence says? / H. Szajewska // *The places of probiotics in the management of H. pylori infection: UEGW 2012 Amsterdam (october, 22nd 2012).* — P. 18—20.
38. Tannock G. W. Analysis intestinal microflora: A renaissance / G. W. Tannock // *Antonie van Leeuwenhoek.* — 1999. — Vol. 76, № 1—4. — P. 265—278.
39. Temmreman R. Identification and antibiotic susceptibility bacterial isolates from probiotic products / R. Temmreman // *Int. J. Food Microbiol.* — 2003. — Vol. 81, № 1. — P. 1—10.
40. Transfer vancomycin resistance transposon Tn1549 from *Clostridium symbiosum* to *Enterococcus* spp. in gut gnotobiotic mice / Launay A., Ballard S. A., Johnson P. D. R. [et al.] // *Antimicrob. Agents. Chemother.* — 2006. — Vol. 50. — P. 1054—1062.
41. Treatment of *Clostridium difficile* colitis: Summary of a round table held in Brussels on March, 3th, 1994 / Delmee M., Melin P., Peetermans W. [et al.] // *Acta Clin. Belg.* — 1995. — Vol. 50. — P. 114—116.

ПРОБИОТИКИ: РАЗМЫШЛЕНИЯ С ПОЗИЦИИ ИХ КАЧЕСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТИ, АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

В.С. Копча

Резюме. Проанализированы позитивные и негативные свойства многих пробиотиков, учитывая механизм их действия и антибиотикорезистентность. Значительная часть препаратов, содержащих представителей индигенной флоры кишечника человека, не только малоэффективна, но и противоречит требованиям врачебной безопасности. Поэтому среди анализируемых терапевтических препаратов выгодно выделяются биоэнтросептики, штаммы микроорганизмов которых владеют естественной полиантибиотикорезистентностью. Классическим представителем таких пробиотиков является энтерол-250, содержащий дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii*.

Ключевые слова: пробиотики, безопасность использования, антибиотикорезистентность, биоэнтросептики.

PROBIOTICS: REFLECTIONS FROM POSITION OF THEIR QUALITY, EFFICIENCY, ANTIBIOTIC-RESISTANT AND SAFETY

V.S. Koptcha

Summary. Positive and negative properties are analysed many probiotics taking into account the mechanism of their action and antibiotic-resistant. In this connection considerable part of preparations which contain the representatives of indigen flora the intestine of man, not only ineffective but also conflicts with the requirements of medical safety. Therefore between analysable therapeutic preparations bioenteroseptics exude advantageously, the cultures of microorganisms of which own natural multi-antibiotic-resistant. By the classic representative of such probiotics is enterol-250, that contains the yeast mushrooms of *Saccharomyces boulardii*.

Key words: probiotics, safety of the use, antibiotic-resistant, bioenteroseptics.

НОВОСТИ

В отделении интенсивной терапии матери лучше быть отдельно от ребенка

Разделение пар мать — ребенок в отделении интенсивной терапии понижает риск смертности и матерей, и детей, выяснили ученые из университета Торонто (Канада). Исследование было опубликовано журналом Канадской медицинской ассоциации.

В ходе исследования ученые выясняли взаимосвязь смертности при разделении пар мать — дитя, госпитализированных в отделении интенсивной терапии. На базе больницы Св. Михаила в Торонто были изучены медицинские карты более чем 1 млн. 23 тыс. новорожденных — всех, кто родился в период с 1 апреля 2002 по

31 марта 2010. Исследователи включили данные наблюдений за матерями и детьми, которые лежали совместно в реанимации и которые были разделены.

Краткосрочная младенческая смертность (<28 дней после рождения) была выше в совместной группе — 18,1 на 1000 родившихся живыми; чем в разделенной группе — 7,6 на 1000. Краткосрочная материнская смертность (<42 дней после родов) также была выше в совместной группе — 15,6 на 1000, с поправкой на возраст, чем в раздельной группе — 6,7 на 1000, с поправкой на возраст.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА МАНИФЕСТАЦИИ ВУИ У ДЕТЕЙ

Е.И. Абилова

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

Резюме. Под наблюдением находилось 98 детей, относящихся к группе риска по реализации внутриутробного инфицирования. Контролем служили 20 практически здоровых детей (не входящих в группу риска по реализации внутриутробного инфицирования). У матерей, дети которых составили группы наблюдения, изучались: акушерско-гинекологический анамнез, течение настоящей беременности и родов, морфологические особенности плацент. В результате проведенных исследований у матерей инфицированных герпесвирусами детей были выявлены: неблагоприятное течение беременности (угроза прерывания (68%), анемия (51%), воспалительные заболевания женских половых органов (56%) и др.); нарушения в родах (раннее излитие околоплодных вод (30,5%), слабость родовой деятельности (37,3%) и др.); морфологические изменения в плаценте, характерные для инфекционно-воспалительного поражения плацент (виллузит (65%), интервиллузит (55%), децидуит (70%), плацентарная недостаточность (70%) и др.).

Ключевые слова: дети, внутриутробное инфицирование, герпесвирусы, диагностика, морфологическое исследование плаценты.

Введение

По данным ВОЗ, связанная с герпесвирусами (ГВ) патология как причина смерти в структуре инфекционных заболеваний занимает 2-е место после гриппа (более 15%) [3,7,13]. Именно герпесвирусные инфекции (ГВИ) вызывают до 80% внутриутробных поражений плода [1,10]. Этим возбудителям принадлежит ведущая роль в развитии спонтанных аборт и преждевременных родов, в нарушении эмбрио- и органогенеза [2,17,19]. Врожденная ГИ может протекать как бессимптомно, так и в тяжелой форме, при которой нередко отмечается летальный исход. У большинства детей, перенесших тяжелую форму внутриутробной ГВИ, в дальнейшем отмечаются разнообразные соматические и неврологические дефекты развития; при бессимптомном течении различные нарушения здоровья — сенсорная глухота, задержка внутриутробного развития плода, внутриутробная гипотрофия, малые мозговые дисфункции и другие психоневрологические изменения — выявляются у 5–17% детей [5,12,20].

Кроме того, внутриутробное инфицирование плода герпесвирусами создает предпосылки для развития иммунологической толерантности к возбудителям с формированием их длительной персистенции и реактивации в постнатальном периоде [12,19].

Различные факторы риска значительно увеличивают вероятность ВУИ [3]. Так, по данным многочисленных литературных источников известно, что ведущими факторами риска внутриутробного инфицирования плода являются: наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (невынашивание и недонашивание предыдущих беременностей, бесплодие, мертворождения, младенческая смертность), осложненное течение беременности и родов матери (урогенитальные инфекции, хронические очаги инфекции и их обострение во время беременности, длительный безводный промежуток в родах, слабость родовой деятельности, затянувшиеся роды, акушерские операции); хронические инфекционные заболевания мочеполовых органов матери (вагинит, бартолинит, кольпит, эрозия шейки матки, эндоцервицит, воспаление придатков матки и др.) [3,9,12,14].

Важную роль в патогенезе ГИ играет способность вирусов повреждать структуры плаценты, что способствует их распространению и инфицированию плода, происходящее, в основном, трансплацентарным путем [15]. В современной литературе достаточно много работ, посвящен-

ных гистологическому исследованию плаценты [4,6,11,15,16,18]. Их авторы считают, что родильниц с наличием воспалительных изменений в тканях плаценты необходимо включать в группу повышенного риска реализации ВУИ у рожденных ими детей.

Изложенные материалы доказывают необходимость тщательного изучения перинатального и интранатального анамнеза детей, проведение морфологического исследования плаценты, с целью выявления факторов риска реализации ВУИ и определения дальнейшей тактики обследования и лечения.

Целью настоящей работы явилось выявление факторов риска манифестации внутриутробной ГИ у детей на основе данных акушерско-гинекологического анамнеза их матерей, течения беременности и родов, морфологических особенностей плацент.

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач нами было проведено комплексное обследование 98 детей в возрасте от рождения до 1 года, состоящих в группе риска по реализации внутриутробной герпесвирусной инфекции, изучались акушерско-гинекологический анамнез, течение настоящей беременности и родов, морфологические особенности плацент их матерей.

Исследование проводилось на клинической базе кафедры пропедевтики педиатрии — в детском инфекционном отделении ГДКБ №5, а также в детской поликлинике ЦГКБ №16 в течение 2005–2009 гг. Забор плацент производился в родильных отделениях ЦГКБ №3, ГКБ №24, ЦГКБ №1, ГКБ №9, ГКБ №14, ГКБ №17 г. Донецка. В дальнейшем они подвергались морфологическому изучению в патологоанатомическом отделении ЦГКБ №1.

В результате исследования было определено, что 59 (72,6%) детей, родившихся от женщин из группы риска по внутриутробному инфицированию, с характерными для герпесвирусов инфекционно-воспалительными изменениями в плаценте, были инфицированы одной или несколькими из изучаемых инфекций (вирусом простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ 1/2), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эбштейна—Барр (ВЭБ) — в мазке из зева выявлена ДНК исследуемых инфекционных агентов) и составили основную группу (I). Группа сравнения (II) была представлена 36 детьми первого года жизни, состоящими в группе риска по инфицированию персистирующими герпесвирусными инфекциями, с характерными для гер-

Таблица 1

Осложнения во время беременности у женщин из группы риска по внутриутробному инфицированию плода герпесвирусными инфекциями (критерий φ^* Фишера)

Характер осложнений	I (n=59)		II (n=36)		III (n=20)	
	n	$P \pm m, \%$	n	$P \pm m, \%$	n	$P \pm m, \%$
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	33	55,9±6,5 $\varphi^*_{1-2}=2,17$	12	33,3±7,9	0	0,0
Угроза прерывания беременности	40	67,8±6,1 $\varphi^*_{1-2}=3,61$	11	30,6±7,7	0	0,0
Анемия	30	50,8±6,5 $\varphi^*_{1-2}=2,26$ $\varphi^*_{1-3}=3,65$	10	27,8±7,5 $\varphi^*_{2-3}=1,67$	2	10,0±6,7
Ранний токсикоз	26	44,1±6,5 $\varphi^*_{1-2}=1,35$ $\varphi^*_{1-3}=1,13$	21	58,3±8,2 $\varphi^*_{2-3}=2,08$	6	30,0±10,2
Гестоз	4	6,8±3,3 $\varphi^*_{1-2}=0,24$	2	5,6±3,8	0	0,0
ФПН	27	45,8±6,5 $\varphi^*_{1-2}=3,41$	5	13,9±5,8	0	0,0
Воспалительные заболевания женских половых органов	33	55,9±6,5 $\varphi^*_{1-2}=2,17$ $\varphi^*_{1-3}=4,04$	12	33,3±7,9 $\varphi^*_{2-3}=2,11$	2	10,0±6,7
Обострение хронических инфекций	25	42,4±6,4 $\varphi^*_{1-2}=1,45$ $\varphi^*_{1-3}=3,74$	10	27,8±7,5 $\varphi^*_{2-3}=2,36$	1	5,0±4,9
ОРВИ	20	33,9±6,2 $\varphi^*_{1-2}=0,06$ $\varphi^*_{1-3}=1,73$	12	33,3±7,9 $\varphi^*_{2-3}=1,56$	3	15,0±8,0

песвирусов инфекционно-воспалительными изменениями в плаценте, у которых результаты обследования на исследуемые инфекции были отрицательными. В контрольную группу (III) вошли 20 практически здоровых детей (не относящихся к группе риска по инфицированию персистирующими герпесвирусными инфекциями и без характерных для герпесвирусов инфекционно-воспалительных изменений в плаценте).

Диагностика персистирующих внутриклеточных инфекций заключалась в проведении биологического исследования методом ПЦР-анализа — обнаружение ДНК возбудителя в мазке из зева. Острое течение диагностировали при положительных результатах ПЦР. Отсутствие инфекции — при отрицательных результатах ПЦР.

Для проведения гистологического исследования плаценты отбирали материал из центральной, парацентральной и краевой зон, фиксировали в 10% растворе формалина, обезвоживали в спиртах нарастающей концентрации и заливали в парафин. После этого парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование препаратов проводили с использованием медико-биологического микроскопа Olympus CX-31 (Япония).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета Microsoft Excel, Windows XP. Вычисления выполнялись при помощи программного продукта STATISTICA for WINDOWS 5.0 (фирма StatSoft, США). Выбор математических методов определялся постановкой задачи в каждом конкретном случае и требованиями к обработке медицинских данных.

Результаты исследований и их обсуждение

На начальном этапе данного исследования проводился анализ течения беременности и родов матерей, дети которых составили группы наблюдения.

При анализе течения настоящей беременности у части женщин были выявлены акушерские осложнения, большинство из которых достоверно чаще наблюдались в группе инфицированных детей (табл. 1). Так, наличие

отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (невынашивание и недонашивание предыдущих беременностей, бесплодие, мертворождения, младенческая смертность) достоверно чаще наблюдалось ($\varphi^*_{1-2}=2,17$) в основной группе (55,9±6,5% случаев). В группе сравнения данная патология была диагностирована у 12 (33,3±7,9%) женщин, в контрольной группе акушерско-гинекологический анамнез не был отягощен.

Угроза прерывания беременности была зарегистрирована в 67,8±6,1% случаях в основной группе (n=40; $\varphi^*_{1-2}=3,61$) и в 30,6±7,7% (n=11) случаях в группе сравнения. В контрольной группе данная патология не отмечалась.

Анемия беременных сопровождала 50,8±6,5% беременных (n=30; $\varphi^*_{1-2}=2,26$; $\varphi^*_{1-3}=3,65$) матерей I группы и 27,8±7,5% (n=10; $\varphi^*_{2-3}=1,67$) — группы сравнения. В III группе данное патологическое состояние наблюдалось в 10,0±6,7% (n=2) случаях.

Ранний токсикоз был выявлен у 26 (44,1±6,5%) матерей детей I группы, у 21 (58,3±8,2%) женщины, дети которых составили группу сравнения и у 6 (30,0±10,2%) матерей детей III группы. При этом статистическая достоверность различий выявлена лишь между показателями групп II и III ($\varphi^*_{2-3}=2,08$).

Течение настоящей беременности было отягощено гестозом в 6,8±3,3% (n=4) случаях в основной и в 5,6±3,8% (n=2) — во второй группах, в контроле — не зарегистрировано. Отличия между группами недостоверны ($\varphi^*_{1-2}=0,24$).

Такой фактор риска, как фетоплацентарная недостаточность (ФПН), в наших наблюдениях достоверно чаще документировался в группе инфицированных детей — 45,8±6,5% (n=27; $\varphi^*_{1-2}=3,41$) случаев, во II — 13,9±5,8% (n=5) случаев. В контрольной группе ФПН не зарегистрировано.

Значимые отличия были выявлены при анализе данных о наличии воспалительных заболеваний женских половых органов (бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, эндометрит, эрозия шейки матки) в течение настоящей беременности, достоверно чаще регистри-

Таблица 2

Осложнения во время родов у женщин из группы риска по внутриутробному инфицированию плода герпесвирусными инфекциями (критерий Φ^* Фишера)

Течение родов	I (n=59)		II (n=36)		III (n=20)	
	n	$P \pm m, \%$	n	$P \pm m, \%$	n	$P \pm m, \%$
Роды в срок	34	57,6±6,4 $\Phi^*_{1-2}=1,16$ $\Phi^*_{1-3}=5,48$	25	69,4±7,7 $\Phi^*_{2-3}=4,20$	20	100,0±0,0
Преждевременные роды	25	42,4±6,4 $\Phi^*_{1-2}=1,16$	11	30,6±7,7	0	0,0
Обвитие пуповины	15	25,4±5,7 $\Phi^*_{1-2}=1,39$ $\Phi^*_{1-3}=2,34$	5	13,9±5,8 $\Phi^*_{2-3}=1,12$	1	5,0±4,9
Раннее излитие околоплодных вод	18	30,5±6,0 $\Phi^*_{1-2}=2,32$ $\Phi^*_{1-3}=2,04$	4	11,1±5,2 $\Phi^*_{2-3}=0,13$	2	10,0±6,7
Гипоксия плода	31	52,5±6,5 $\Phi^*_{1-2}=3,35$	7	19,4±6,6	0	0,0
Кесарево сечение	17	28,9±5,9 $\Phi^*_{1-2}=2,14$ $\Phi^*_{1-3}=1,89$	4	11,1±5,2 $\Phi^*_{2-3}=0,13$	2	10,0±6,7
Наложение акушерских щипцов, проведение вакуум-экстракции	9	15,3±4,7 $\Phi^*_{1-2}=1,54$	2	5,6±3,8	0	0,0
Слабость родовой деятельности	22	37,3±6,3 $\Phi^*_{1-2}=2,23$ $\Phi^*_{1-3}=2,0$	6	16,7±6,2 $\Phi^*_{2-3}=0,16$	3	15,0±8,0

руемых ($\Phi^*_{1-2}=2,17$; $\Phi^*_{1-3}=4,04$) в основной группе (55,9±6,5% случаев). В группе сравнения данная патология была диагностирована у 12 (33,3±7,9%) женщин, в контрольной — у 2 (10,0±6,7%).

Обострение хронических заболеваний (пиелонефрит, холецистит, гастрит, вегето-сосудистые нарушения и др.) были выявлены у части женщин исследуемых групп. Статистически значимые отличия были обнаружены между группами I (n=25; $\Phi^*_{1-3}=3,74$) и III (n=1), а также между II (n=10; $\Phi^*_{2-3}=2,36$) и III группами.

Такой показатель, как ОРВИ, встречался примерно с одинаковой частотой у всех матерей, дети которых вошли в группу риска по реализации ВУИ (в I группе — 33,9±6,2%, во II — группе 33,3±7,9% случаев) и наблюдался с высокой достоверностью чаще ($\Phi^*_{1-3}=1,73$) у женщин основной группы по сравнению с контрольной (15,0±8,0%).

Анализ течения родов также выявил значимо более частые осложнения у матерей инфицированных герпесвирусами детей. Настоящая беременность закончилась срочными родами у 34 (57,6±6,4%) женщин, дети которых вошли в основную группу, и у 25 (69,4±7,7%) женщин группы сравнения (табл. 2). Общее число преждевременных родов в основной группе составило 42,4±6,4%, в группе сравнения — 30,6±7,7% (различия статистически недостоверны). В контрольной группе все 20 женщин родили в предполагаемые сроки.

Обвитие пуповины наблюдалось у 15 (25,4±5,7%) детей I группы, у 5 (13,9±5,8%) — II и у 1 (5,0±4,9%) ребенка контрольной групп. Статистически значимые отличия были получены только между основной группой и контрольной ($\Phi^*_{1-3}=2,34$).

Раннее излитие околоплодных вод наблюдалось достоверно чаще ($\Phi^*_{1-3}=2,04$) в группе инфицированных детей (30,5±6,0% случаев). Указанное осложнение родов во II и в III группах диагностировано у 4 (11,1±5,2%) и у 2 (10,0±6,7%) женщин соответственно.

В наших наблюдениях гипоксия плода с высокой достоверностью чаще ($\Phi^* \leq 1,64$; $p < 0,05$) наблюдалась в группе инфицированных детей (52,5±6,5%). В группе сравнения данная патология была зарегистрирована в 19,4±6,6% (n=7) случаях, в контрольной группе данная патология не наблюдалась.

У 17 (28,9±5,9%) матерей детей основной группы роды произошли путем кесарева сечения, во II — у 2 (11,1±5,2%) и в контрольной группе у 2 (10,0±6,7%) женщин. Показаниями для кесарева сечения в группах детей по реализации ВУИ были: возраст первородящих при наличии дополнительных факторов (привычное невынашивание, длительное бесплодие), внутриутробная гипоксия плода, рубец на матке, клинически узкий таз в ряде случаев. Показаниями для кесарева сечения в группе контроля был клинически узкий таз.

Наложение акушерских щипцов и вакуум-экстракция были выполнены в 15,3±4,7% случаев в I группе и в 5,6±3,8% в группе сравнения (различия статистически недостоверны — $\Phi^*_{1-2}=1,54$). Данное акушерское пособие не проводилось в группе контроля.

Слабость родовой деятельности достоверно чаще ($\Phi^*_{1-2}=2,23$, $\Phi^*_{1-3}=2,0$) сопровождала течение родов женщин основной группы (37,3±6,3%) против сравнения (16,7±6,2%) и контроля (15,0±8,0%).

Таким образом, у матерей инфицированных детей количество осложнений во время беременности и родов значительно превышало таковое, чем у матерей здоровых детей.

Среди всех достоверных факторов перинатального риска по развитию ВУИ у детей были выявлены наиболее информативные, которые могут выступать критериями ранней диагностики герпесвирусной инфекции новорожденных. К ним по значимости были отнесены: наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, угроза прерывания беременности, анемия, ФПН, воспалительные заболевания женских половых органов, обострение хронических инфекций, ОРВИ, обвитие пуповины, раннее излитие околоплодных вод, гипоксия плода, кесарево сечение, наложение акушерских щипцов и проведение вакуум-экстракции, а также слабость родовой деятельности. Это позволяет использовать их в качестве факторов риска манифестации ВУИ у детей.

Исследование плацент матерей группы риска по реализации внутриутробной герпесвирусной инфекции выявило воспалительные изменения в децидуальной оболочке. Межклеточное вещество базальной децидуальной

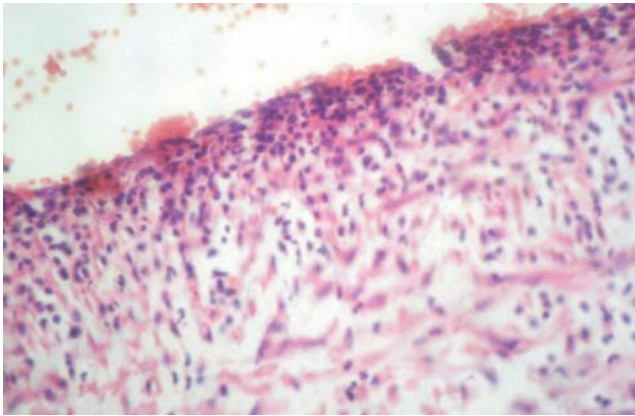


Рис.1. Базальный децидуит. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение 1 x 100

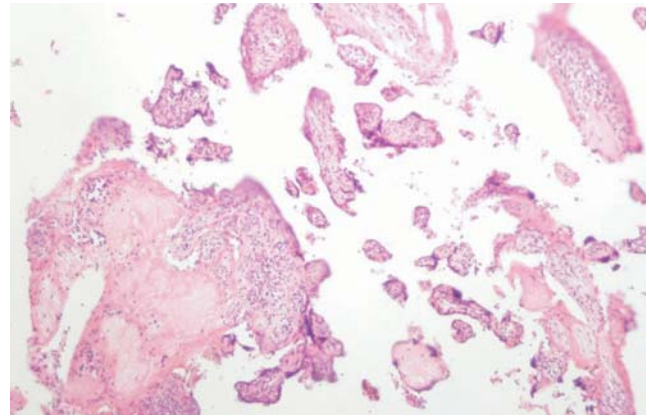


Рис.2. Стволовой и очаговый терминальный виллузит, интервиллезит. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение 1 x 100

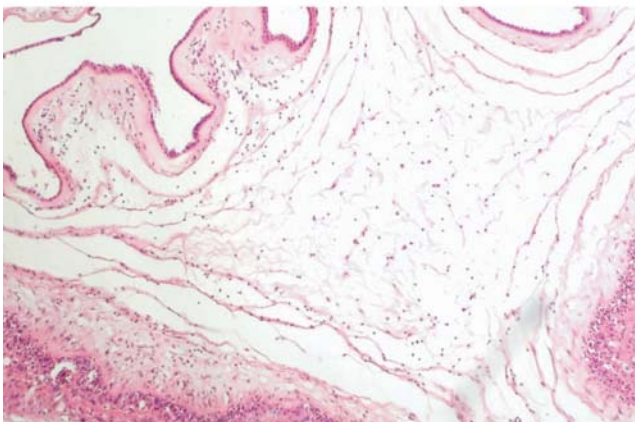


Рис.3. Воспалительная реакция плодных оболочек, париетальный децидуит, амнионит. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение 1 x 100

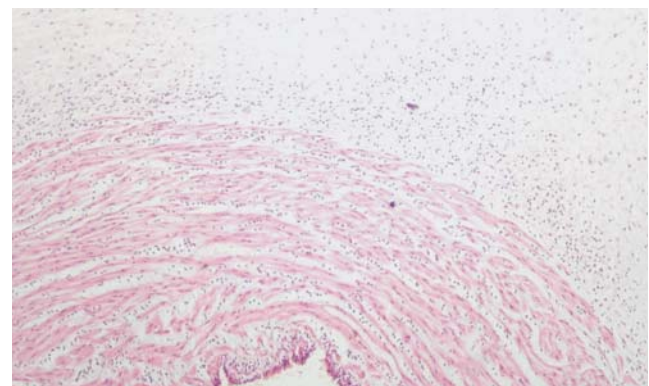


Рис.4. Воспалительная реакция пуповины, эксудативный фуникулит. Инфильтрация лейкоцитами сосудистой стенки и вартонова студня. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение 1 x 100

пластинки было отечное, в нем часто встречались лимфоцитарные инфильтраты (рис.1).

Среди децидуальных клеток были гигантские гиперхромные клетки с зернистостью в ядре. Перечисленные изменения, характерные для децидуита, наблюдались с высокой достоверностью чаще в плацентах матерей детей I группы — в 37 (62,7%) плацентах, чем в группе неинфицированных детей — в 15 (41,7%) случаях (табл. 3).

При патоморфологическом исследовании плацент отмечались сосудистые нарушения терминальных ворсин (расширение кровеносных капилляров, переполнение их

кровью, утолщение стенки, набухание эндотелия, сужение просветов, в периваскулярных зонах располагались полиморфноклеточные инфильтраты). Строма ворсин была отечная, что свидетельствовало о высокой проницаемости сосудистой стенки, инфильтрирована лейкоцитами. Перечисленные изменения в ворсинах, характерные для виллузита, наблюдались в 23 (38,9%) плацентах матерей детей I группы и в 9 (25%) плацентах во II группе (различия статистически не достоверны) (табл. 3). Хориальная пластинка также была отечная, инфильтрирована лимфоцитами, с расширенными кровеносными сосудами, в кото-

Таблица 3

Характер воспалительных изменений в плацентах инфицированных женщин и матерей из группы риска по внутриутробному инфицированию плода герпесвирусными инфекциями (коэффициент Пирсона)

Воспалительные изменения в плаценте	I (n=59)		II (n=36)		Значения
	n	%	n	%	
Децидуит	37	62,7	15	41,7	$\chi^2=3,99$; $p=0,046$
Интервиллезит	30	50,9	10	27,8	$\chi^2=4,88$; $p=0,027$
Виллузит	23	38,9	9	25,0	$\chi^2=1,96$; $p=0,16$
Хориоамнионит	21	35,6	5	13,9	$\chi^2=4,26$; $p=0,039$
Наличие очагов гнойного воспаления	15	25,4	5	13,9	$\chi^2=1,16$; $p=0,28$
Фуникулит	12	20,3	6	16,7	$\chi^2=0,20$; $p=0,66$

Таблица 4

Анализ показателей наличия плацентарной недостаточности в группах наблюдения (коэффициент Пирсона)

Плацентарная недостаточность	I (n=59)		II (n=36)		Значения
	n	%	n	%	
Острая	7	11,9	3	8,3	$\chi^2=0,04$; $p=0,84$
Хроническая компенсированная	2	3,4	8	22,2	$\chi^2=6,54$; $p=0,011$
Хроническая с острой декомпенсацией	14	23,7	0	0,00	$\chi^2=6,64$; $p=0,09$
Хроническая субкомпенсированная	4	4,8	0	0,00	$\chi^2=1,14$; $p=0,28$
Хроническая декомпенсированная	14	23,7	2	5,6	$\chi^2=4,05$; $p=0,044$
Всего ПН	41	69,5	13	36,1	$\chi^2=10,2$; $p=0,001$

рых наблюдалось усиление проницаемости сосудистой стенки (рис. 2).

У 30 (50,9%) плацентах родильниц детей I группы и в 10 (27,8%) во II — были отмечены признаки продуктивного воспаления в межворсинчатом пространстве (табл. 3). В лакунах наблюдались расстройства в системе кровообращения. Вблизи отверстий лакунарных вен, по которым материнская кровь оттекает из плаценты, имелись полиморфноклеточные инфильтраты. Последние также встречались и в стенке лакун. На поверхности соединительной ткани были толстые наслоения аморфной субстанции (фибриноид Рора) (рис. 2). Описанные изменения свидетельствовали о воспалительном процессе в лакунах — интервиллезите. Как видно из таблицы 3, эти изменения с высокой достоверностью чаще регистрировались в плацентах матерей инфицированных детей.

Патоморфологические изменения в ворсинчатом хорионе сочетались с изменениями в амнионе и наблюдались в 21 (35,6%) плаценте матерей детей I группы, что достоверно выше, чем в группе сравнения, — 5 (13,9%) случаев (табл. 3). В амниотической оболочке однослойный призматический эпителий был набухший, цитоплазма мутная, реснички склеены. В апикальных частях эпителиоцитов встречались множественные вакуоли. Базальная мембрана эпителия была отечная и утолщена. В подлежащей соединительной ткани сосуды были расширены, наблюдался их стаз. В межклеточном веществе и в периваскулярных пространствах обнаруживались лимфоцитарные инфильтраты (рис. 3).

В 12 (20,3%) случаях в плацентах матерей детей I группы и в 6 (16,7%) случаях во II группе (различия статистически незначимые) в амниотической оболочке, покрывающей пупочный канатик, наблюдалось расширение сосудов, с выраженным стазом форменных элементов в них (рис. 4).

В соединительной ткани наблюдались отечные изменения и инфильтрация лейкоцитами, среди которых преобладали лимфоциты (явления фуникулита) (рис. 4).

Наличие очагов гнойного воспаления было отмечено в 15 (25,4%) плацентах матерей инфицированных детей и в 5 (13,9%) плацентах в группе сравнения. Однако статистически значимых отличий по этому показателю не получено.

Данные таблицы 3 свидетельствуют о статистически достоверном преобладании децидуита, интервиллезита и хориоамнионита в плацентах матерей детей, инфицированных герпесвирусами, что свидетельствует о гематогенном или восходящем пути инфицирования и позволяет предположить о наличии связи данных изменений с герпесвирусным поражением плаценты. Это дает возмож-

ность рекомендовать их в качестве критериев включения данной категории детей в группу риска по реализации внутриутробной герпесвирусной инфекции.

Морфологические изменения в плаценте, возникшие вследствие альтернативного действия вируса в совокупности с расстройствами метаболизма в организме женщины, проявлялись нарушением функции плаценты и развитием плацентарной недостаточности (ПН).

В нашей работе для диагностики плацентарной недостаточности мы использовали классификацию, разработанную кафедрой патологической анатомии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии и отдела детской патологии ГПАБ В.А. Цинзерлингом и соавт., 1998 [8]. Под термином плацентарная недостаточность исследователи подразумевали комплекс неспецифических изменений, приводящих к нарушению кровообращения, развитие которой наиболее часто связано с разнообразными инфекционными поражениями. Данная классификация предполагается для использования в скрининговых исследованиях и может способствовать прогнозированию состояния новорожденного, учитывать компенсаторные процессы.

Значимые отличия были получены при анализе данных о наличии ПН, которая с высокой достоверностью чаще была диагностирована в группе инфицированных детей — в 69,5% случаях, в группе сравнения этот показатель составил 36,1%. Следует отметить, что в группе инфицированных герпесвирусами детей большинство случаев ПН составила хроническая декомпенсированная (23,7%) и недостаточность плаценты с ее острой декомпенсацией (23,7%), представляющие риск по развитию ВУИ, в группе неинфицированных — это была компенсированная недостаточность (22,2%), при которой риск для матери и ребенка минимальный [8].

Анализ показателей наличия плацентарной недостаточности представлен в таблице 4.

В плацентах матерей детей контрольной группы не было обнаружено патологических изменений. В этой группе наблюдались незначительные инволютивно-дистрофические изменения в плаценте, зрелый тип ворсин, умеренная гиперемия ворсинчатого хориона.

Таким образом, более чем в 60% случаев патологические изменения отмечались в плаценте матерей детей, инфицированных герпесвирусами, и нарушении ее функций, это позволяет предположить, что такие выявленные морфологические изменения, как децидуит (62,7%), интервиллезит (50,9%), хориоамнионит (35,6%), и наличие плацентарной недостаточности (69,05%) могут быть использованы для комплексной диагностики внутриутробной герпесвирусной инфекции и выступать в качестве факторов риска ее реализации.

Выводы

1. Герпесвирусная инфекция у беременных женщин определяет вероятность развития таких патологических состояний, как угроза прерывания беременности (67,8%), анемия (50,8%), ФПН (45,8%), воспалительные заболевания женских половых органов (55,9%), обострение хронических инфекций (42,4%), ОРВИ (33,9%), обвитие пуповины (25,4%), раннее излитие околоплодных вод (30,5%), гипоксия плода (52,5%), слабость родовой деятельности (37,3%), что позволяет использовать их в качестве факторов риска манифестации ВУИ у детей.

2. Персистирующее течение герпесвирусных инфекций во время беременности вызывает изменения в плаценте в виде децидуита (62,7%), интервиллезита (50,9%), хориоамнионита (35,6%), а также приводит к плацентарной недостаточности (69,05%), что является основанием

для включения рожденных детей в группу риска по внутриутробному инфицированию.

3. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез беременной женщины (невывнашивание и недонашивание предыдущих беременностей, бесплодие, мертворождение), неблагоприятное течение беременности (угроза прерывания, анемия, обострение хронических заболеваний, повторные ОРВИ), нарушения в родах (преждевременные роды, обвитие пуповины, раннее излитие околоплодных вод, гипоксия плода, кесарево сечение, наложение акушерских щипцов и проведение вакуум-экстракции, слабость родовой деятельности), морфологические изменения в плаценте (децидуит, интервиллезит, хориоамнионит, наличие плацентарной недостаточности), определяют необходимость обследования новорожденного на инфицирование герпесвирусами инфекциями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные вопросы этиотропной терапии герпетической инфекции / В. Н. Козько, М. И. Краснов, Н. Ф. Меркулова [и др.] // *Врачеб. практика.* — 2005. — № 1. — С. 32—41.
2. Безпалова Е. Д. Анализ причин возникновения врожденных пороков сердца у плода / Е. Д. Безпалова // *Детские болезни сердца и сосудов.* — 2007. — № 3. — С. 29—36.
3. Герпесвирусная инфекция : современные аспекты клиники, диагностики и лечения / Дюдюн А. Д., Полион Н. Н., Полишко Т. Н. [и др.] // *Клін. імунологія. Алергол. Інфектол.* — 2007. — № 2 (07). — С. 55—58.
4. Иммуногистохимические особенности послета при герпетической материнской инфекции / Яковцова А. Ф., Грищенко О. В., Сорокина И. В., Коровой С. В. // *Укр. мед. альм.* — 2003. — Т. 6. — № 5.
5. Імунокорекція при цитомегаловірусній інфекції у жінок з невиношуванням вагітності / Чоп'як В. В., Господарський І. Я., Федоров Ю. В. [та ін.] // *Здоров'я жінки.* — 2004. — № 4. — С. 124—126.
6. Корчинська О. О. Профілактика фетоплацентарної недостатності у вагітних з цитомегаловірусною інфекцією / О. О. Корчинська // *ПАГ.* — 2004. — № 4. — С. 58—60.
7. Лечение герпетической и цитомегаловирусной инфекции у детей со вторичным иммунодефицитом / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко [и др.] // *Перинатол. и педиатрия.* — 2007. — № 2 (30). — С. 68—74.
8. Методические рекомендации по проведению массовых морфологических исследований последов : метод. реком. / Цинзерлинг В. А., Шастина Г. В., Мельникова В. Ф. [та ін.]; под ред. проф. В. А. Цинзерлинга. — СПб., 1998.
9. Нові підходи до лікування новонароджених дітей від матерів з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекціями / Т. К. Знаменська, Г. І. Швець, О. А. Пояркова, А. О. Пісарев // *Перинатол. и педиатрия.* — 2009. — № 2(38). — С. 40—45.
10. Новые аспекты в терапии простого герпеса / А. А. Халдин, О. В. Чистик, Д. В. Игнатъев, А. Н. Васильев // *Дерматология.* — 2009. — № 2.
11. Павлішин Г. А. Патоморфологія плаценти при внутрішньоутробному інфікуванні плода / Г. А. Павлішин // *ПАГ.* — 2005. — № 1. — С. 52—56.
12. Редько І. І. Особливості перебігу перинатального та неонатального періоду при внутрішньоутробному інфікуванні / І. І. Редько // *ПАГ.* — 2009. — № 5. — С. 12—14.
13. Роль герпесвірусної інфекції в кардіальній патології у дітей / Нагорная Н. В., Юлиш Е. И., Виноградов Е. В., Пшеничная Е. В. // *Актуальные вопр. педиатрии.* — 2007. — № 2 (15). — С. 115—118.
14. Состояние здоровья новорожденных, родившихся у женщин с плацентарной недостаточностью и инфекцией / Е. Н. Байбарина, В. В. Зубков, О. И. Михайлова, В. Л. Тютюнник // *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* — 2009. — № 5. — С. 14—19.
15. Стан плацентарного бар'єру при TORCH-інфекції та його зіставлення зі станом новонароджених / Т. К. Знаменська, О. І. Жданович, О. І. Єщенко, В. В. Заєць [та ін.] // *Перинатол. и педиатрия.* — 2009. — № 2 (38). — С. 30—35.
16. Телят'єва З. В. Морфометричне дослідження плаценти в прогностуванні постнатальної патології / З. В. Телят'єва // *Укр. мед. альм.* — 2003. — Т. 6. — № 5. — С. 165—167.
17. Халдин А. А. Алгоритм терапії обострень і вторичної профілактики простого герпеса вифероном / А. А. Халдин, И. В. Полеско // *Герпес.* — 2006. — С. 58—9.
18. Цинзерлинг В. А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. — СПб. : Элби—СПб, 2002. — 352 с.
19. Юлиш Е. И. Хронические внутриклеточные инфекции и сердечно-сосудистая патология / Е. И. Юлиш, Н. В. Нагорная // *Здоровье ребенка.* — 2007. — № 2 (5). — С. 53—59.
20. Immunological and clinical study on therapeutic efficiency of inosine pranobex / Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. [et al.] // *Pol. Merkurius Lek.* — 2005. — Vol. 19. — P. 379—82.

ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ МАНІФЕСТАЦІЇ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

О.І. Абілова

Резюме. Під наглядом перебувало 98 дітей, які належать до групи ризику щодо реалізації внутрішньоутробного інфікування. Контролем служили 20 практично здорових дітей (що не входять до групи ризику з реалізації внутрішньоутробного інфікування). У матерів, діти яких склали групи спостереження, вивчалися: акушерсько-гінекологічний анамнез, перебіг даної вагітності та пологів, морфологічні особливості плацент. У результаті проведених досліджень у матерів інфікованих герпесвірусами дітей виявлені: несприятливий перебіг вагітності (загроза переривання (68%), анемія (51%), запальні захворювання жіночих статевих органів (56%) тощо); порушення в пологах (раннє вилиття навколоплідних вод (30,5%), слабкість пологової діяльності (37,3%) тощо); морфологічні зміни в плаценті, характерні для інфекційно-запального ураження плацент (віллузит (65%), інтервиллезит (55%), децидуїт (70%), плацентарна недостатність (70%) та ін.)

Ключові слова: діти, внутрішньоутробне інфікування, герпесвіруси, діагностика, морфологічне дослідження плаценти.

DEFINITION OF THE RISK OF MANIFESTATION OF INTRAUTERINE INFECTION IN CHILDREN

E.I. Abilova

Summary. We observed 98 children, at risk for the implementation of intrauterine infection. Served as controls 20 healthy children (at risk for the implementation of intrauterine infection). Mothers whose children were the observation group were studied: obstetric and gynecological history, during the current pregnancy and childbirth, morphological features of placentas. As a result, studies of mothers of children infected with herpes viruses have been identified: negative for pregnancy (the threat of termination (68%), anemia (51%), inflammatory diseases of female genital mutilation (56%) and others) in violation of labor (early rupture of membranes water (30,5%), uterine inertia (37,3%), and others) morphological changes in the placenta, typical of infectious-inflammatory lesions placentas (villuzit (65%), intervilluzit (55%), deciduitis (70%), placental insufficiency (70%), and others).

Key words: children, intrauterine infected, herpesviruses, diagnostics, morphological research of a placenta.

НЕРВОВО-ПСИХІЧНИЙ РОЗВИТОК ДІТЕЙ 5–6 РОКІВ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ В м. ЛУГАНСЬК

І.Б. Єршова, В.А. Реціков, Л.М. Осичнюк

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Резюме. Було обстежено 149 дітей віком 5–6 років, які відвідували дитячі дошкільні заклади. Серед розладів афективного спектру найчастішими були порушення сну та швидке коливання настрою, депресивні прояви найчастіше характеризувалися пригніченим настроєм. Серед відхилень у психоневрологічному статусі переважали мінімальні мозкові дисфункції і психосоматичні розлади. На підставі проведеного обстеження виділено групу дітей, які мають високе напруження регуляторних систем і ризик зриву адаптації. Рекомендовано особливий підхід при вирішенні питання щодо готовності цих дітей до школи.

Ключові слова: діти дошкільного віку, нервово-психічний розвиток, шкільна дезадаптація.

Вступ

На сьогодні багато дослідників визнають, що навіть коли захворювання викликано чисто фізичними чинниками, воно у свою чергу служить джерелом емоційного стресу [1,2,4,7]. Так, у 1/3 хворих, які звертаються до лікаря з приводу соматичної патології, приблизно в 20–30% випадків виявляються симптоми депресії [2,5,6]. У свою чергу емоційні чинники можуть впливати на перебіг хвороби, її тяжкість та наслідки. Таким чином, соматична патологія не підлягає вивченню у відриві від психологічного стану дитини.

Мета роботи: визначити нервово-психічний розвиток дітей дошкільного віку як показник готовності дитини до шкільного навчання.

Матеріал і методи дослідження

Психоневрологічне обстеження пройшли 149 дітей у віці від 5 до 6 років, які відвідували дитячі дошкільні заклади. Оцінка емоційної сфери дитини проводилась за участю педагогів. Сутність методу полягає в оцінці найбільш важливих емоційних і поведінкових реакцій (настрій, страх, соціальні контакти, дисципліна, рухова активність).

Результати дослідження та їх обговорення

Психологічний статус обстежених дітей характеризувався особистісними рисами, формування яких залежало від збалансованості нервової системи (табл. 1).

Розлади афективного спектру спостерігалися частіше у вигляді порушення сну та швидких коливань настрою, дещо рідше відмічались відчуття напруги, підвищена стурбованість та очікування найгіршого.

Порушення сну однаково часто зустрічалось у дітей п'яти і шести років (21,2% і 29,9% відповідно). На другому

місці за частотою відмічались швидкі коливання настрою – у 23 із 149 дітей, що склало 15,4%. Достовірної різниці цього розладу вегетативної нервової системи у віковому аспекті не виявлено (11,5% і 17,5% відповідно). Відчуття напруги непокоїло достовірно частіше дітей п'ятирічного віку (17,3%), ніж дітей старшої вікової групи (6,2%). Дещо рідше реєструвалась підвищена стурбованість – у 12 (8,1%) дітей. У шестирічних дітей цей симптом зустрічався на 3,5% частіше, ніж у дітей п'яти років, але ця різниця недостовірна.

Депресивні прояви різного ступеня виразності найчастіше характеризувалися пригніченим настроєм, дещо рідше – різними страхами, дратівливістю, найрідше – плаксивістю. З віком кількість дітей з розладами депресивного характеру (пригніченість настрою, плаксивість) збільшується в 2–3 рази. Страх тривожили однакову кількість дітей п'яти- і шестирічного віку (15,4% і 15,5% відповідно).

Сьогодні лише в 30% випадків розладу поведінки у дітей педіатри звертаються за консультацією до психіатра. Водночас нерідко поведінковими розладами проявляються дитячі депресії, а діагностика їх виявляється занадто пізньою. Навіть підйоми артеріального тиску в дитинстві нерідко є маскою депресії [3]. У наших дослідженнях також встановлений взаємозв'язок між транзиторною гіпертензією і наявністю депресивних симптомів ($r=+0,56$; $p<0,05$).

Встановлені відхилення у психоневрологічному статусі були поділені нами на чотири основні форми: мінімальні мозкові дисфункції (ММД) – діагностовано у 19,5% усіх дошкільнят, неврози і невротичні реакції – 6,0%, синдром дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ) – 6,7% і психосоматичні розлади – 14,1% (табл. 2).

Таблиця 1

Показники психологічного статусу обстежених дітей

Симптом	Всього дітей (n=149)		Віком 5 років (n=52)		Віком 6 років (n=97)	
	n	%	n	%	n	%
Розлади афективного характеру						
Порушення сну	40	26,8	11	21,2	29	29,9
Підвищена стурбованість	12	8,1	3	5,8	9	9,3
Відчуття напруги	15	10,1	9	17,3**	6	6,2*
Очікування найгіршого	4	2,7	0	0	4	4,1
Швидкі коливання настрою	23	15,4	6	11,5	17	17,5
Розлади депресивного характеру						
Пригніченість настрою	39	26,2	9	17,3**	30	30,9*
Страх	23	15,4	8	15,4	15	15,5
Плаксивість	13	8,7	2	3,8	11	11,3
Дратівливість	23	15,4	9	17,3	14	14,4

Примітка: * – достовірна різниця у порівнянні з дітьми 5 років; ** – достовірна різниця у порівнянні з дітьми 6 років.

Таблиця 2

Частота порушень нервово-психічного розвитку, притаманих дезадаптації дошкільнят

Форми порушень	Всього дітей (n=149)		Віком 5 років (n=52)		Віком 6 років (n=97)	
	n	%	n	%	n	%
Мінімальні мозкові дисфункції	29	19,5	9	17,3	20	20,6
Неврози і невротичні реакції	9	6,0	3	5,8	6	6,2
СДУГ	10	6,7	2	3,8	8	8,2
Психосоматичні розлади	21	14,1	9	17,3	12	12,4
Всього	69	46,3	23	44,2	46	47,4

Як видно з табл. 2, найпоширенішою причиною психо-неврологічної дезадаптації виявилися ММД. У даний час ММД розглядаються як особливі форми дизонтогенезу, які характеризуються віковою незрілістю окремих вищих психічних функцій і їх дисгармонійним розвитком.

Синдром дефіциту уваги і гіперактивності був діагностований у 10 (6,7%) дітей із загального числа обстежених дошкільнят, він характеризувався не властивими для нормальних вікових показників надмірною руховою активністю, дефектами концентрації уваги, імпульсивною поведінкою, проблемами у стосунках з оточуючими. Разом з тим діти із СДУГ можуть виділяються своєю незграбністю, яка часто розцінюється як мінімальна статико-локомоторна недостатність.

Слід зазначити, що у багатьох дітей із СДУГ спостерігалися порушення в розвитку мови і труднощі у формуванні навичок читання, писання і лічби. Супутні ознаки дислексії і дисграфії були виявлені нами у 60% дітей, дискалькулії — у 50% пацієнтів із СДУГ. З другого боку, дислексія, дисграфія і дискалькулія у дітей часто супроводжувалися порушеннями уваги. Порушення уваги в цих випадках мали вторинний характер і виникали в умовах перенапруження, стресу, коли до дітей ставилися завищені вимоги в ході тих форм інтелектуальної діяльності, які забезпечувалися недостатньо сформованими вищими психічними функціями і навичками.

Неврози і невротичні реакції було діагностовано у 3 (5,8%) дітей п'ятирічного і 6 (6,2%) дітей шестирічного віку.

Психосоматичні розлади (ПСР) — порушення функцій органів і систем, які обумовлені психогенними відхиленнями, — займають все більше місця в захворюваності дитячого населення. За даними деяких дослідників, психосоматичні розлади складають від 10% до 40% від загального числа дітей, що звертаються за медичною допомогою [1]. У нашому випадку ПСР діагностувалися у 21 (14,1%) дитини у вигляді депресивних (страхи, пригніченість настрою) і астенічних (дратівливість, стомлюваність) розладів невротичного рівня. У деяких випадках виявлені мінімальні істеричні та іпохондричні прояви.

Комплексна оцінка нервово-психічного розвитку обстеженого контингенту дозволила встановити, що близько половини дітей на п'ятому (41,0%) і шостому (48,3%) роках мали порушення нервово-психічного розвитку. Ці діти, що мали також відхилення з боку органів травлення ($r=+0,54$), кістково-м'язової ($r=+0,67$), серцево-судинної ($r=+0,55$) і сечовивідної ($r=+0,48$) систем, були віднесені до II, III і IV груп здоров'я. У II групу здоров'я увійшли 56 (44,8%) дітей, в III — 61 (48,8%) дитина і в IV — 8 (6,4%) дітей.

Різні відхилення у поведінці, нервово-психічному і мовному розвитку часто поєднувалися зі схильністю до рецидивного перебігу гострих захворювань бронхолегеневої системи і ЛОР-органів ($r=+0,57$; $p<0,05$).

Аналіз даних клініко-лабораторного і функціонального обстеження виявив кореляційні зв'язки між нервово-психічним розвитком дітей та параметрами фізичного стану. Так, виявлена пряма кореляційна залежність між розладами афективного та депресивного характеру і дисгармонійним фізичним розвитком ($r=+0,48$) і гіподинамією ($r=+0,56$). При цьому частота нервово-психічних порушень, таких як СДУГ, реструвалася в 2,2 разу частіше у дітей 6 років.

Висновки

Розвиток донозологічної діагностики дозволив виділити серед практично здорових дітей численну групу осіб з високим і дуже високим напруженням регуляторних систем, з підвищеним ризиком зриву адаптації і появи в подальшому патологічних відхилень і захворювань. Цих дітей можна розглядати як тимчасово не готових до шкільних навантажень за медичними (наявність хронічних вогнищ інфекції, низькі адаптаційні можливості організму, дисгармонійний розвиток) і психофізіологічними критеріями.

Висока частота відхилень нервово-психічного розвитку (майже 50% обстежених) у дітей дошкільного віку обумовлює необхідність індивідуального підходу, динамічного спостереження і вживання профілактично-реабілітаційних заходів для попередження у них шкільної дезадаптації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антропов Ю. Ф. Психосоматические расстройства у детей и подростков (клиника, диагностика и дифференцированное лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.10 / Ю. Ф. Антропов. — М., 2000. — 27 с.
2. Васильева Г. Ю. Невротичні та неврозоподібні розлади у хворих на хронічні соматичні захворювання і принципи їхнього лікування в амбулаторній загально-медичній практиці : дис. ... канд. мед. наук : 19.00.07 / Г. Ю. Васильева. — Х., 2004. — 192 с.
3. Дзюбо Л. В. Психологічні особливості ранньої шкільної дезадаптації і шляхи її подолання : автореф. дис. ... канд. психол. наук : 19.00.07 / Л. В. Дзюбо. — К., 2000. — 18 с.
4. Канищев А. В. Применение психологических методик в исследовании психического состояния больных вирусными гепатитами / А. В. Канищев // Медицина третього тысячелетия : тези доп. конф. молодих вчених Харківського держ. мед. ун-ту. — Х., 2001. — Ч. 2. — С. 36.
5. Седнев В. В. Система діагностичних, профілактичних, психокорекційних та реабілітаційних заходів при невротичних захворюваннях у дітей : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.10 / В. В. Седнев. — Донецьк, 2005. — 517 с.
6. Шарапова О. В. Региональная политика в области охраны здоровья детей / О. В. Шарапова // Педиатрия. — 2005. — № 1. — С. 5—9.
7. Stuart B. Sudden cardiac death in infants, children, and adolescents / B. Stuart, D. Anwer // Pediatric cardiology. — 1999. — Vol. 46, № 2. — P. 221—233.

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ 5–6 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ В г. ЛУГАНСК

И.Б. Ершова, В.А. Решиков, Л.М. Осычнюк

Резюме. Было обследовано 149 детей в возрасте 5–6 лет, посещавших детские дошкольные учреждения. Среди расстройств аффективного спектра наиболее частыми были нарушения сна и быстрое колебание настроения, депрессивные проявления характеризовались чаще всего угнетенным настроением. Среди отклонений в психоневрологическом статусе преобладали минимальные мозговые дисфункции и психосоматические расстройства. На основании проведенного обследования выделена группа детей, имеющих высокое напряжение регуляторных систем и риск срыва адаптации. Рекомендуется особенный подход при решении вопроса о готовности этих детей к школе.

Ключевые слова: дети дошкольного возраста, нервно-психическое развитие, школьная дезадаптация.

NEURO-PSYCHICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN OF AGE 5-6 LIVING IN LUGANSK

I.B. Ershova, V.A. Reschikov, L.M. Osychniuk

Summary. We examined 149 children of age 5–6 who had been attending preschools. Among the disorders of affective spectrum there were often sleep disorders and rapid mood swings, depressive manifestations (which were characterized by depressed mood often). Among the disorders of psychoneurological status minimal cerebral dysfunction and psychosomatic disorders dominated. On the basis of the examination we selected a group of children who had high strain of regulatory systems and risk of disturbance to adapt. Special approach is recommended for these children when deciding on the child's readiness for school.

Key words: preschool age children, neuro-psychical development, school disadaptation.

Причиной серьезных повреждений кожи может стать обычный пластырь



23 и 24 октября в институте сердечно-сосудистой хирургии им. Н. М. Амосова компания «3М Украина» провела практический семинар по применению пластырей.

Для проведения семинара была приглашена Бонни Лоперфидо — опытный медицинский специалист по уходу за кожей в пост-травматический период. Бонни имеет 25-летний стаж работы в отделениях хирургии, реанимации, а также в инфекционных отделениях клиники США. Семинар был направлен на совершенствование техник работы с медицинскими пластырями. «Как показывают зарубежные исследования, 15,5% пост-хирургических травм кожи вызваны неправильным подбором или использованием медицинских пластырей и являются причиной таких осложнений как дерматит, волдыри, и даже отслаивание кожного покрова», — рассказала г-жа Лоперфидо.

В ходе семинара Бонни поделилась знаниями о технологиях медицинских адгезивов, научила определять факторы риска, принимать во внимание индивидуальные особенности кожного покрова, снижать риск повреждения кожи. Также г-жа Лоперфидо рассказала о некоторых секретах правильного подбора, нанесения и снятия медицинских пластырей. Согласно данным зарубежных исследований, лечение осложнений обходится в 50 долларов на пациента.

Понимая актуальность данной проблемы, всемирно известная компания-производитель медицинских изделий «3М» приглашала семинар практикующих медсестер ведущих медицинских учреждений г. Киева. Ведь грамотный выбор и профессиональное использование пластыря снижает риск развития осложнений и инфицирования, а также обходится в 2 раза дешевле.

В мире существует множество разновидностей пластырей, отличающихся друг от друга основой: бумажной, мягкой нетканой, шелковой, пластиковой, традиционной тканевой и др. В каждом случае следует тщательно подбирать адгезив, используемый в медицинском пластыре: натуральный латексный, акрилатный, силиконовый. Основными критериями подбора пластыря являются: сила адгезии, натяжение, длина, тип кожи и риск заражения.

«Универсальных пластырей нет, их нужно подбирать индивидуально в зависимости от ситуации. Важно понимать, является ли пациент представителем группы риска (онкобольные, пациенты, проходящие стероидное лечение, новорожденные) и учитывать это при выборе. Также следует обращать внимание на состояние кожи пациента и задачи: поддержка катетера, повязки, тяжелых трубок и др., — говорит Бонни Лоперфидо. — Кроме того, нельзя пренебрегать техниками наложения и снятия пластыря, иначе уровень нанесения кожных травм значительно возрастает. Учитывая всю эту информацию, необходимо помнить, что именно Вы можете улучшить самочувствие пациентов».

О компании «3М Украина»

3М — одна из наиболее инновационных компаний мира, с годовым оборотом в 29,6 млрд. долларов США, штаб-квартира которой находится в г. Сент-Пол, Миннесота. Штат компании насчитывает порядка 84 000 сотрудников в 65 странах мира. Компания 3М работает по 35 направлениям, объединенным в 6 основных бизнесов: Системы визуальных коммуникаций, Товары для дома и офиса, Телекоммуникации и электроника, Здравоохранение, Материалы для промышленности и транспорта, Материалы и средства для обеспечения безопасности.

С начала 1990-х годов 3М представляет в Украине современные и качественные решения для улучшения безопасности и повышения эффективности производства. А в 2005 зарегистрирована дочерняя компания ООО «3М Украина», которая предоставляет партнерам лучшие комплексные решения для развития бизнеса.

Более подробную информацию о компании и продуктах «3М Украина» можно найти на веб-странице <http://3m.ua>

Контакты для прессы

Кристина Гуцалова
Пресс-служба
ООО «3М Украина» HOSHVA PR
тел.: (044) 364-14-33
тел. (067) 782-02-92
e-mail: goutsalova@hoshvapr.com.ua

Надежда Матухно
Специалист по корпоративному маркетингу и коммуникациям
ООО «3М Украина»
тел. (044) 490-57-77; тел. (050) 441-95-31
e-mail: nmatukhno@mmm.com

БОЛЬОВІ ПОЛІНЕВРОПАТІЇ. ПЕРСПЕКТИВИ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

А.А. Невірковець

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

Резюме. Поліневропатії характеризуються дифузним ураженням периферичних нервових волокон, що входять до складу різних нервів. У клінічній картині спостерігаються порушення рухливості, чутливі розлади, вегетативна дисфункція. При деяких формах поліневропатії одним із провідних в клінічній практиці є больовий синдром. У статті наведені патофізіологічні механізми формування больового синдрому при основних формах поліневропатій.

Ключові слова: поліневропатія, невропатичний біль.

Вступ

Больові поліневропатії (БП) зустрічаються порівняно часто, але їх діагностика, диференційна діагностика, лікування залишаються актуальною проблемою. Заснована в 1973 році Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP), що об'єднує науковців, лікарів, медсестер, налічує понад 7 тисяч членів із 95 країн світу, дає наступне визначення болю: біль — це неприємні сенсорні або емоційні відчуття, пов'язані з реальним або потенційним ураженням тканин або описані в межах такого ураження [1]. Дане визначення дає чітко окреслений фактор ураження й фактор суб'єктивного відчуття ураження, як на сенсорному рівні, так і на емоційному. За тривалістю розрізняють гострий біль (триває менше 6 місяців, зазвичай зникає після усунення травмуючого агенту) і хронічний (понад 6 місяців) [3,4,8]. Поліневропатії займають чільне місце у структурі больових синдромів. Найпоширенішими є метаболічні, дизимунні, токсичні, паранеопластичні, інфекційні і спадкові БП. БП проявляються сенсорними, вегетативно-трофічними і руховими порушеннями, але в клінічній картині переважають сенсорні порушення і невропатичний біль, який є домінуючим симптомом [4–6,12].

Попри важливість означеної проблеми для клінічної практики, у доступній науковій літературі ми не зустріли оглядів, у яких з останніх позицій було б систематизовано дані стосовно патофізіологічних механізмів формування больового синдрому при БП, що і спонукало нас до виконання даної роботи.

Мета роботи — систематизувати та узагальнити дані літератури щодо патофізіологічних механізмів формування больового синдрому при БП.

Як показав огляд літературних джерел, патофізіологічні механізми невропатичного болю досить різноманітні і наразі залишаються дискусійними. Периферичними компонентами механізмів невропатичного болю вважа-

ють ектопічну активність первинних аферентів із ділянок аксональної дегенерації і сегментарної демієлінізації, ефаптичне передавання збудження, ноцицептивну сенситизацію за рахунок концентрування аллогенних субстанцій, активізування ноцицепторів, патологічне імпульсування із аксональних розгалужень при регенеруванні нерва [4]. На наш погляд, найдоцільніше представлено систематизацію механізмів виникнення периферичного болю J.W. Scadding (2006) [12].

За діаметром волокон нервів виділяють товсті мієлінізовані А-α і А-β волокна, середньомієлінізовані А-γ волокна, слабкомієлінізовані А-δ і тонкі немієлізовані С-волокна. Відомо, що волокна А-α і А-β відповідають за моторну функцію, вібраційну і тактильну чутливість, а волокна А-γ — за моторну функцію і інтрафузальну іннервацію. В той час як А-δ і С-волокна проводять температурну чутливість, біль і вегетативні сигнали.

Невропатичний біль, зазвичай, проявляється сенсорними позитивними і негативними симптомами, а також вегетативними порушеннями в зоні болю. До позитивних симптомів відносять спонтанний біль, який може бути пароксизмальним або постійним у вигляді шкірного, глибокого, вісцерального, а також стимулзалежний біль, що проявляється алодинією, яка може бути механічною, динамічною, термічною. До позитивних симптомів відносять також гіпералгезію і гіперпатію.

До негативних сенсорних симптомів відносять зниження температурної, вібраційної і глибокої чутливості. Вегетативна дисфункція може виражатися у вазомоторних і трофічних порушеннях у вигляді зміни забарвлення, температури шкірних покривів, порушення потовиділення, росту волосся і нігтів. До позитивних рухових симптомів відносять крампи, фасцикуляції, дистонію, міокімії, нейроміотонію, посилення фізіологічного тремору, а до негативних — гіпотонію, слабкість і атрофію м'язів.

Таблиця 1

Клінічні симптоми і механізми виникнення невропатичного болю (за J.W. Scadding)

Біль/стимул	Залучені аферентні волокна	Механізм
Постійний біль	Ноцицептори. А-δ і С	Ектопічна активність в периферичному аксоні і спинномозковому ганглії
Деаферентаційний біль	Ні	Дизінгібування нейронів заднього рогу
Статична гіпералгезія	С	Сенситизація ноцицепторів С-волокон
Динамічна гіпералгезія, алодинія	А-β	Центральна сенситизація, що ініційована ноцицептором «на вході»
Гіпералгезія на укол	А-δ	Центральна сенситизація, така що ініційована, але не підтримується ноцицептором «на вході»
Холодова гіпералгезія	Холод-сенситивні С	Центральне дизінгібування і, можливо, периферична сенситизація
Теплова гіпералгезія	С	Сенситизація ноцицепторів
Гіперпатія	А-β або С	Центральна сенситизація
Біль, що катехоламін/симпатично обумовлений	А-β, А-δ або С	Периферична сенситизація внаслідок експресії β-адренергічних рецепторів в ушкоджені нерві

Обстеження хворих на БП включає загальні аналізи крові і сечі, дослідження функції печінки і нирок, визначення ревмопроб, імунологічні дослідження, антивіральних антитіл, білкового спектра фракцій сироватки крові, глюкози крові, радіоімуннологічні дослідження гормонів щитоподібної залози, вмісту вітамінів у сироватці крові, ультразвукове дослідження внутрішніх органів і рентгенологічне дослідження грудної клітки, дослідження цереброспінальної рідини, електронейромографічні дослідження, кількісне сенсорне тестування, дослідження контактних теплових викликаних потенціалів, лазерних викликаних потенціалів. При показаннях проводять біопсію шкіри, м'язів, нервових волокон, а для виключення спадкових невропатій — генодіагностику [4,6,12].

Для скринінгу пацієнтів із неврологічним болем розроблені різні анкети і комбіновані шкали оцінювання як суб'єктивних скарг, так і об'єктивних неврологічних симптомів. Наразі одним із найчутливіших вважають опитувальник DN4, наявність 4 і більше позитивних відповідей із 10 пунктів названого опитувальника дозволяють стверджувати про неврологічне походження болю. Чутливість методики DN4 складає 80%, що дозволяє використовувати її для скринінгу невропатичних больових синдромів.

Наразі не існує загальноприйнятої класифікації БП. Найчастіше за причинами виділяють наступні БП: ідіопатична дистальна сенсорна невропатія, метаболічні поліневропатії (діабетична, алкогольна, гіпотиреоїдна, порфірійна, уремична, амліодна, внаслідок дефіциту вітамінів і харчування), медикаментозна, токсична, паранеопластична, спадкові, інфекційні (ВІЛ/СНІД-інфекція, лепра, кліщовий борреліоз тощо), дизіммунні (синдром Гієна—Барре, парапротейнемія тощо) [6].

З морфологічної точки зору переважна більшість БП обумовлена ураженням метамелінізувальних і безмієлінових волокон і тому є здебільшого аксонопатіями. Захворювання може мати гострий перебіг при інфекційних, ішемічних, токсичних БП; підгострий — при метаболічних, дизіммунних, медикаментозних БП; хронічний — при спадкових [2,6–8].

Проблема гострого больового синдрому наразі доволі ефективно вирішується за допомогою опіатів, водночас питання лікування хронічного болю, особливо з огляду на формування синдрому залежності від опіатів, є далеким від остаточного вирішення. Серед хронічних видів болю прийнято виділяти три основні види — психогенний, соматогенний, невропатичний [1,5]. Психогенний біль є виявом різноманітних психічних розладів, наприклад депресій. З огляду на походження такого болю не викликає подиву висока ефективність психотерапії і антидепресантів. Соматогенний біль пов'язаний із активацією ноцирецепторів при травмах, запаленні, ішемії або розтягненні тканин. Клінічно виділяють посттравматичний і післяопераційний больові синдроми, біль при захворюваннях внутрішніх органів, у онкологічних хворих, міофасціальні больові синдроми тощо [4–6,12].

У хворих із невропатичним болем, на відміну від соматогенного, має місце первинне ушкодження периферичної та/або центральної нервової системи [4,12]. До особливостей невропатичного болю відносять здатність зберігатися навіть після усунення вогнища первинного ураження або навіть виникати у віддалені терміни, що свідчить про втрату охоронної функції, стаючи причиною страждань хворого. Як приклад можна навести постгерпетичну невралгію, за якої після регресії висипки може тривалий час зберігатися інтенсивний невропатичний біль.

Розрізняють центральні і периферичні патогенетичні механізми формування больового синдрому при БП [11]. До периферичних механізмів відносять зміну порогу збудливості ноцирецепторів, активацію «дрімаючих» ноцирецепторів, сегментарну атрофію, демієлінізацію, появу ектопічних розрядів із ділянок дегенерації й регенерації нервових волокон. Потік больових імпульсів, що виникає на периферії, прямує до центральної нервової системи. Наразі є встановленими механізми ушкодження периферичних нервів. Це поліоновий, гексозаміновий шляхи, активація протеїнази С, ейкозаноїдів і циклооксигенази, гіперпродукція кінцевих продуктів надлишкового оксидативного стресу тощо. Різні види БП мають свої власні патогенетичні механізми формування, тому, очевидно, не завжди обґрунтованим призначення нестероїдних протизапальних препаратів для усунення невропатичного болю.

Центральні механізми болю полягають у виникненні осередку збудження на різних рівнях центральної нервової системи унаслідок порушення гальмівних процесів проходження больових імпульсів з периферії, що і формує відчуття болю. Поява таких осередків збудження пов'язана з так званою центральною сенситизацією нейронів. В нормі імпульс з периферії повинен поступово згасати й зникати, а при БП він не тільки не згасає, а навпаки — потенціюється, примножується і посилюється, залучаються до патологічної імпульсації і збудження сусідні нейрони, а також нейрони із вищих центрів больового сприйняття. Для БП характерним є феномен «wake-up», або підбурювання. Означене явище докладно було викладено у теорії Г.Н. Крижанівського (1997) [3]. Згідно з цією теорією у ЦНС при БП можуть формуватися так звані агрегати нейронів із патологічною епілептиформною активністю. Тобто генез болю при БП має певні своєрідні риси, що відмежовують його від інших больових синдромів. До інших особливостей хронічного болю при БП є його поєднання з розвитком депресивного синдрому та порушеннями сну.

До недавнього часу у комплексному лікуванні БП широко застосовувалися трициклічні антидепресанти, антиконвульсанти, антиаритмічні препарати. На жаль, у зв'язку із значною кількістю холінолітичних побічних ефектів з боку трициклічних антидепресантів і недостатньою ефективністю антиконвульсантів та антиаритмічних препаратів поширення таке лікування БП не набуло [9,10]. Із появою антиконвульсантів другого покоління відкрилися нові можливості до адекватного лікування хворих із БП.

Звісно, у короткому огляді неможливо навести всебічну інформацію щодо патогенезу, нейрохімії БП, поза увагою залишився виклад всіх переваг та недоліків їх фармакотерапії. Ми намагалися ще раз акцентувати увагу всіх спеціалістів, які переймаються лікуванням больових синдромів, до актуальної проблеми сучасної медицини.

Висновки

БП порівняно часто зустрічаються у лікарській практиці, але їх діагностика, диференційна діагностика, лікування залишаються актуальною проблемою. Патолофізіологічні механізми невропатичного болю досить різноманітні і наразі залишаються дискусійними і остаточно не вирішеними.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення патолофізіологічних механізмів невропатичного болю при різних видах БП, їх діагностики, диференційної діагностики і нових підходів до лікування є перспективним напрямком наукових досліджень.

ЛИТЕРАТУРА

1. www.iasp-pain.org.
2. Клинические проявления болевого синдрома при дистальной диабетической полиневропатии / А. Н. Баринов, И. А. Строков, Н. Н. Яхно [и др.] // Боль. — 2003. — № 1. — С. 21—25.
3. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы / Г. Н. Крыжановский. — М.: Медицина, 1997. — 350 с.
4. Кукушкин М. Л. Механизмы патологической боли / М. Л. Кукушкин, В. К. Решетняк [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.painstudy.ru>. — Название с экрана.
5. Кукушкин М. Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов / М. Л. Кукушкин // Боль. — 2003. — № 1. — С. 5—12.
6. Мозолевский Ю. В. Болевые полиневропатии / Ю. В. Мозолевский, М. В. Чурюканов // Боль. — 2009. — № 1. — С. 2—6.
7. Особенности патогенеза и клинических проявлений дистальной диабетической невропатии у больных сахарным диабетом типов 1 и 2 / О. Е. Зиновьева, Б. Б. Салтыков, Ф. Е. Горбачева [и др.] // Неврологич. журн. — 2006. — № 5. — С. 14—20.
8. Острый болевой невропатический синдром у больных сахарным диабетом / И. А. Строков, Э. А. Войчик, О. И. Пегасова [и др.] // Боль. — 2004. — № 4. — С. 43—48.
9. Bowsher D. Postherpetic neuralgia and treatment: a retrospective survey of 191 patients / D. Bowsher // J. Pain Symptom Manage. — 1996. — Vol. 12. — P. 290—299.
10. Kost R. G. Postherpetic neuralgia — pathogenesis, treatment and prevention / R. G. Kost, S. E. Straus // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 32—42.
11. Ochoa J. L. Sensory mechanisms in peripheral nerve disease // Peripheral Neuropathy; ed: Didier Cros. — Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001. — P. 294—302.
12. Scadding J. W. Clinical examination / J. W. Scadding // Handbook of clinical neurology. — 2006. — Vol. 81. — P. 385—395.

БОЛЕВЫЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ. ПЕРСПЕКТИВЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.А. Невирковец

Резюме. Полиневропатии характеризуются диффузным поражением периферических нервных волокон, входящих в состав различных нервов. В клинической картине наблюдаются двигательные нарушения, чувствительные расстройства, вегетативная дисфункция. При некоторых формах полиневропатии одним из ведущих в клинической практике является болевой синдром. В статье представлены патофизиологические механизмы формирования болевого синдрома при основных формах полиневропатий.

Ключевые слова: полиневропатия, невропатическая боль.

PAINFUL POLYNEUROPATHY. PROSPECTS OF SCIENTIFIC STUDY RESEARCHES

A.A. Nevirkovets

Summary. The polyneuropathies are characterized by a diffuse damage of peripheral nerve fibers which are the part of different nerves. Movement and sensitive disorders, vegetative dysfunction may be observed in clinical presentation. One of the cardinal manifestations of some types of polyneuropathies is a pain syndrome. The article reviews pathophysiological pain-generating mechanisms in patients with the basic types of painful polyneuropathies.

Key words: polyneuropathy, neuropathic pain.

НОВОСТИ

Большинство детей в мире страдает от обезвоживания

Почти две трети детей пьют воду в недостаточном объеме за завтраком. Это, по словам ученых из Медицинской школы Университета Шеффилда, приводит к настоящему обезвоживанию, передают зарубежные СМИ.

Эксперты сделали этот вывод на основе обследования более 450 британских детей 9–11 лет. Оказалось, 60% детей почти находились на стадии обезвоживания. Тогда ученые решили проверить, что утром дети едят и пьют. Они также измерили концентрацию мочи — основной показатель уровня гидратации.

Комментирует профессор Жерар Фридендера из Медицинской школы Университета Декарта: «Озвученные выводы очень тревожны. Дети не потребляют в начале дня достаточный объем жидкости и не способны

поддерживать водный баланс. Они особенно подвержены обезвоживанию, нередко не обращая внимания на жажду».

Кстати, подобное исследование во Франции и США показало: от 62,2% до 64% детей приходили в школу, получив недостаточный объем воды. Между тем, Европейское управление по безопасности продуктов питания рекомендует мальчикам в возрасте от девяти до 13 лет выпивать по 2,1 литра жидкости в день, а девочкам — по 1,9 литра.

Правда, детские психологи признают: непросто заставить ребенка выпить такой объем. Секрет — частое потребление малых порций. Перед школой ребенок обязательно должен выпивать стакан воды, а в рюкзак лучше положить бутылку с обычной водой.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ХОЛЕСТАЗОМ

Т.М. Клименко*, О.Ю. Карапетян*, О.С. Каратай**, О.П. Мельничук**

*Кафедра неонатологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

**Харьковский городской перинатальный центр

Резюме. В статье приведены данные относительно клинической эффективности лекарственного препарата «Укрлив» суспензия (урсодезоксихолиевая кислота) в комплексном лечении новорожденных детей с холестаозом.

Ключевые слова: новорожденные, неонатальная желтуха, холестаоз, урсодезоксихолиевая кислота.

Введение

Гипербилирубинемия является одним из наиболее частых нарушений метаболизма, выявляемых в период новорожденности, и независимо от причин — физиологических или патологических — всегда требует особого внимания. Нарастание интенсивности желтухи в динамике наблюдения за новорожденным, появление зеленоватого оттенка кожи с постепенным увеличением размеров печени, появление ахолии стула и темного цвета мочи свидетельствуют о нарушении экскреторной функции гепатобилиарной системы — неонатальном холестазе [3].

Формирование неонатального холестаза может быть обусловлено заболеваниями гепатобилиарной системы, которые вызывают морфофункциональные особенности печени и желчных протоков и характеризуются высоким уровнем синтеза желчных кислот и незрелостью их печеночно-кишечной циркуляции — внутрипеченочные причины, а также совокупностью неспецифических патологических факторов перинатального периода, т.е. иметь внепеченочное происхождение [4].

В структуре внепеченочных причин формирования неонатального холестаза ведущее место занимают состояния, сопровождающиеся развитием гипоксии или ишемии гепатобилиарной системы, гипоперфузией желудочно-кишечного тракта, стойкой гипогликемией, метаболическим ацидозом и застойной сердечно-сосудистой недостаточностью. Важное место в развитии холестаза занимают системные и локализованные инфекции различной этиологии. Синтез и экскреция сложного каскада медиаторов воспаления купферовскими клетками, гепатоцитами и эндотелиальными клетками оказывают непосредственное влияние на образование и экскрецию желчи. Гемолитическая болезнь новорожденных, ввиду значительного повышения концентрации билирубина с изменением коллоидных свойств желчи и повышением ее вязкости, нарушает экскреторную функцию гепатобилиарной системы. Кроме того, билирубин может оказывать непосредственное токсическое действие на мембраны гепатоцитов и митохондрии клеток. Лечебные мероприятия, проводимые новорожденным в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, включают потенциально гепатотоксичные лекарственные средства, полное парентеральное питание, которое также способствует нарушению функционального состояния гепатобилиарной системы. Развитие холестаза чаще отмечается у недоношенных новорожденных при одновременном действии на функцию печени и состояние желчных протоков нескольких патологических факторов. В основе этих изменений лежат различные по степени выраженности деструктивные изменения желчевыводящих протоков, нарушение проницаемости мембран гепатоцитов и межклеточных соединений, являющиеся в большинстве случаев обратимыми при проведении своевременной терапии. Характерной особен-

ностью неонатального холестаза, обусловленного внепеченочными причинами, является его зависимость от тяжести и длительности патологических состояний перинатального периода [4].

В зависимости от уровня поражения гепатобилиарной системы принято различать внутри- и внепеченочный холестаза. Внепеченочный холестаза связан с нарушением пассажа по желчевыводящим путям вследствие нарушения структуры и функции желчевыводящей системы: атрезия внепеченочных желчевыводящих путей, киста холедоха и другие врожденные аномалии желчевыводящих путей; сдавление желчевыводящих протоков (кистой, опухолью и т.д.) или их обтурация; синдром стужения желчи [1,3].

Внутрипеченочный холестаза возникает в связи с нарушением синтеза компонентов желчи и их поступлением в желчные капилляры. Его причины: инфекционные заболевания, в т.ч. сепсис вирусной, бактериальной или микст-этиологии; эндокринные расстройства (гипотиреоз, гипопитуитаризм); хромосомные нарушения (трисомия по 13, 18, 21 паре хромосом), семейные наследственные синдромы (синдром Алажилля и др.); применение некоторых лекарственных средств (цефалоспорины I поколения, ампициллин, гентамицин, фураземид, антиконвульсанты), длительное полное парентеральное питание; врожденные нарушения метаболизма (галактоземия, муковисцидоз, нарушение синтеза желчных кислот вследствие ферментопатии и др.) [1,3].

Важнейшей составной частью комплексной терапии синдрома холестаза является терапия с использованием препаратов с гепатопротективным, холеретическим, гипохолестеринемическим действием [1,5]. Представителем такого ряда препаратов является отечественный препарат «Укрлив». Основное действующее вещество — урсодезоксихолиевая кислота (УДХК), которая представляет собой нетоксичную третичную желчную кислоту, в норме содержащуюся в желчи человека в небольших количествах (не более 5% от общего пула желчных кислот) [2]. Она является более полярной и гидрофильной по сравнению с другими желчными кислотами, что обуславливает ее высокую и высокую холекинетическую активность. Механизм ее действия связан с вытеснением токсичных желчных кислот из энтерогепатической циркуляции путем конкурентного ингибирования всасывания в подвздошной кишке. УДХК встраивается в базолатеральную мембрану гепатоцита и оказывает цитопротекторный эффект [1,2,5].

Целью настоящего исследования было изучение клинической эффективности лекарственного препарата «Укрлив» в форме суспензии (урсодезоксихолиевая кислота) в комплексном лечении новорожденных детей с холестаозом.

Материал и методы исследования

Проанализированы результаты наблюдения за 26 новорожденными с холестаозом, находившимися на лечении

в ХГПЦ, из которых 16 (61,5%) детей были недоношенными со сроком гестации 27–35 недель. Из исследования исключены дети с врожденной патологией гепатобиллиарной системы, требующей хирургического лечения. Возраст новорожденных при поступлении в стационар составлял от 1,5 до 6 суток.

У 9 (34,6%) новорожденных отмечалось гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС вследствие перенесенной гипоксии при рождении, ВЖК II степени зарегистрировано — у 1 (3,8%) ребенка, I степени — у 3-х (11,5%) детей. У 8 (30,8%) новорожденных была диагностирована внутриутробная одно- или двусторонняя очаговая пневмония. Изоиммунизация по АВО-системе или Rh-фактору наблюдалась у 5 (19,2%) детей, троим из которых была проведена операция заменного переливания крови. У 6 (23,1%) детей в раннем неонатальном периоде зарегистрировано снижение толерантности к энтеральному питанию, что потребовало назначения полного парентерального питания. У 3 (11,5%) недоношенных новорожденных диагностирована диабетическая фетопатия. У 3 (11,5%) детей причина развития холестаза не определена.

Все обследованные дети получали комплексную терапию основного заболевания, патогенетически обоснованную желчегонную терапию с ограниченным использованием потенциально гепатотоксичных лекарственных средств.

Обследованные новорожденные были разделены на 2 группы: дети, составившие 1-ю группу (n=12) с гепатопротекторной и холеретической целью получали УДХК (Укрлив) по 10–15 мг/кг в сутки в виде суспензии 1 раз в день за 15–20 минут до кормления в течение 10–14 дней, дети 2-й группы (n=14) — препарат растительного происхождения. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по всем основным характеристикам.

На протяжении всего курса лечения эффективность его оценивалась по следующим критериям: интенсивность желтушного синдрома, характер динамики снижения уровня билирубина, соотношение прямой и непрямой его фракций, уровень трансаминаз.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного комплексного лечения у всех новорожденных произошла нормализация билирубинового обмена, что оценивалось клинически и лабораторно.

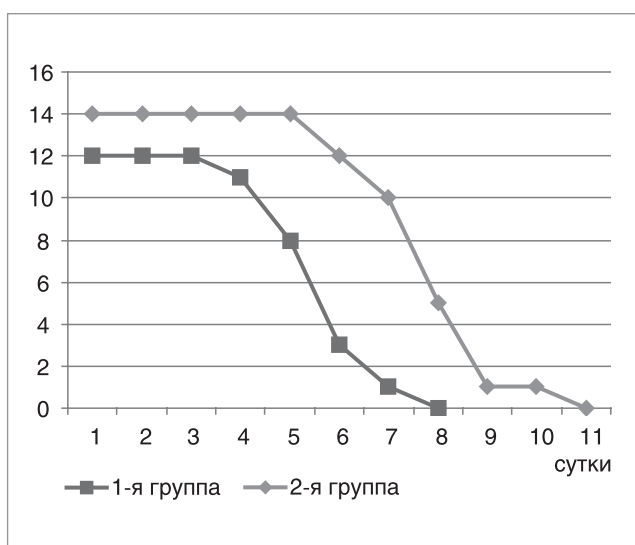


Рис. 1. Динамика купирования зеленоватого оттенка желтухи у детей (клиническая оценка)

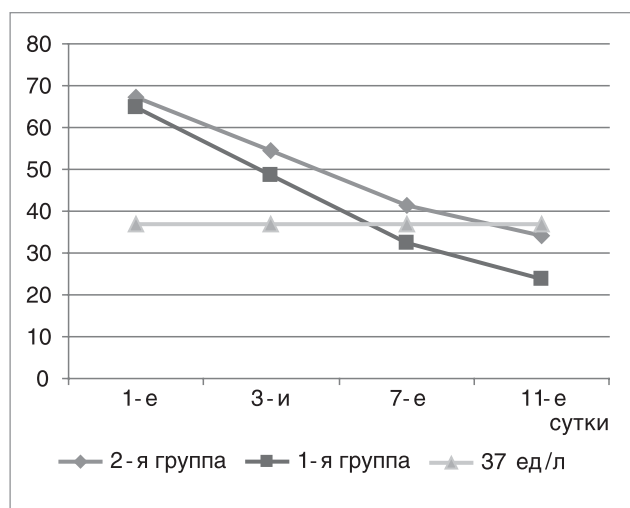


Рис. 2. Динамика снижения активности аланиновой аминотрансферазы в группах сравнения (норма — до 37 ед/л)

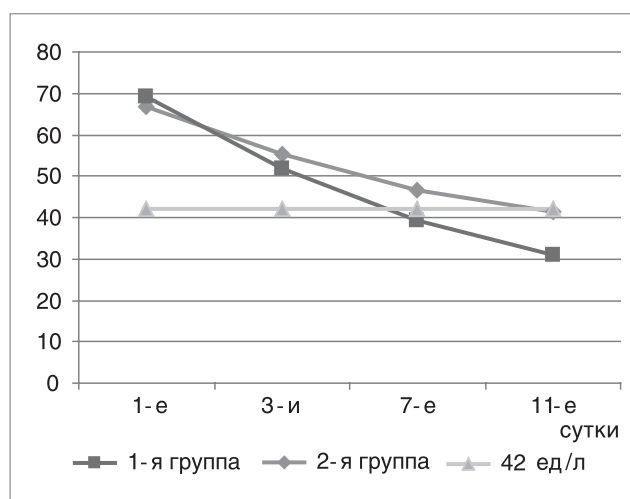


Рис. 3. Динамика снижения активности аспарагиновой аминотрансферазы в группах сравнения (норма — до 42 ед/л)

Клинически оценить изменение интенсивности желтушного синдрома не представлялось возможным в связи с тем, что все дети получали фототерапию. Поэтому при проведении исследования оценивалось изменение оттенка желтухи у каждого больного. В 1-й группе зеленоватый оттенок кожи у детей был купирован к 4–7 суткам от начала лечения, а во 2 группе — к 6–10 суткам. Динамика изменения оттенка желтухи в обеих группах представлена на рис. 1.

При поступлении детей в отделение максимальное значение уровня общего билирубина составило в среднем $224,3 \pm 18,5$ мкмоль/л в 1-й группе и $216,6 \pm 19,3$ мкмоль/л в группе сравнения, прямая фракция составляла в среднем 18–24% от уровня общего билирубина. Активность трансаминаз (аланиновой — АЛТ, аспарагиновой — АСТ) была умеренно повышена у всех новорожденных и составила в среднем в 1-й группе АЛТ — $64,8 \pm 4,3$ ед/л (норма до 37 ед/л), АСТ — $69,2 \pm 4,8$ ед/л (норма до 42 ед/л), а в группе сравнения — $67,2 \pm 5,1$ ед/л и $66,9 \pm 4,7$ ед/л соответственно. Динамика снижения активности трансаминаз в группах сравнения посуточно от начала лечения представлена в диаграммах: АЛТ — на рис. 2, АСТ — на рис. 3,

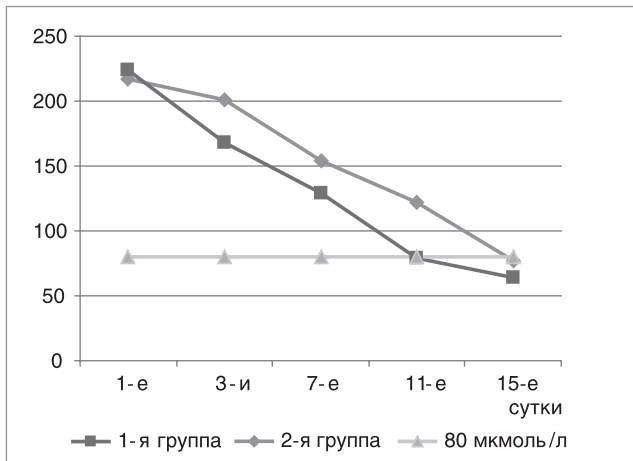


Рис. 4. Динамика снижения уровня общего билирубина в группах сравнения

а динамика снижения уровня общего билирубина — на рис. 4.

Нормализация активности трансаминаз в 1-й группе отмечена к 7–9 дню от начала лечения (рис. 2, 3), снижение прямой фракции билирубина (менее 10% от уровня общего) произошло на 4–8 сутки от начала лечения, что коррелирует с купированием зеленоватого оттенка кожи.

Снижение уровня общего билирубина до 80 мкмоль/л — на 10–12-е сутки (рис. 4). В группе сравнения нормализация вышеупомянутых показателей отмечена на 2–3 суток позже. Среди детей основной группы не отмечалось аллергических и диспептических явлений, которые можно было бы связать с приемом препарата «Укрлив».

Выводы

Включение в комплексную программу лечения неонатального холестаза отечественного препарата урсодезоксихолевой кислоты «Укрлив» способствует быстрой регрессии симптомов у новорожденных с перинатальной патологией. Создание отечественного протокола ведения новорожденных с холестазом будет способствовать улучшению качества ранней диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. В. Синдром холестаза у детей / Ю. В. Белоусов // Здоров'я України. — 2011. — вер. — С. 52–54.
2. Інструкція до використання препарату Укрлів : наказ МОЗ України від 11.10.11. №6558, №UA/11750/02/01.
3. Неонатология. Национальное руководство / под ред. Я. Я. Володина. — М. : ГЭОТАР, 2008. — С. 10–65.
4. Посібник з неонатології / Фонд допомоги і розвитку дітям Чорнобиля; за ред. Дж. П. Клоерті, Е. К. Ейхенвальда, Е. Р. Старка. — 6 вид. — К. : Фенікс, 2010. — 840 с.
5. Эль-Рафе Н. Роль урсодезоксихолевой кислоты в лечении холестаза у детей / Н. Эль-Рафе, Ф. Готтланд // Consilium medicum Ukraine. — 2008. — № 10. — С. 20–22.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ УРСОДЕОКСИХОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ХОЛЕСТАЗОМ

Т.М. Клименко, О.Ю. Карапетян, О.С. Каратай, О.П. Мельничук

Резюме. У статті наведено дані щодо клінічної ефективності лікарського препарату «Укрлів» суспензія (урсодезоксихолева кислота) у комплексному лікуванні новонароджених дітей з холестазом.

Ключові слова: новонароджені, неонатальна жовтяниця, холестаз, урсодезоксихолева кислота.

EXPERIENCE OF URSODEOXYCHOLIC ACID USE IN NEWBORNS WITH CHOLESTASIS

T.M. Klimenko, O.Yu. Karapetyan, O.S. Karatay, O.P. Melnichuk

Summary. This article presents data concerning clinical efficacy of «Ukrliv» suspension (ursodeoxycholic acid) in complex therapy of newborns with cholestasis.

Key words: newborns, neonatal jaundice, cholestasis, ursodeoxycholic acid.

РОЛЬ МІЖГЕННОЇ ВЗАЄМОДІЇ У РОЗВИТКУ КРИТИЧНИХ СТАНІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Н.Г. Горovenko¹, С.П. Кир'яченко^{1,2}, З.І. Россоха²

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

²Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України, м. Київ

Резюме. Представлені в літературі дані щодо ролі генетичних факторів у розвитку та перебігу критичних станів у новонароджених мають розрізнений характер. Комплексної оцінки впливу поліморфних варіантів генів та ген-генної взаємодії у новонароджених раніше не проводилося. Нами було виявлено асоціацію генотипів ID, DD гена ACE; AC, CC гена AT2R1; AG, AA гена TNF- α ; CT гена MTHFR з розвитком критичних станів у новонароджених та побудовано прогностичну модель з високим потенціалом передбачення 76,2%. Встановлено, що досліджені нами гени задіяні в різних ланках патогенезу критичних станів, оскільки для них не виявлено ген-генного взаємозв'язку, за винятком генів ACE та AT2R1, для яких показано синергічну взаємодію.

Ключові слова: генетичний поліморфізм, новонароджені, мультифакторна просторова редукція.

Вступ

У клінічній медицині на сьогодні існують складнощі з оцінкою стану новонароджених та прогнозом розвитку у них критичних станів у ранньому неонатальному періоді. Прогрес у розробці генетичних технологій та сучасні аспекти проведення досліджень щодо з'ясування ролі генетичної компоненти у розвитку мультифакторних захворювань і патологічних станів вимагають застосування нових методів статистичного аналізу для визначення міжгенної взаємодії. Параметричні статистичні методи, які традиційно продовжують використовуватися більшістю авторів у своїх дослідженнях, мають певні обмеження і не дозволяють чітко охарактеризувати генетичні ефекти і міжгенну взаємодію та оцінити їх вплив на ризик розвитку захворювання у цілому.

Використання програми мультифакторної просторової редукції (Multifactor-Dimensionality Reduction, MDR) — нового непараметричного методу статистики — дозволяє виділити головні, незалежні та спільні ефекти впливу поліморфізму генів та побудувати модель з найбільшим потенціалом передбачення при проведенні дослідження за принципом випадок-контроль [6–9]. У попередніх наших роботах було визначено роль поліморфних варіантів генів ACE, AT2R1, TNF- α , MTHFR у розвитку критичних станів у новонароджених [1–5].

Метою даної роботи стала оцінка ролі міжгенної взаємодії у розвитку критичних станів у новонароджених.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження було залучено 345 новонароджених. Основну групу склали 128 новонароджених чоловічої статі

та 107 дітей жіночої статі з важкою перинатальною патологією, яких було госпіталізовано у спеціалізовані відділення патології новонароджених УДСЛ «ОХМАТДИТ» із пологових будинків м. Києва на 3–5 добу після народження.

Серед 235 новонароджених з важкою перинатальною патологією у 201 (85,53%) дитини перебіг раннього неонатального періоду був ускладнений клінічними проявами перинатальної асфіксії та перинатального гіпоксично-ішемічного ушкодження мозку, 151 (64,26%) новонароджений мав респіраторний дистрес-синдром (РДС), 69 (29,36%) — некротичний ентероколіт (НЕК), 84 (35,74%) — неонатальну жовтяницю, 83 (35,32%) — дихальну та 17 (7,23%) — ниркову недостатність, внутрішньошлункові крововиливи діагностовані у 7 (2,98%) дітей, 32 новонароджених (13,62%) мали перивентрикулярну лейкомаляцію, 30 (12,77%) дітей — набряк головного мозку (НГМ), а 50 (21,27%) новонароджених — затримку внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР). Для новонароджених даної групи були характерними ураження декількох органів та систем, з поєднанням декількох неонатальних синдромів та органом недостатністю

У групу контролю було відібрано 110 клінічно здорових доношених новонароджених (48 дітей чоловічої статі та 62 дитини жіночої статі), народжених у термінових, фізіологічних пологах, що не мали клінічних симптомів перинатальних захворювань і були виписані додому на 3–5 добу із Київського обласного центру охорони здоров'я матері і дитини.

Для оцінки ролі поліморфних варіантів I/D, A1166C, G308A, C677T генів ACE, AT2R1, TNF- ν , MTHFR та з'ясування міжгенної взаємодії у розвитку критичних станів у новонароджених нами було використано методи логістич-

Таблиця 1

Результати логістичної регресії

Поліморфізм	B	S.E.	Df	Sig.	Exp(B)	95% CI. for EXP(B)	
						Lower	Upper
ACE(ID)	0,967	0,307	1	0,002	2,630	1,440	4,805
ACE(DD)	1,018	0,403	1	0,011	2,768	1,257	6,096
AT2R1(AC)	0,816	0,294	1	0,005	2,262	1,272	4,021
AT2R1(CC)	1,981	0,768	1	0,010	7,250	1,610	32,645
TNF α (AG)	0,916	0,291	1	0,002	2,498	1,412	4,420
TNF α (AA)	1,750	0,783	1	0,025	5,756	1,240	26,710
MTHFR(CT)	0,572	0,274	1	0,037	1,772	1,035	3,034
MTHFR(TT)	1,057	0,562	1	0,060	2,877	0,956	8,654

Примітка: B — коефіцієнт регресії, S.E. — стандартна помилка, Exp(B) — відношення шансів, 95% C.I. for EXP(B) — довірчий інтервал, df — ступінь свободи

Таблиця 2

Моделі міжгенної взаємодії у розвитку критичних станів у новонароджених за допомогою програми MDR 2.0. в режимі всебічного пошуку (exhaustive search)

Комбінації генів у моделі (найбільш значущі 2х,3х, 4х компонентні комбінації поліморфізмів)	Точність моделі, що тестується (testing balancing accuracy), %	Перехресна перевірка узгодженості (Cross-Validation Consistency)	Тест перестановки (Permutation test)
ACE	61,53	5/10	p<0,05
ACE/AT2R1	65,34	8/10	p<0,01
ACE /TNF-a/AT2R1	72,53	10/10	p<0,001
ACE/TNF-a/MTHFR/AT2R1	69,50	10/10	p<0,001

Таблиця 3

Класифікаційна таблиця показників належності новонароджених до груп

Observed (показник, що спостерігається)		Class		Predicted (прогнозовано) Percentage Correct (процентний показник точності передбачення)
		control	case	
Class (група)	Control (здорові)	59	51	53,6
	Case (хворі)	31	204	86,8
Overall Percentage (сумарний процентний показник)				76,2

ної регресії (програма SPSS_17) та програма MDR_2.0 (MDR_2.0) [6–9].

Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі нашого статистичного аналізу при проведенні цієї роботи нами було використано метод логістичної регресії для підтвердження ролі поліморфних варіантів I/D, A1166C, G308A, C677T генів ACE, AT2R1, TNF-α, MTHFR у розвитку критичних станів у новонароджених (табл. 1). Попередній аналіз з'ясування ролі досліджуваних поліморфних варіантів проводився нами шляхом обчислення показників χ², відношення шансів (OR) з довірчими інтервалами з використанням програми Statistica 6. Наведені в табл. 1 результати не відрізняються від отриманих та проаналізованих стандартними статистичними методами раніше для окремих поліморфізмів досліджуваних генів [1–5].

Як видно з табл. 1, для генотипів ID, DD гена ACE; AC, CC гена AT2R1; AG, AA гена TNF-α; CT гена MTHFR встановлено асоціацію з розвитком критичних станів у новонароджених.

На другому етапі нами було побудовано предиктивну модель для визначення головних, незалежних та спільних

ефектів досліджуваних генів. Керуючись нашою гіпотезою щодо патогенезу критичних станів та продемонстрованими результатами щодо ролі цих генів, ми залучили до предиктивної моделі всі досліджувані гени.

Прогностичний потенціал був найвищим – 0,7253, при залученні до моделі трьох генів – ACE, TNF-α, AT2R1, а при залученні чотирьох генів, враховуючи MTHFR, він складав – 0,6950 (табл. 2), тобто був нижчим. Однак, враховуючи отримані нами результати та існуючі відомості про роль гена MTHFR у нормальному перебігу внутрішньоутробного розвитку та особливості метаболічних процесів у новонароджених, нами було включено його до предиктивної моделі.

Як видно з табл. 2., коефіцієнт перехресної перевірки був найвищим та визначив статистичну вірогідність для найкращих моделей, якими стали три- та чотирикомпонентна модель. Було показано 100% відтворюваність (10 із 10) та високу точність передбачення для цих моделей ризику розвитку критичних станів у новонароджених.

Побудована нами модель дозволила оцінити вплив міжгенної взаємодії на розвиток перинатальної патології (рис. 1). Високий показник ентропії було визначено для гена TNF-α – 6,08% який, відповідно до зображення, мав негативний взаємозв'язок з іншими генами (штрих-пунктир та пунктир).

Подібний негативний взаємозв'язок був виявлений також для гена MTHFR, який дав найнижчий показник ентропії – 2,82%, тобто в запропонованій моделі визначалася значущість кожного гена, як поодинці так і в сукупності з іншими.

Нами визначено, що ген ACE (показник ентропії якого склав 7,49%) має найбільш вагомий вплив на розвиток перинатальної патології, в той час як ген AT2R1 (ентропія – 4,02%) посилював цей вплив на 4,35% при синергічній взаємодії (суцільна лінія) (рис. 1).

У програмі MDR-2.0_beta_7 також було побудовано графічну модель взаємодії комбінацій досліджуваних генотипів для оцінки їх взаємного впливу на розвиток критичних станів у новонароджених (рис. 2).

Як видно з рис. 2, серед обстежених новонароджених передбачалося отримати 81 комбінацію генотипів чотирьох досліджуваних генів, але 25 комбінацій виявлено не було взагалі (білий колір). Значущими виявилися 56 комбінацій генотипів, у 40 з них було визначено підвищений ризик розвитку патології (темно-сірий колір), у 16 – низький ризик (світло-сірий колір). Прогностичний потенціал моде-

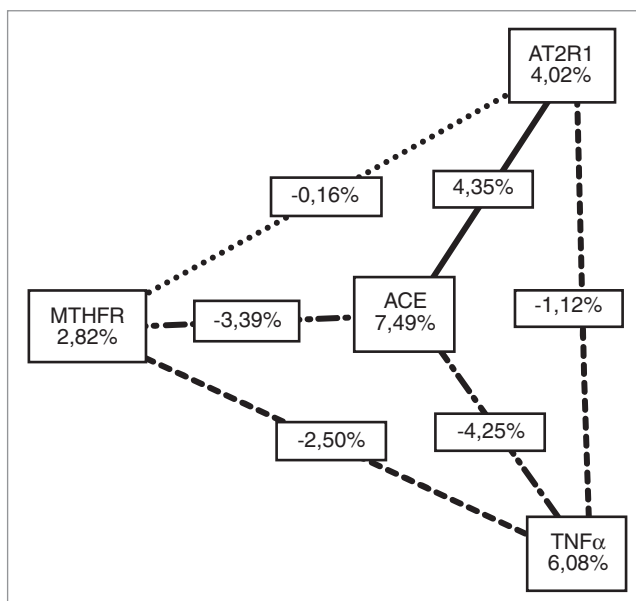


Рис. 1. Дендрограма міжгенної взаємодії

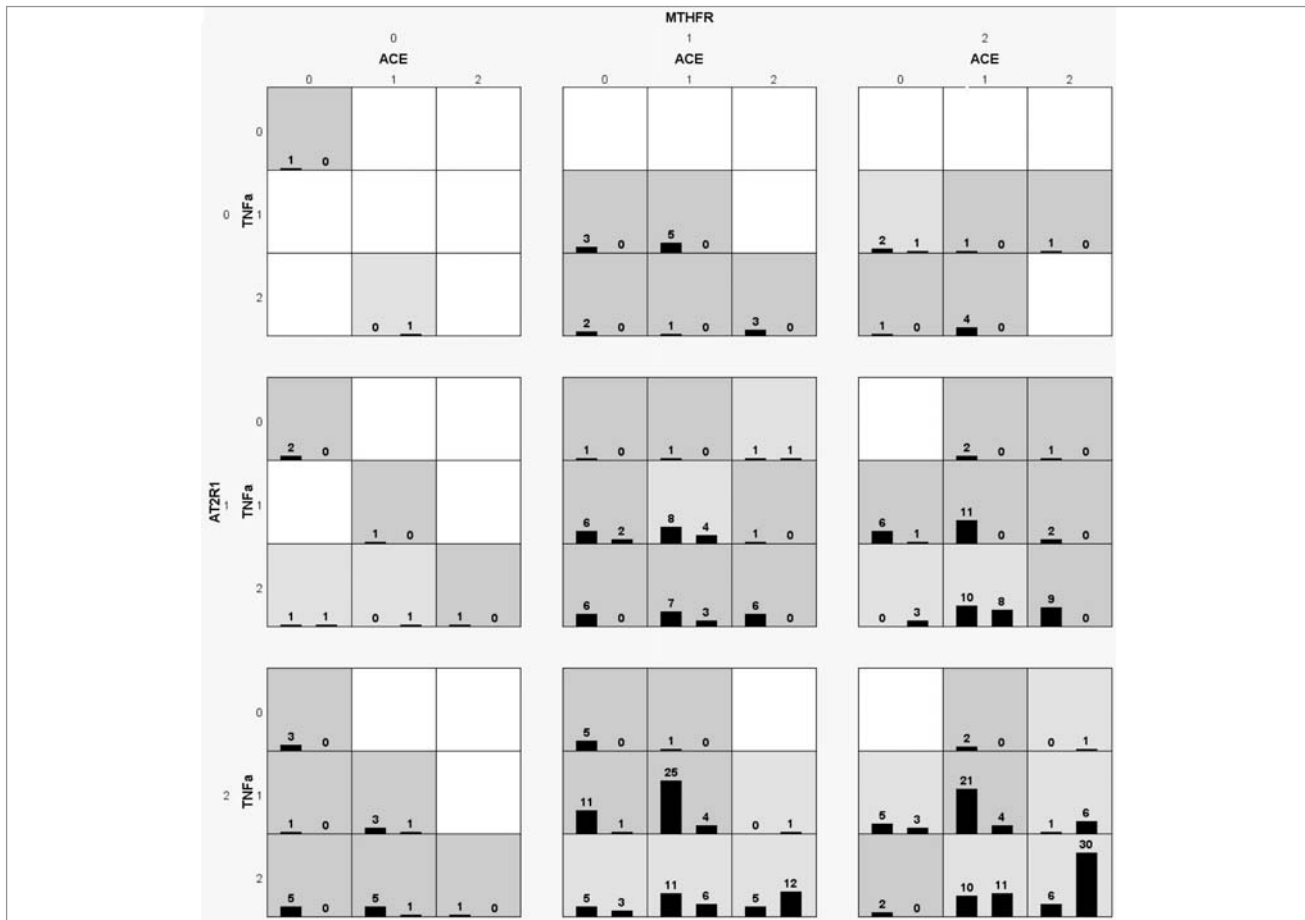


Рис. 2. Графічна модель оцінки ризику розвитку критичних станів у новонароджених залежно від комбінації генотипів

лі для комбінації чотирьох генотипів становив за результатами програми MDR 69,50%, а процент відповідності при оцінці результатів прогнозу, що протиставлялися передбаченим у моделі, склав 76,25% (61 генотип із 81 зустрічався в групах відповідно до класифікації, хворий або здоровий, а 20 генотипів зустрічалися в обох групах). Такий самий відсоток передбачених показників належності до групи хворих або здорових отримали на основі статистичної моделі, розрахованої програмою SPSS_17.0 (табл. 3).

У таблиці 3 наведено оцінку належності обстежених новонароджених до груп хворих або здорових, показано, що із 110 здорових новонароджених 51 було класифіковано як хворого, а із 235 хворих — 31 як здорового. Сумарний процентний показник точності передбачення прогнозів для хворих та здорових становив 76,2%. Отже, при проведенні статистичного аналізу нами було визначено предиктивну модель з 100% відтворюваністю та високою точністю передбачення. Отримані результати показали, що досліджувані нами гени вірогідно пов'язані з розвитком критичних станів у новонароджених. Головний ефект

у розвитку критичних станів із досліджених нами генів належить I/D поліморфізму гена ACE, для якого показано синергічну взаємодію з A1166C поліморфізмом гена AT2R1. Для поліморфізму G308A гена TNF-а та C677T гена MTHFR показано незалежні ефекти на розвиток критичних станів у новонароджених.

Висновки

Отримана нами предиктивна модель показала високу передбачувану цінність для оцінки розвитку критичних станів у новонароджених. Доведено, що досліджені нами гени задіяні в окремих ланках патогенезу критичних станів, в той час як гени ACE та AT2R1 діють як синергісти, що контролюють ренін-ангіотензинову систему. Подальші дослідження із залученням генів, задіяних у регуляцію ренін-ангіотензинової системи, продукції цитокінів та відповідних за метаболізм фолієвої кислоти є перспективними для побудови нової предиктивної моделі з найвищою передбачуваною цінністю та її застосування у практичній медицині.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горovenko Н. Г. Асоціація поліморфних варіантів генів ACE та AT2R1 з розвитком перинатальної патології у новонароджених / Н. Г. Горovenko, С. П. Кир'яченко, З. І. Россоха // Мед. перспективи. — 2010. — Т. XV, № 4. — С. 28—33.
2. Горovenko Н. Г. Асоціація поліморфного варіанту 677TT гену метилентетрагідрофолатредуктази зі скороченням терміну гестації та розвитком перинатальної патології новонароджених / Н. Г. Горovenko, С. П. Кир'яченко, З. І. Россоха // Журн. педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2010. — Т. 72, № 6. — С. 15—20.
3. Горovenko Н. Г. Изучение ассоциации полиморфных вариантов генов ACE (I/D), AT2R1 (A1166C), TNF-α (G308A), MTHFR (C677T) и их комбинаций с риском развития перинатальной патологии и сокращением сроков гестации / Н. Г. Горovenko, С. П. Кир'яченко, З. І. Россоха // Biopolymers and Cell. — 2011. — Vol. 27, № 3. — P. 206—213.

4. Горовенко Н. Г. Изучение ассоциации полиморфных вариантов генов ACE (I/D), AT2R1 (A1166C), TNF- α (G308A), MTHFR (C677T) и их комбинаций с риском развития перинатальной патологии и сокращением сроков гестации / Н. Г. Горовенко, С. П. Кир'яченко, З. И. Россоха // *Biopolymers and cell.* -2011. — Т. 72, № 6. — С. 15—20.
5. Горовенко Н. Г. Роль поліморфізму G308A гена TNF- α у розвитку перинатальної патології в новонароджених / Н. Г. Горовенко, С. П. Кир'яченко, З. І. Россоха // *Здоровье женщины.* — 2010. — № 5. — С. 180—184.
6. Chung Y. Odds ratio based multifactor-dimensionality reduction method for detecting gene-gene interactions (Genetics and population analysis) / Y. Chung, S. Y. Lee, C. Robert // *BIOINFORMATICS.* — 2007. — Vol. 23, № 1. — P. 71—76.
7. Comparison of information-theoretic to statistical methods for gene-gene interactions in the presence of genetic heterogeneity / L. Sucheston, P. Chanda, A. Zhang [et al.] // *BMC Genomics.* — 2010. — Vol. 11. — P. 487 [Electronic recourse]. — Access mode: <http://www.biomed-central.com/1471-2164/11/487>.
8. Multilocus analysis of atopy in Korean children using multifactor-dimensionality reduction / H. W. Park, E. S. Shin, J. E. Lee [et al.] // *Thorax.* — 2007. — Vol. 62. — P. 265—269.
9. Power of multifactor dimensionality reduction and penalized logistic regression for detecting gene-gene interaction in a case-control study / H. He, W. S. Oetting, M. J. Brott, S. Basu // *BMC Medical Genetics.* — 2009. — Vol. 10. — P. 127.

**РОЛЬ МЕЖГЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
В РАЗВИТИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ
У НОВОРОЖДЕННЫХ**

Н.Г. Горовенко, С.П. Кир'яченко, З.И. Россоха

Резюме. Представленные в литературе данные относительно роли генетических факторов в развитии и течении критических состояний у новорожденных имеют разрозненный характер. Комплексной оценки влияния полиморфных вариантов генов и ген-генного взаимодействия у новорожденных ранее не проводилось. Нами была выявлена ассоциация генотипов ID, DD гена ACE; AC, CC гена AT2R1; AG, AA гена TNF- α ; CT гена MTHFR с развитием критических состояний у новорожденных и построена прогностическая модель с потенциалом предикции 76,2%. Установлено, что исследованные нами гены задействованы в различных звеньях патогенеза критических состояний, поскольку для них не выявлено взаимосвязи, за исключением генов ACE и AT2R1, для которых показано синергичное взаимодействие.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, новорожденные, мультифакторная пространственная редукция.

**ROLE OF GENE-GENE INTERACTIONS
IN THE DEVELOPMENT OF CRITICAL STATES
IN THE NEWBORNS**

N.G. Gorovenko, S.P. Kyryachenko, Z.I. Rossokha

Summary: The role of genetic factors in the development and course of the critical states in the newborns has been studied, but presented data are scattered. Comprehensive assessment of gene polymorphic variants impact and gene-gene interaction in the newborns has not been previously investigated. We have identified the association of ID, DD genotype in ACE gene, AC, CC genotype in AT2R1 gene; AG, AA genotype in TNF- α gene; CT genotype in MTHFR gene with the development of critical states in the newborns. We have constructed the prognostic model with 76.2% predictiv values. It is established that the investigated genes are involved in various links in the pathogenesis of critical states, as they found no relationship, except for the ACE and AT2R1 genes, which showed the synergistic interaction.

Key words: genetic polymorphism, newborns, multifactorial dimensional reduction

НОВОСТИ

**Ученые выяснили,
что беременным полезно поскандальить**

Бурные скандалы с супругом помогают беременной женщине ощутить прочность связи с ним. К такому выводу пришли ученые из Пенсильванского университета.

В исследовании участвовали 138 пар, которые ожидали первого ребенка. 82% пар состояли в браке. Психологи попросили всех участников ответить на вопросы о психологическом климате в семье. Кроме того, у всех измерили уровень стрессового гормона кортизола до обсуждения проблемных тем, сразу после него и через 20 минут.

Оказалось, что уровень стресса в организме беременной не зависит от того, насколько конфликтна ситуация. Кроме того выяснилось, что женщины с высокой тревожностью легко восстанавливаются после скандала. По мнению психологов, беременная женщина воспринимает любой контакт (даже скандал) как способ взаимодействия с партнером. Бурное выяснение отношений для нее — доказательство равнодушия со стороны мужа.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ЭНТЕРОЛ® 250

ФРАНЦИЯ

Рекомендован
Всемирной
Организацией
Здравоохранения
(WHO)

ПРОБИОТИК
№1
В МИРЕ

Рекомендован
Европейской
Ассоциацией
Педиатров
(ESPGHAN)
и институтом NICE



 **Brupharmexport**
Ваше здоровье – наша работа



www.brupharm.com.ua

BIOCODEX 

СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ УШКОДЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Т.К. Знаменська, Л.Г. Кирилова, В.Б. Швейкіна

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

Резюме. На підставі результатів суцільного комплексного міждисциплінарного дослідження доведена ефективність лікування недоношених новонароджених з гіпоксично-ішемічним ушкодженням головного мозку з включенням до традиційної терапії препарату нейрометаболічної та нейропротекторної дії (цитиколін). Об'єктивізація отриманих даних проведена за допомогою порівняльного аналізу даних клінічного, нейровізуалізаційного та імуноферментного досліджень.

Ключові слова: гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС, недоношені новонароджені, набряк головного мозку, внутрішньошлунчковий крововилив, перивентрикулярна лейкомаляція, мозковий нейротрофічний фактор, цитиколін.

Вступ

Успіхи неонатальної реанімації та інтенсивної терапії першого десятиліття ХХІ ст. дозволили значно збільшити виживаність та життєздатність недоношених новонароджених (НН) з низькою та надзвичайно низькою масою тіла. Однак кардіореспіраторні порушення та патогенетично пов'язані з ними ушкодження головного мозку (ГМ) у даного контингенту залишаються значною проблемою. Нестабільність функціонування системи «ауторегуляції мозкового кровообігу» через морфо-функціональну незрілість усіх її компонентів, супроводжується високою кількістю ішемічних та геморагічних уражень мозку. Наслідками останніх є різні за ступенем важкості нервово-психичні відхилення та дитяча інвалідність. За даними статистики, протягом першого тижня життя у НН з'являється біля 85% всіх перинатальних ушкоджень ЦНС [2,5,13,15,16].

Дослідження патофізіологічних механізмів постгіпоксичного ураження ГМ НН дозволило обґрунтувати концепцію фармакологічного втручання у каскад індукованих ішемією процесів, яке допомагає у ряді випадків запобігти або знизити тяжкість ушкоджень нервової тканини, а також покращити неврологічний прогноз [8,9,10,29,34].

Важливо, що «терапевтичне вікно» — проміжок часу, протягом якого фармакологічне втручання з нейропротекторною дією є доцільним, — складає лише від 2 до 48–72 годин після дії гіпоксії [29,38].

У сучасний період одним із стратегічних напрямків терапії гіпоксично-ішемічного ушкодження (ГІУ) ЦНС у НН є лікування гіпоксичного набряку ГМ, яке полягає у сполученні загальних принципів лікування з використанням стабілізаторів клітинної мембрани та регуляторів інтрацелюлярного енергетичного обміну (нейропротекція) [3,12,38]. У випадку набряку мозку відбувається значна зміна вмісту структурних компонентів мембрани (фосфоліпідів), порушення електролітного балансу (Na-K) та підвищення активності мембранної АТФази. Все це призводить до осмотичної затримки рідини у середині клітини — цитотоксичного набряку [24,35,36].

Завдяки стабілізуючій дії на мембрану клітини через стимуляцію біосинтезу фосфатидилхоліну, а також покращання функціонування мембранних механізмів (іонні насоси, синаптичні реакції тощо) саме цитиколін має протинабрякові властивості.

Крім того, цитиколін (ЦДФ-холін) відновлює мітохондріальний метаболізм фосфоліпідів, регулює утворен-

ня АТФ та зменшує концентрацію вільних жирних кислот у пошкоджених клітинах [22,23,25,30,31].

Мета дослідження: оцінка ефективності препарату протекторної та метаболічної дії (цитиколіну) у недоношених новонароджених з гіпоксично-ішемічним ушкодженням головного мозку в умовах відділень реанімації, інтенсивного виходжування та ранньої реабілітації.

Матеріал і методи дослідження

Протягом 2009–2012 рр. проведено суцільне комплексне клінічне міждисциплінарне дослідження 72 НН з ГІУ ГМ в гострому періоді на базах пологового будинку №6 (м. Київ), Національної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ), дитячої клінічної лікарні №2 (м. Київ).

Для оцінки ефективності розробленої нами фармакологічної корекції ГІУ ГМ у НН в гострому періоді всі обстежені на 3–5 добу життя були рандомізовані на дві групи: 36 НН, які протягом першого місяця життя отримували цитиколін, — основна група (ОГ); 36 НН, що лікувалися традиційно, — контрольна група (КГ). Групи були стандартизованими за антропометричними показниками, клінічними проявами (класичний неврологічний огляд), характером та тяжкістю ушкодження ГМ за даними нейровізуалізації — нейросонографія (НСГ).

НН ОГ отримували цитиколін в дозі 100 мг/кг на добу, в три прийоми, але не більше 300 мг на добу, протягом 45 діб перорального прийому, який дозволений до застосування у новонароджених дітей (інструкція з медичного застосування та наказ МОЗ України від 19.04.2006 р. №232, реєстраційне посвідчення № UA/4464/02/01).

В якості критеріїв оцінки ефективності розробленої терапії використовували результати динамічного клінічного, інструментального (НСГ), імуноферментного моніторингу з розрахунками коефіцієнтів медичної ефективності.

Методи дослідження: клінічний, неврологічний, нейровізуалізаційний, імуноферментний, математичної статистики.

Проведено загальноклінічний огляд (оцінка гестаційного та фізичного розвитку дитини відповідно до терміну гестації за шкалою Баллард відповідно наказу МОЗ України від 29.08.2006р. №584), неврологічний огляд — свідомість, крик, рухова активність, м'язовий тонус, сухожилкові рефлекси, рефлекси періоду новонародження (орального, спинального автоматизму), функціонування вегетативної нервової системи, наявність судом. Для визначення рівня свідомості використовували шкалу J.J. Volpe [39].

Результати лабораторного (імуноферментний) та інструментального (НСГ) обстежень.

Поряд з традиційним НСГ дослідженням ми обрали один з найбільш чутливих серед методів ранньої діагностики ГІУ головного мозку — імуноферментний метод (визначення сироваткової концентрації нейроспецифічного білка, а саме мозкового нейротрофічного фактору (Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF))).

Для визначення в сироватці крові рівня нейротрофічного фактору головного мозку (BDNF) був застосований твердофазний імуноферментний (лабораторний) метод з використанням реактивів фірми R&D (Великобританія). Методика заснована на принципі кількісного імуноферментного аналізу сендвичового типу (ELISA-Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay).

Слід зазначити, що сучасні методи імунологічної діагностики ґрунтуються на використанні високоспецифічних моноклональних антитіл, які дозволяють визначати дуже малу кількість НСБ (у нанограмах). Поява у сироватці крові цих білків, специфічних для різних внутрішньоклітинних структур нервової клітини, є маркером їх ушкодження [1,4,11,18,21,26,28].

Методи математичної статистики. Отримані протягом дослідження НН дані вносили до комп'ютерної бази даних. Обробку одержаних даних здійснювали методами математичної статистики (кореляційний, кластерний, дисперсійний, регресійний аналіз) з використанням програм SPSS та Excel з пакету Microsoft Office 2003 [6].

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 36 обстежених ОГ було 18 хлопчиків та 18 дівчаток, в КГ — 17 хлопчиків та 19 дівчаток, гестаційний вік (ГВ) дітей становив $31,11 \pm 0,44$ та $32,50 \pm 0,37$ тижня відповідно ($p < 0,05$). Достовірні відмінності в групах за вагою тіла, зростом, обводом голови, грудей, а також тяжкістю стану за шкалою Апгар були відсутні (табл. 1).

За клінічними проявами гіпоксичного ушкодження мозку майже у всіх НН обох груп переважав синдром пригнічення: у 36 (100,00%) ОГ, у 33 (91,67%) дітей КГ. Синдром вегетативних порушень верифікували в 100,00% випадків в обох групах, як на початку неонатального періоду, так і наприкінці першого місяця життя. На нашу думку, це пов'язано не тільки з ураженням мозку, але й з малим ГВ, який обумовив незрілість інших органів та систем.

На 3–5 добу життя всі досліджені ОГ та ГК були стандартизовані за даними нейровізуалізації (НСГ). Так, в ОГ увійшло 8 (22,22%) дітей з ознаками набряку мозку (7 дітей з цією патологією (19,44%) включені до ГК), 9 (25,00%) НН — з ізольованою перивентрикулярною гіперехогенністю (проти 10 (27,78%) новонароджених в КГ) та 10 (27,78%) дітей з внутрішньошлуночковими крововидами різного ступеня проти (7 (19,44%) НН в КГ).

За ступенем тяжкості НН з крововидами розподілились наступним чином. В основній групі ВШК I–II ступеня діагностовано в 5 (50,00%) випадках, ВШК III–IV ступеня з розвитком венгерулоділяції різних ступенів — 5 (50,00%) обстежених. В групі контролю ВШК I–II ступеня реєстрували у 4 (57,14%) обстежених, ВШК III ступеня з розвитком венгерулоділяції різних ступенів — у 3 (42,86%). Частка новонароджених, які мали поєднання ВШК різних ступенів з явищами перивентрикулярної гіперехогенності в ОГ, складала 44,44%, а в КГ — 41,67%. НН, які перенесли гіпоксію, але не мали структурних уражень (за даними НСГ), в ОГ було 9 (25,00%), в КГ 12 (33,33%) осіб.

Таким чином, за антропометричними показниками, даними клінічної та нейровізуалізаційної картини групи були порівнянними.

Результати застосування препарату нейропротекторної та нейрометаболічної дії (цитиколін) в комплексному лікуванні НН з ГІУ ЦНС виявились наступними.

В клінічній картині обстежених на 26–28 добу життя синдром пригнічення реєстрували у 2/3 НН в ОГ (25 (69,44%) дітей) та у 1/2 НН в КГ (19 (52,78%) дітей). Синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості наприкінці гострого періоду мала майже 1/4 НН, як в ОГ так і КГ — 9 (25,00%) та 8 (22,22%) дітей відповідно. Гіпертензійно-гідроцефальний синдром практично в 5 разів частіше реєстрували у новонароджених в ОГ порівняно з КГ — 13,89% і 2,78% відповідно, $p < 0,05$.

Міжгруповий аналіз неврологічного статусу показав різну динаміку порушень свідомості (у вигляді ступору). Так, в ОГ відразу після народження частка дітей з порушенням свідомості була практично в 1,69 рази вищою, ніж у КГ (61,11% і 36,11% відповідно, $p < 0,05$), протягом перших діб життя — в 2,42 рази (47,22% і 19,44% відповідно, $p < 0,01$), а наприкінці гострого періоду — в 1,25 рази (13,89% і 11,11% відповідно, $p < 0,05$). Оцінка частоти випадків порушення свідомості за вказаними періодами всередині груп показала наступне. В ОГ відразу після народження порушення свідомості верифіковано у 22 (61,11%) дітей, протягом перших діб життя — у 17 (47,22%), а наприкінці гострого періоду — у 5 (13,89%); в КГ — у 13 (36,11%), 7 (19,44%) та 4 (11,11%) випадках відповідно. Тобто протягом перших діб життя нормалізація рівня свідомості в ОГ та КГ відмічена у практично рівній кількості дітей (у 5 НН в ОГ та 6 НН в КГ), в той час як наприкінці гострого періоду (28 діб життя) в ОГ її спостерігали ще у 12 НН проти 3 дітей в КГ.

Аналіз динаміки нормалізації рівня свідомості показав, що в КГ кількість дітей з порушенням рівня свідомості знижувалась майже з однаковою швидкістю протягом першого місяця життя (в 1,86 рази — перший тиждень, в 1,75 — наприкінці гострого періоду). В той час як в ОГ кількість НН з порушенням рівня свідомості наприкінці першого тижня життя знизилась в 1,29 рази, а наприкінці

Таблиця 1

Порівняльна характеристика недоношених новонароджених залежно від фармакологічної корекції

Ознака		Середні значення ознак в групах	
		основна група (n=36)	група контролю (n=36)
Антропометричні дані	Гестаційний вік, тиж.	31,11±0,44	32,50±0,37*
	Вага, грами	1696,53±78,72	1857,00±78,95
	Зріст, см	40,42±0,55	42,22±0,45
	Обвід голови, см	29,44±0,46	30,36±0,35
	Обвід грудей, см	27,28±0,55	28,36±0,46
Оцінка за шкалою Апгар	1 хвилину, бали	5,39±0,15	5,67±0,11
	5 хвилину, бали	6,19±0,12	6,50±0,12

Примітка: * — різниця з групою контролю достовірна при $p < 0,05$.

Динаміка рівня BDNF у сироватці крові недоношених новонароджених залежно від фармакологічної корекції, нг/мл

Показник		Група спостереження	
		основна (n=36)	контрольна (n=36)
BDNF	Час (доба)		
	1 доба, пологовий зал	19,37±3,99	17,36±0,97*
	5 доба	11,15±1,16	10,89±0,82
	26-28 доба	9,25±0,74	9,32±0,76

Примітка: * – різниця з групою порівняння достовірна при $p > 0,05$.

гострого періоду – в 3,39 разу. Це свідчить про те, що застосування цитиколіну сприяло покращенню неврологічного статусу НН – відновленню свідомості в гострому періоді у значної частини обстежених. Ми вважаємо, що це обумовлено механізмами нейропротекторної та нейрометаболическої дії препарату.

Інформативною виявилася оцінка пасивного м'язового тону, який при генералізованій м'язовій гіпотонії формував позу «жаби», яка є ознакою більшості соматичних та неврологічних розладів [9]. В ОГ цей симптом у перші доби життя був практично у кожної другої дитини, а в КГ – у кожної третьої: 20 (55,56%) і 13 (36,11%) випадків відповідно, $p < 0,05$. Наприкінці гострого періоду значне зниження м'язового тону с формуванням пози «жаби» встановлено майже в однакової кількості НН (6 НН (16,67%), 4 дитини (11,11%), відповідно, $p < 0,05$).

Достовірних відмінностей за оцінкою рівня м'язового тону в гострому періоді між групами не було. Слід зазначити, що м'язовий тонус є дуже мінливим та не завжди відображає тяжкість стану новонародженого, а більшою мірою залежить від характеру та інтенсивності зовнішніх подразників (світло, звук, навколишня температура), фізіологічного стану НН (голод, спрага, мокрі пелюшки) [19,32].

Становлення первинних рефлексів в гострому періоді залежно від фармакологічної корекції у НН вірогідно не відрізнялось між групами. Це пов'язано з тим, що рефлекс новонароджених здебільшого відображають морфофункціональну (еволюційну) зрілість дитини, тому їх ізольована оцінка не відбиває ступеня тяжкості ушкодження мозку, а також ефективності фармакологічної корекції [9,19].

Наприкінці гострого періоду редукція інтенсивності ехогенності з подальшою нормалізацією нейровізуалізаційної картини відмічена у більшій кількості дітей, які отримували терапію цитиколіном, та за даними НСГ мали явища тільки ПВГ (77,78%) випадків ОГ та (50,00%) ГК.

На 26–28 добу життя формування стійкої перивентрикулярної гиперехогенності (до 28 доби життя) спостерігали в 37,5% випадків ОГ та 57,14% випадках в КГ.

Формування кістонової та дифузної лейкомаляції реєстрували майже у рівній кількості НН, як в ОГ, так і в ГК: 4 НН (11,11%) і 3 НН (8,33%) від загальної кількості досліджених в групах, відповідно.

Аналіз динаміки змін за даними нероівзуалізації у НН в гострому періоді показав, що наприкінці гострого періоду редукцію явищ ПВГ відмічали частіше у дітей ОГ ($p < 0,05$). В свою чергу за ознакою зменшення інтенсивності гиперехогенності при НГМ та тяжких ВШК у поєднанні з ПВГ в гострому періоді достовірних відмінностей між групами не було.

Оцінка змін рівня BDNF в сироватці крові у НН обох груп в гострому періоді дозволила встановити, що до початку лікування цитиколіном концентрація BDNF у сироватці крові у дітей обох груп перевищувала референтні значення. Достовірні відмінності між групами до початку лікування були відсутні (табл. 2).

Найбільш вірогідними причинами реєстрації значно підвищених первинних показників BDNF у сироватці крові (пуповина кров) у НН обох груп, на наш погляд, були патологічна дія хронічної внутрішньоутробної гіпоксії та гострої інтранатальної гіпоксії, яка підвищує проникність гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) у НН, а також висока експресія факторів росту нервової тканини (ФРНТ), зокрема BDNF в цей період [1,4,11, 20,37]. Тобто будь-які ушкодження ГМ супроводжуються значним підвищенням концентрації BDNF у крові, що обумовлено як деструкцією нейронів (патологічною, фізіологічною), так і підвищенням експресії TrkB-рецептора [7,17,33,37].

На 3–5 добу життя у НН обох груп відмічали зниження концентрації BDNF у сироватці крові. Натомість нами встановлено, що у НН ОГ на фоні проведення терапії цитиколіном реєструється більш швидке зниження рівня BDNF – 1,74 разу проти 1,59 разу у НН КГ, що, на нашу думку, вказувало на більш інтенсивне та швидке зниження процесів деструкції (загибелі) нейронів у НН в ранньому неонатальному періоді, які поряд з традиційним лікуванням отримували цитиколін.

Вірогідно, таку динаміку виявлених змін можна пояснити тим, що цитиколін дозволяє не лише підвищити рівень фосфоліпідів клітинних мембран, а саме фосфотидилхоліну (стабілізація мембран – нейропротекція), але й покращити енергетичний обмін клітин, зокрема нейронів, зменшити активацію перекисного окислення ліпідів.

Комплексну оцінку медичної ефективності розробленої нами фармакологічної корекції гіпоксично-ішемічного ушкодження ГМ у НН в гострому періоді з включенням в комплекс традиційної медикаментозної корекції препарату метаболічної дії цитиколіну здійснювали шляхом розрахунків спеціального коефіцієнта по групах за формулою: $P_m = n_m / N_m$, де P_m – коефіцієнт медичної ефективності; n_m – кількість пацієнтів, у яких фіксувався позитивний ефект; N_m – загальна кількість обстежених в групі. Коефіцієнт медичної ефективності в основній групі склав $P_{m1} = 0,55$, у контрольній – $P_{m2} = 0,39$.

Таким чином, застосування цитиколіну у комплексі з традиційною терапією у недоношених новонароджених з гіпоксично-ішемічним ушкодженням головного мозку в гострому періоді підвищує медичну ефективність лікування в 1,4 разу, що додатково підтверджується результатами клінічного, нейровізуалізаційного та нейроімунологічного досліджень.

Слід зазначити, що застосування цитиколіну у комплексній терапії недоношених новонароджених з гіпоксичним ураженням головного мозку в гострому періоді (в подальшому до 45–60 діб, в дозі 100 мг/кг на добу, але не більше 300 мг на добу), дозволяє вірогідно швидше нормалізувати рівень свідомості (рухове «пробудження», рухову реакцію – кількість, якість рухів), пасивний м'язовий тонус, а також призводить до прискорення редукції явищ перивентрикулярної ехогенності (НСГ) та сприяє відносно інтенсивній нормалізації сироваткової концентрації нейроспеци-

фічного білка BDNF, тобто, на нашу думку, сприяє зменшенню процесів деструкції (загибелі) нейронів.

Висновки

1. Метаболічна та нейропротекторна дія цитиколіну встановлена за допомогою клінічного, інструментального (НСГ) та імунологічного досліджень.

2. У поєднанні з традиційним лікуванням цитиколін суттєво збільшує частоту випадків нормалізації рівня свідомості (рухове «пробудження», рухова реакція — кількість, якість рухів), пасивний м'язовий тонус.

3. За даними нейровізуалізації (НСГ) цитиколін більш швидко редукує явища перивентрикулярної ехогенності.

4. За даними нейроімунологічного дослідження цитиколін більш швидко наближує концентрацію нейроспецифічного білка (BDNF) у сироватці крові до референтних значень.

5. Застосування цитиколіну у поєднанні з традиційною терапією у недоношених новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку призводить до підвищення рівня медичної ефективності в 1,4 разу.

ЛІТЕРАТУРА

- Блинов Д. В. Имуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксически — ишемическом поражении ЦНС : автор. дис. ... канд. мед. наук / Д. В. Блинов, 2004.
- Володин Н. Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины / Н. Н. Володин // Педиатрия. — 2004. — № 3. — С. 56—60.
- Володин Н. Н. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных / Н. Н. Володин, С. О. Рогаткин // Фарматека. — 2004. — № 1. — С. 72—83.
- Гурина О. И. Моноклональные антитела к нейроспецифическим антигенам. Получение, иммунохимический анализ, исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера : дис. ... д-ра мед. наук / О. И. Гурина. — М., 2005.
- Знаменская Т. К. Влияние гипоксии на развитие плода и новорождённого / Т. К. Знаменская, Л. И. Шевченко, Е. В. Розова // Перинатол. и педиатрия. — 2006. — № 2. — С. 105—108.
- Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Моріон, 2000. — 320 с.
- Нейротрансплантация / Семченко В. В., Есениев С. И., Степанов С. С. [и др.]. — Омск, 2004. — 308 с.
- Неонатология : национальное руководство / под ред. акад. РАМН Н. Н. Володиной. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 848 с.
- Пальчик А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. — М. : МЕД пресс-информ, 2009. — С. 52—56.
- Пальчик А. Б. Неврология недоношенных детей / А. Б. Пальчик, Л. А. Федорова, А. Е. Понятишин. — М. : МЕД пресс-информ, 2010. — С. 232—238.
- Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных / Чехонин В. П., Блинов Д. В., Лебедев С. В. [и др.] // Вopr. гинекол., акушерства и перинатол. — 2004. — № 2. — С. 50—61.
- Перинатальні ураження нервової системи / Ю. Г. Резніченко, Г. І. Резніченко, Ю. В. Борзенко, В. І. Білаш. — К. : ЗАТ «Віпол», 2010. — С. 118—130.
- Проблема оптимізації ранньої медичної реабілітації хворих з пре — перинатальною патологією ЦНС / Кирилова Л. Г., Василенко М. О., Квачук Л. І. [та ін.] // Соц. педіатрія і реабілітологія. — К., 2007. — С. 148—152.
- Рогаткин С. О. Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в периоде ранней неонатальной адаптации / С. О. Рогаткин, Е. В. Людковская, Н. Н. Володин // Ж. вopr. гинекол., акушерства и перинатол. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 37—44.
- Терапія розвитку дитини (стандарти медико-соціальної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи) / Моїсеєнко Р. О., Педан В. Б., Бережний В. В. [та ін.] // Соц. педіатрія і реабілітологія. — 2007. — Вип. I (IV). — С. 14—21.
- Шуцько Є. Є. Аналіз стану захворюваності та смертності передчасно народжених дітей / Є. Є. Шуцько // Актуальні питання профілактики та лікування респіраторного дистрес-синдрому новонароджених. — К., 2004. — С. 18—20.
- BDNF promotes the regenerative sprouting, but not survival, of injured serotonergic axons in the adult rat brain / Mamounas L. A., Altar C. A., Blue M. E. [et al.] // J. Neurosci. — 2000. — Vol. 20, № 2. — P. 771—782.
- Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / Blennow M., Savman K., Ilves P. [et al.] // Acta Paediatr. — 2001. — Vol. 90. — P. 1171—1175.
- Dubowitz L. M. S. Clinical assessment of the infant nervous system / L. M. S. Dubowitz // Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery / eds. V. I. Levene, M. J. Bennett, J. Punt. — Edinburgh : Churchill Livingstone, 1988. — P. 42—58.
- Early Biochemical indicators of hypoxic — ischemic encephalopathy after birth asphyxia / Nagdyman N., Komen W., Ko H. [et al.] // Pediatr. Res. — 2001. — Vol. 49. — P. 502—506.
- Early immunohistochemical detection of axonal damage and glial activation in extremely immature brains with periventricular leukomalacia / Hirayama A., Okoshi Y., Hachiya Y. [et al.] // Clin. Neuro-pathol. — 2001. — Vol. 20. — P. 87—91.
- Effect of CDP-choline on the biosynthesis of phospholipids in brain regions during hypoxic treatment / Alberghina M. [et al.] // J. Neurosci. Res. — 1981. — Vol. 6. — P. 421—433.
- Effect of cytidine diphosphate choline (CDP-choline) on ischemia-induced alterations of brain lipid in the gerbil / Trovarelli G. [et al.] // Neurochem. Res. — 1981. — Vol. 6. — P. 821—833.
- Etude d'un précurseur des phospholipides dans le traitement des comas traumatiques graves / Cohadon F. [et al.] // Neurochirurgie. — 1982. — Vol. 28. — P. 287—290.
- Fatty acids and phospholipids in brain during ischemia / Horrosks L. A. [et al.] // Cerebral ischemia / Bes A., Braquer P., Paoletti R., Siesjo B.K. (Eds.). — Amsterdam : Elsevier Science Publishers B.V., 1984. — P. 211—222.
- Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury / Vos P. E., Lamers K. J., Hendriks J. C. [et al.] // Neurology. — 2004. — Vol. 62 (8). — P. 1303—1310.
- Molecular cloning of rat trkC and distribution of cells expressing messenger RNAs for members of the trk family in the rat central nervous system / Merlio J. P., Ernfors P., Jaber M. [et al.] // Neuroscience. — 1992. — Vol. 51, № 3. — P. 513—532.
- Neuron specific enolase levels and neuroimaging asphyxied preterm end term newborns / Ezgu F. S., Atalay Y., Gucuyener K. [et al.] // Child-Neurol. — 2002. — Vol. 17 (11). — P. 824—9.
- Perlman J. M. Neurology: neonatology questions and controversies / J. M. Perlman; Consulting editor, Richard A. Polin. Saunders. — Elsevier, 2008. — P. 225.
- Pharmacobiological study of CDP-choline. Protection against toxicity in a model of experiment hypoxia. Arzneimittel. Forsch / Tornos M. E. [et al.] // Drug Res. — 1983. — Vol. 33(II). — P. 1022—1024.
- Pharmacobiological intervention of CDP-choline in hypoxia and aging of the brain / Benzi G. [et al.] // Novel biochemical pharmacological and clinical aspects of cytidinediphosphocholine / Zappia V., Kennedy E. R., Nilsson B. I., Galletti R. (Eds.). — Amsterdam : Elsevier Science Publishing Co. Inc., 1985. — P. 239—249.
- Prechtl H. F. R. The Neurological Examination of the Full Term Newborn Infant / H. F. R. Prechtl. — Clinics in Development Medicine №63. — London-Philadelphia: SIMP/Heinemann, 1964.
- Regulation neurotrophin and trkA, trkB and trkC tyrosine kinase receptor messenger RNA expression in kindling / Bengzon J., Kokaia Z., Ernfors P. [et al.] // Neuroscience. — 1993. — Vol. 53, № 2. — P. 433—446.
- Research in Neonatology for the 21 st Century: Executive Summary of the National Institute of Child Health and Human Development — American Academy of Pediatrics Work-Shop. Part I: Academic

- Issues / Raju Tonse N. K., Ariagno R. L., Higgins R. [et al.] // Pediatrics. — 2005. — Vol. 115. — P. 468—474.
35. Study on the effects of oral administration of CDF-choline on EEG changes lethality induced by epidural compression in the anesthetized cat / Algate D. R. [et al.] // Arzneim. Forsch. Drug Res. — 1983. — Vol. 33/2 (7). — P. 1013—1016.
36. Unilateral brain injury in the rabbit; reversible and irreversible damage of the membranal ATPases / Rigoulet M. [et al.] // J. Neurochem. — 1979. — Vol. 32. — P. 535—541.
37. Verkhatsky A. Glial neurobiology : a textbook / A. Verkhatsky, A. Butt. — John Wiley & Sons Ltd; England, 2007. — P. 209.
38. Volpe J. J. Neurology of the Newborn / J. J. Volpe. — 5-th ed. — Philadelphia : Elsevier, 2008. — P. 1042.
39. Volpe J. J. Neurology of the Newborn / J. J. Volpe. — Philadelphia : Saunders, 2001.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Т.К. Знаменская, Л.Г. Кириллова, В.Б. Швейкина

Резюме. На основании результатов сплошного комплексного междисциплинарного исследования доказана эффективность лечения недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга с включением в традиционную терапию препарата нейрометаболического и нейропротекторного действия (цитиколин). Объективизация полученных данных проведена при помощи сравнительного анализа данных клинического, нейровизуализационного и иммуноферментного исследований.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическое повреждение ЦНС, недоношенные новорожденные, отек головного мозга, внутримозговое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция, мозговой нейротрофический фактор, цитиколин.

THE MODERN APPROACH TO NEUROPROTECTIVE TREATMENT OF PRETERM INFANTS WITH HYPOXIC-ISCHAEMIC BRAIN DAMAGE

T.K. Znamenskaya, L.G. Kirillova, V.B. Shveikina

Summary. On the basis of the results of all-embracing complex interdisciplinary research the efficiency of treatment of preliminary-born with hypoxic-ischaemic damage of neurometabolic and neuroprotector activities (Cytokine) has been proved. Objectification of derived data has been conducted with the help of comparative analysis of the results of clinical, neurovisual and immune-ferment research.

Key words: hypoxic-ischaemic damage of central nervous system, preliminary-born, cerebral edema, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, brain-derived neurotropic factor (BDNF), Cytokine.

ВИЗНАЧЕННЯ ЦИТОКІНІВ IL-10, IFN- γ ТА TNF-R1 В ОЦІНЦІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ

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

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, м. Київ
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Резюме. На підставі результатів суцільного комплексного міждисциплінарного дослідження доведена ефективність лікування недоношених новонароджених з гіпоксично-ішемічним ушкодженням головного мозку з включенням до традиційної терапії препарату нейрометаболічної та нейропротекторної дії (цитиколін). Об'єктивізація отриманих даних проведена за допомогою порівняльного аналізу даних клінічного, нейровізуалізаційного та імуноферментного досліджень.

Ключові слова: гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС, недоношені новонароджені, набряк головного мозку, внутрішньшлуночковий крововилив, перивентрікулярна лейкомаляція, мозковий нейротрофічний фактор, цитиколін.

Вступ

ВІЛ-інфекція становить одну з ключових проблем сучасної медицини, маючи характер епідемії [27]. За даними ВООЗ, у 2010 р. від ВІЛ-інфекції/СНІДу у світі померло близько 150 000 дітей віком до 5 років [7]. В Україні темпи поширення ВІЛ-інфекції є одними з найвищих серед європейських країн. Станом на 2011 рік показник інфікування в країні складав 46,2 на 100 тис. населення, що є найвищим показником за весь період спостереження за ВІЛ-інфекцією в Україні, починаючи із 1987 р. Із зростанням числа ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку зростає також і число народжених ними дітей. Завдяки широкому впровадженню профілактики вертикальної передачі ВІЛ від матері до дитини, показник частоти передачі за останнє десятиліття скоротився у 6 разів і у 2009 р. становив 4,7%, проте, все ще залишається високим. Так, у 2009 р. діагноз ВІЛ-інфекції було встановлено 169 дітям, народжених ВІЛ-інфікованими матерями [1].

У кожній четвертій дитини за відсутності антиретровірусного лікування ВІЛ-інфекція прогресує до важкого захворювання чи СНІДу на першому році життя, а при досягненні дитиною п'ятирічного віку ця цифра подвоюється [10]. Тобто 10–30% дітей, інфікованих перинатально, становлять групу швидких прогресорів з розвитком симптомів СНІДу протягом першого року життя. Найменше дітей належить до групи повільних прогресорів, у яких симптоми захворювання можуть бути відсутні аж до шкільного віку [9,12].

Діти перших років життя є особливими з точки зору високої схильності до розвитку загрозливих для життя важких опортуністичних інфекцій та незворотних змін головного мозку внаслідок ВІЛ-енцефалопатії. Рівні CD4⁺-лімфоцитів, що є сьогодні основними показниками стану імунної системи, не завжди надійні передвісники ускладнень у цьому віці. Нерідко трапляються випадки, коли стадія СНІДу розвивається за їх нормальних значень.

Використання високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ), що передбачає застосування, як мінімум, трьох антиретровірусних препаратів, значно змінило перебіг ВІЛ-інфекції, перетворивши її з фатального захворювання на хронічне, яке піддається контролю. Дитина, інфікована перинатально, завдяки антиретровірусній терапії (АРТ) має усі шанси дожити до дорослого віку без важких наслідків для здоров'я. Проте питання вибору оптимального часу початку АРТ, беручи до уваги непередбачуваність ВІЛ-інфекції у дітей перших років життя,

і надалі залишається дискусійним [23]. Раніше, близько 15 років тому, коли ВААРТ почала широко застосовуватись та існувала надія на ерадикацію ВІЛ-інфекції, мало місце ліберальне її призначення, коли ще не існувало суворих протоколів щодо лікування ВІЛ-інфекції і лікар, покладаючись на власний досвід, самостійно вирішував питання його початку [16]. З часом, наприкінці 90-х років, коли стало зрозуміло, що ВІЛ-інфекція невиліковна та з'явилися побоювання щодо токсичності антиретровірусних препаратів при тривалому їх застосуванні і розвитку резистентності ВІЛ до них, мала місце інша крайність — призначати АРТ якомога пізніше [11,15]. Протягом останнього десятиліття аргументи на користь відкладеного початку АРТ ослабли. Стало очевидним, що прогресування захворювання до стадії СНІДу, а також розвиток ускладнень з боку серця, нирок, печінки, що не пов'язані зі СНІДом, виникають при вищих значеннях CD4⁺-лімфоцитів, ніж вважалося раніше [26]. Більше того, острахи щодо токсичності антиретровірусних ліків при тривалому їх застосуванні були перебільшеними [24]. Натомість з'явилися простіші і доступніші схеми лікування, застосування яких призвело до тривалого контролю над вірусною реплікацією [18]. І, зрештою, одночасна резистентність до трьох антиретровірусних препаратів зустрічається набагато рідше, ніж гадалось у попередні роки [20].

З огляду на відсутність абсолютних критеріїв, які могли б свідчити про швидке прогресування ВІЛ-інфекції, є актуальним дослідження показників функціонального стану імунної системи, проте щодо дітей таких робіт мало [2,3,4,6,8,13,17,19,21]. Ці показники необхідні для того, щоб виявити грубі порушення в імунній системі, за яких втрачається здатність контролювати інфекцію, на стадії, коли клінічні зміни ще не відбулися. Наявність додаткових імунологічних показників функціонального стану імунної системи може допомогти у виборі оптимального часу початку АРТ.

Для характеристики функціонального стану імунної системи визначають цитокіни, які мають значення для розвитку чи пригнічення імунної відповіді, зокрема IL-10, TNF-R1 та IFN- γ .

IFN- γ — це інтерферон II типу, цитокін, що відіграє вагомую роль у вродженому та адаптивному імунитеті проти вірусних, внутрішньоклітинних бактеріальних інфекцій та у протипухлинному контролі. Порушена продукція IFN- γ може призводити до виникнення автозпальних чи автоімунних захворювань. Важливість IFN- γ для імунної системи полягає у його здатності безпосе-

редньо пригнічувати вірусну реплікацію з одного боку, а з іншого, що є більш цінним, — здійснювати імуностимулюючу та імуномодулюючу дію. IFN- γ продукується натуральними кілерами як частина вродженого імунітету, а також CD4⁺ Т-хелперами 1-го типу і CD8⁺ цитотоксичними Т-лімфоцитами за умови розвитку антигенспецифічної імунної відповіді [22].

IL-10 — це імуносупресивний цитокін, основною функцією якого є пригнічення запалення. Він помітно пригнічує продукцію IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, фактора некрозу пухлин, що є прозапальними цитокінами. IL-10 також інгібує антигенпрезентацію макрофагами, знижує експресію молекул II класу головного комплексу гістосумісності та молекул адгезії. Експериментально показано, що за відсутності IL-10 розвиваються аутоімунні захворювання, наприклад запальні захворювання кишечника. IL-10 продукується Т-хелперами 1-го і 2-го типів, а також активованими В-клітинами та макрофагами. Окрім аутоімунних хвороб, септичного шоку, IL-10 також виявляється при порушеннях функції імунної системи [25].

TNF — ключовий медіатор запалення. Найчастіше він з'являється у відповідь на грам-негативні бактерії, які продукують ліпополісахарид. Продукується мононуклеарними фагоцитами, Т-лімфоцитами, НК-клітинами, а також тучними клітинами. TNF індукуює гарячку, появу білків гострої фази, активує систему коагуляції та підвищує проникність судин, посилює експресію молекул I і II класів основного комплексу гістосумісності, активує фагоцити. Наслідком появи TNF є утворення прозапальних цитокінів, а при надмірній його продукції може розвинути септичний шок. Розчинний рецептор 1 до TNF у нормі служить для нормалізації та контролю рівня TNF у сироватці крові, його блокатором. Тобто при зростанні кількості TNF у крові, зростає і кількість TNF-R1. Хоча поява у крові TNF викликається переважно бактеріальною інфекцією, подібне спостерігається і при грубих порушеннях у функції імунної системи [5].

Метою роботи було оцінити клінічне значення визначення у сироватці крові перинатально ВІЛ-інфікованих дітей рівнів цитокінів IL-10, IFN- γ та TNF-R1.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням перебувало 73 дітей, що знаходяться на обліку у Київському міському центрі профілактики та боротьби зі СНІДом, який є однією з клінічних баз кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Критерієм включення в дослідження було народження дитини ВІЛ-інфікованою матір'ю. З них 49 дітей були ВІЛ-інфікованими та 24 неінфікованими. Для верифікації діагнозу ВІЛ-інфекції використовували виявлення провірусної ДНК методом ПЛР у дітей віком до 18 місяців та визначення у сироватці крові дітей старших за 18 місяців антитіл до ВІЛ методом ІФА. Для оцінки імунологічної стадії ВІЛ-інфекції використовували рівні CD4⁺-лімфоцитів, відсоткові значення у дітей віком до 5 років, абсолютні значення — у старших 5 років відповідно (класифікація імуносупресії при ВІЛ-інфекції у дітей згідно ВООЗ, 2006 рік [14]). Крім цього, було обстежено 11 дітей, народжених від ВІЛ-неінфікованих матерів, та на момент забору крові у яких була відсутня інфекційна патологія та порушення з боку імунної системи. Функціональний стан імунної системи оцінювали шляхом визначення рівнів цитокінів у сироватці крові залежно від імунологічної та клінічної стадії ВІЛ-інфекції, вірусного навантаження, а саме інтерлейкіну-10 (IL-10), розчинного рецептора фактора некрозу пухлин (TNF-R1) та інтерферону-гама (IFN- γ). Отримані дані порівнювали із результатами дослідження вказаних цитокінів у сироватці крові не інфікованих ВІЛ дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями, та здорових дітей, народжених ВІЛ-негативними матерями. На обстеження та на використання результатів обстеження була отримана інформована згода батьків.

Вимірювання вірусного навантаження. Визначення РНК ВІЛ у крові проводилось при використанні комер-

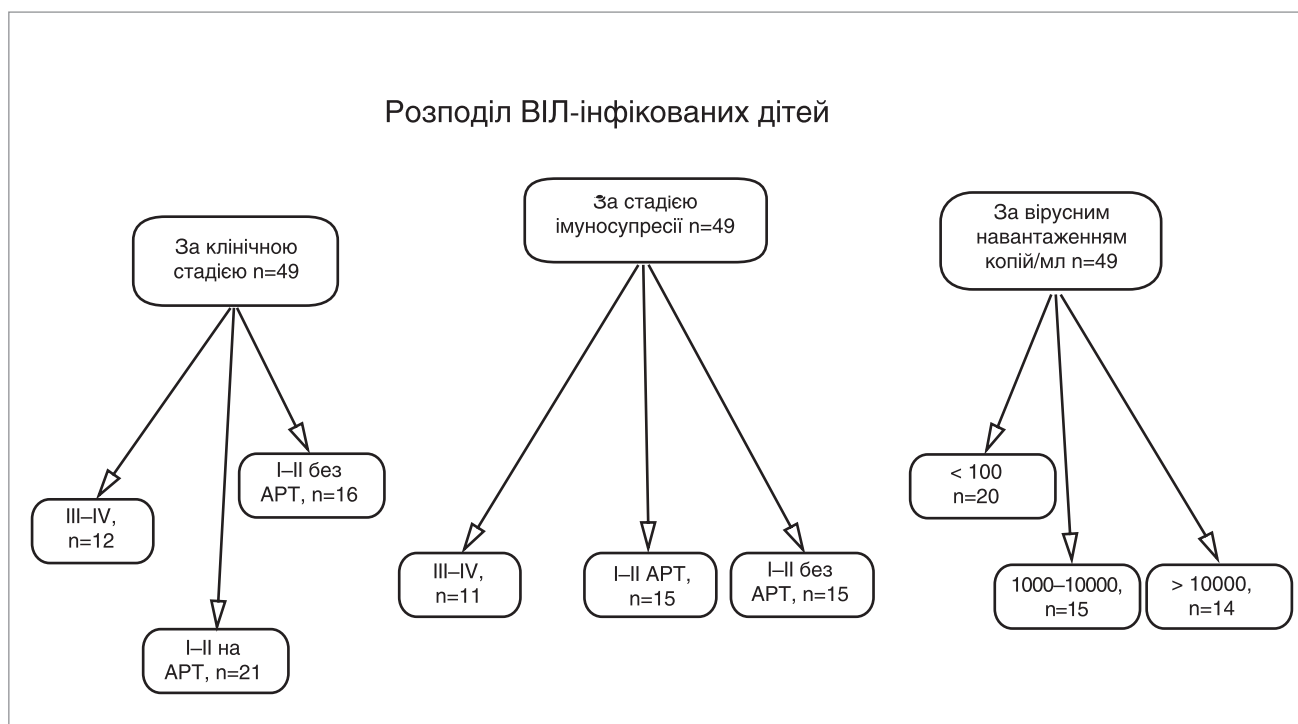


Рис. 1. Варіанти розподілу на групи ВІЛ-інфікованих дітей, що брали участь у дослідженні

Таблиця 1

Залежність функціональних показників імунної системи від клінічної стадії ВІЛ-інфекції

Імуно-логічні фактори	Клінічна стадія ВІЛ-інфекції				Неінфіковані діти від ВІЛ-інфікованих матерів (n=24)	Контроль (n=11)	p
	III-IV стадії (n=12)	I-II стадія ВІЛ-інфекції					
		Усі діти (n=37)	Діти, які отримують АРТ (n=21)	Діти, які не отримують АРТ (n=16)			
1	2	3	4	5	6		
IL10, пг/мл	26,9±16,3	25,6±7,5	25,8±10,2	25,4±11,4	18,5±5,5	12,6±3,3	
IFN-γ, пг/мл	37,8±20,3	33,5±9,8	26,3±10,7	43,0±18,1	48,8±15,6	-	p ₁₋₂ =0,02 p ₁₋₃ =0,02
TNF-R1, пг/мл	4,0±1,6	1,7±0,3	1,8±0,5	1,4±0,2	1,3±0,3	1,8±0,8	p ₁₋₆ =0,01 p ₁₋₂ =0,008 p ₁₋₅ =0,001 p ₂₋₅ =0,04 p ₁₋₃ =0,01 p ₄₋₅ =0,04

ційного набору Amplicor HIV Monitor Test, Roche Molecular Systems, USA, методом полімеразної ланцюгової реакції. Поріг чутливості тест-системи складав 40 копій/мл.

Імунофенотипування клітин. Циркулюючі Т-клітини та їх субпопуляції визначали стандартним флюоресцентним фарбуванням з подальшим їх підрахунком на проточному цитометрі фірми Beckman Coulter, USA. Використовували комерційні моноклональні антитіла anti-CD3-PerCP, anti-CD4-APC, anti-CD8-APC (BD Biosciences, USA).

Вимірювання продукції цитокінів. Рівні IL-10, IFN-γ та TNF-R1 у сироватці крові вимірювались методом твердофазового імуноферментного аналізу при використанні комерційних тест-наборів фірми BD Biosciences, USA згідно інструкції використання.

Статистичний аналіз. Проводились розрахунки середніх величин та їх стандартних похибок. Для перевірки відмінностей показників між групами з урахуванням розподілу вибірових даних розраховувався 95% довірчий інтервал — межі, у яких з імовірністю 95% знаходились параметри показника. Відмінність вважали достовірною при значеннях $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік усіх дітей, що брали участь у дослідженні, становив 2,5 року.

Розподіл дітей за клінічною, імунологічною стадією ВІЛ-інфекції та ступенем вірусного навантаження наведено на рис. 1.

Клінічна стадія ВІЛ інфекції у дітей та цитокіни в сироватці крові (табл. 1).

TNF-R1. Найвищі рівні TNF-R1 спостерігались при III та IV клінічних стадіях захворювання (табл. 1), на відміну від дітей з нормальними значеннями CD4⁺-лімфоцитів, у т.ч. з тими, що не отримували АРТ, а також із групами неінфікованих дітей та контролю. Значення ж між дітьми без імуносупресії, неінфікованими та групи контролю практично не відрізнялись. Отримані дані можуть вказувати на те, що у стадіях преСНІДу та СНІДу функція імунної системи значно порушена — продукція прозапального TNF утримується на високому рівні і, як наслідок, у крові з'являється його антагоніст — розчинний рецептор TNF-R1. Варто зазначити, що у жодної дитини при III–IV клінічних стадіях не було захворювання, викликаного грам-негативними бактеріями або септичного шоку. У дітей, які на момент обстеження уже отримували АРТ, значення TNF-R1 такі ж, як і у здорових дітей, що може свідчити про відновлення функції імунної системи.

Відомо, що зміна функції імунної системи передуює появі клінічних проявів. Тому можна припустити, що за наявності високих значень TNF-R1 за I та II клінічних стадій хвороби існує висока імовірність швидкого погіршення перебігу ВІЛ-інфекції. Також рівень TNF-R1 можна використовувати як додатковий показник для контролю ефективності ВААРТ, оскільки та тлі її призначення відмічається тенденція до нормалізації рівнів TNF-R1.

IFN-γ та IL-10. При порівнянні продукції IFN-γ та IL-10 при різних клінічних стадіях показники практично не відрізнялись.

Імунологічна стадія та цитокіни (табл. 2).

TNF-R1. Рівні TNF-R1 залежно від імунологічної стадії показані у табл. 2. Найнижчі його значення спостерігались при III–IV стадіях імуносупресії, що мало відрізнялось від груп неінфікованих дітей та контролю. Натомість статистично значуща відмінність виявлялась між дітьми з нормальними рівнями CD4⁺-лімфоцитів, що не отримували АРТ, та дітьми із III–IV стадіями імуносупресії, групами неінфікованих та контролю. Очевидно, що продукція TNF-R1 посилюється на тлі дисфункції імунної системи внаслідок впливу на неї вірусу, знижується, коли реплікація вірусу контролюється прийомом АРТ та пригнічується, коли імунна система поступово втрачає здатність контролювати інфекцію, як це видно з табл. 2. Подібність значень у дітей із III–IV ступенем імуносупресії, неінфікованих дітей та здорових можна пояснити тим, що у неінфікованих дітей імунна система функціонує повноцінно та за відсутності стимулу продукція TNF знаходиться на низькому рівні, тоді як при значному зниженні числа CD4⁺-лімфоцитів здатність продукувати TNF втрачається при постійній, так званій «хронічній» активації імунної системи, що спостерігається при ВІЛ-інфекції. Тут також слід зазначити, що серед дітей із III–IV стадіями імуносупресії не було тих, що отримують АРТ, — серед них діти з асоціальних сімей, чії батьки нерегулярно з'являлись для планового клініко-імунологічного контролю, діти із вперше діагностованою ВІЛ-інфекцією та діти, що почали отримувати АРТ незабаром після даного обстеження. Тому можна зробити висновок, що високі значення TNF-R1 у ВІЛ-інфікованих дітей з нормальними значеннями CD4⁺-лімфоцитів свідчать про порушення функції імунної системи та можуть бути додатковим критерієм вибору початку АРТ, а також можуть слугувати для контролю її ефективності, оскільки показники TNF-R1 нормалізуються після її призначення.

IFN-γ. Результати, отримані при вимірюванні рівня IFN-γ при різних кількостях CD4⁺-лімфоцитів не пока-

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

Імуно-логічні фактори	Імунологічна стадія ВІЛ-інфекції				Неінфіковані діти від ВІЛ-інфікованих матерів (n=24)	Контроль (n=11)	p
	III–IV стадії (n=11)	Імуносупресія відсутня					
		Усі діти, в т.ч. які не отримують АРТ (n=38)	Діти, які отримують АРТ (n=23)	Діти, які не отримують АРТ (n=15)			
1	2	3	4	5	6		
IL10, пг/мл	20,5±10,3	26,5±8,3	23,9±9,4	32,9±15,8	18,5±5,5	12,6±3,3	
IFN-γ, пг/мл	28,2±14,8	42,7±10,8	26,7±9,7	67,2±21,8	48,8±15,6	-	
TNF-R1, пг/мл	1,0±0,1	2,6±0,6	2,3±0,6	3,0±1,2	1,3±0,3	1,8±0,8	p ₁₋₂ =0,08 p ₁₋₄ =0,02 p ₂₋₆ =0,003 p ₃₋₅ =0,02 p ₄₋₆ =0,003 p ₂₋₆ =0,03 p ₃₋₆ =0,09 p ₄₋₆ =0,02

зували статистичної відмінності. Проте спостерігається деяка тенденція. Найвищі показники були у ВІЛ-інфікованих дітей з нормальними значеннями CD4⁺-лімфоцитів, що не отримували АРТ та у ВІЛ-неінфікованих дітей. Найнижчі ж значення виявлено при III–IV стадіях імуносупресії та у дітей з нормальною кількістю CD4⁺-лімфоцитів, що отримували АРТ. Це можна пояснити тим, що при III–IV стадіях імуносупресії значно знижене число CD4⁺-лімфоцитів, що є одними з основним продуцентів IFN-γ. З іншого боку, діти без імуносупресії, тобто з нормальними значеннями CD4⁺-лімфоцитів, що отримували АРТ, також показували низькі значення IFN-γ. У цих дітей АРТ розпочата за II–IV стадій імуносупресії, іншими словами при знижених кількостях CD4⁺-лімфоцитів. І хоча на тлі лікування їх кількість відновлюється, продукція IFN-γ все одно залишається зниженою. У даному випадку можна говорити про порушену функцію CD4⁺-лімфоцитів. Відмінне спостерігалось у ВІЛ-інфікованих дітей зі збереженими рівнями CD4⁺-лімфоцитів, що не отримували АРТ, у яких в анамнезі не було зниження числа CD4⁺-лімфоцитів: функція клітин збережена і навіть підвищена, що було видно по рівнях продукції IFN-γ, порівняно із неінфікованими дітьми, що може бути пояснене постійною стимуляцією імунної системи при хронічній ВІЛ-інфекції. Очевидним є те, що функція імунної системи на тлі АРТ відновлюється поступово, і можна припустити, що не досягає вихідного рівня.

Тому високі рівні IFN-γ за умови відсутності зниження кількості CD4⁺-лімфоцитів у дітей, які ще не отримують АРТ, можна розглядати як додатковий критерій для вирішення питання про початок АРТ, оскільки лікування найефективніше тоді, коли розпочате при збереженій функції імунної системи. Натомість низькі значення IFN-γ у дітей без імуносупресії та без АРТ можуть свідчити про збережену функцію імунної системи та про можливість відтермінування АРТ.

IL-10. Із табл. 2 видно, що серед усіх ВІЛ-інфікованих дітей найнижчі рівні IL-10 спостерігались у дітей із III–IV стадіями імуносупресії, зростали у дітей, у яких кількість CD4⁺-лімфоцитів була збережена та отримували АРТ, і були найвищими серед дітей без імуносупресії, що не отримували АРТ. У дітей із групи контролю рівень IL-10 був найнижчим. IL-10 – це імуносупресивний цитокін, що переважно продукується CD4⁺-лімфоцита-

ми. Вірогідно, що при зниженні їх кількості знижується і продукція IL-10. Набагато вищі рівні IL-10 у дітей зі збереженою кількістю CD4⁺-лімфоцитів, що не отримували АРТ, можна пояснити тим, що на тлі хронічної інфекції функціональна активність CD4⁺-лімфоцитів зростає. Доказом цього служать також низькі рівні IL-10 у здорових дітей, у яких на момент забору крові інфекційна патологія була відсутня. Між даними групами дітей статистично значуща відмінність була відсутня, проте, можливо, при залученні у дослідження більшої кількості дітей, вона з'явиться.

Вірусне навантаження та цитокіни (табл. 3).

TNF-R1. Значення TNF-R1 у групах дітей із різним вірусним навантаженням відрізняються мало (табл. 3), статистичної значущості між ними немає. Вірогідно, що рівень продукції TNF більше залежить від стану імунної системи, її здатності контролювати віремію. Із таблиці 3 видно, що навіть за наявності високого вірусного навантаження значення TNF-R1 практично не відрізняються від значень TNF-R1 у неінфікованих та здорових дітей. У даному випадку можна припустити, що функція імунної системи збережена, що може бути додатковим фактором оцінки її стану.

IFN-γ При зіставленні вірусного навантаження та IFN-γ статистичної значущості між показниками не виявлено, проте відмічається певна тенденція. Найвищі рівні IFN-γ спостерігаються при вірусному навантаженні 1000–10000 копій/мл та понад 10 000 копій/мл. Ці значення мало відрізняються від значень IFN-γ не інфікованих ВІЛ дітей. Найнижчі значення IFN-γ спостерігались серед дітей із вірусним навантаженням <100 копій/мл, що є майже удвічі нижчими, ніж у не інфікованих ВІЛ дітей. Вірогідно, перебіг ВІЛ-інфекції, а також її прогресія більше залежать, власне, від функціонального стану імунної системи, а не від кількості копій вірусу у крові. Адже відомо, що розвиток СНІДу можливий при невисокому вірусному навантаженні і, навпаки, мінімальні клінічні прояви можливий при вірусному навантаженні, що обчислюється десятками і сотнями тисяч копій вірусу в мілілітрі крові. У нашому випадку низьку продукцію IFN-γ за найнижчого рівня вірусного навантаження серед усіх ВІЛ-інфікованих дітей також можна пояснити з точки зору функціонування імунної системи. Усі діти із вірусним навантаженням менше 100 копій/мл крові на момент дослідження уже отримували АРТ та у них не спостерігалось зниження числа CD4⁺-лімфоцитів, тобто

Залежність функціональних показників імунної системи від вірусного навантаження

Імунологічні фактори	Вірусне навантаження, копій/мл			Неінфіковані діти від ВІЛ-інфікованих матерів (n=24)	Контроль (n=11)	p
	<100 (n=20)	>1000 (n=18)	>10 000 (n=14)			
	1	2	3			
IL10, пг/мл	26,7±10,7	36,1±13,8	41,6±17,4	18,5±5,5	12,6±3,3	n/s
IFN-γ, пг/мл	27,2±11,2	52,6±18,7	50,8±20,9	48,8±15,6	-	n/s
TNF-R1, пг/мл	1,9±0,6	1,5 ± 0,2	1,4±0,2	1,3±0,3	1,8±0,8	n/s

у них відмічалась так звана клініко-імунологічна ефективність ВААРТ. Проте продукція IFN-γ низька. Тут варто зазначити, що лікування у цій групі дітей розпочиналось при зниженому числі CD4⁺-лімфоцитів. Можна припустити, що навіть за нормалізації кількості CD4⁺-лімфоцитів їхня функція залишається зниженою, що було видно із рівня продукції IFN-γ.

IL-10. При зростанні вірусного навантаження зростали також і рівні IL-10: від 26,7±10,7 пг/мл при вірусному навантаженні менше 100 копій/мл, до 36,1±13,8 пг/мл при вірусному навантаженні 1000–10000 копій/мл та до 41,6±17,4 пг/мл при вірусному навантаженні понад 10000 копій/мл. Ці значення набагато відрізнялись від значень із групи контролю 12,6±3,3 пг/мл і, особливо, від дітей із вірусним навантаженням понад 10 000 копій/мл. Беручи до уваги дітей з вірусним навантаженням менше 100 копій/мл, у яких відмічалась вірусологічна ефективність ВААРТ,

можна припустити, що з початком АРТ при зниженні вірусного навантаження рівні IL-10 поступово нормалізуються, проте все одно залишаються вищим, ніж у дітей із групи контролю.

Висновки

У дітей з ВІЛ-інфекцією продукція цитокінів IL-10, IFN-γ та TNF-R1 найбільше змінюється залежно від імунологічної стадії. Підвищення рівнів IFN-γ та TNF-R1 передують зменшенню кількості CD4⁺-лімфоцитів та клінічним проявам інфекції. Їх визначення може слугувати додатковим критерієм вибору оптимального терміну початку АРТ. Після призначення АРТ на тлі відновлення кількості CD4⁺-лімфоцитів спостерігається тенденція до поступової нормалізації рівня TNF-R1, що може також розглядатись як додатковий критерій ефективності АРТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. ВІЛ-інфекція в Україні : [інформ. бюл. МОЗ України]. — К., 2012.
2. Самарін Д. В. Визначення сироваткових рівнів MIP-1-альфа та IL-7 у перинатально інфікованих ВІЛ дітей для оцінки ефективності антиретровірусної терапії / Д. В. Самарін // Сімейна медицина. — 2008. — № 2 (24). — С. 14—18.
3. Самарін Д. В. Дослідження зв'язку між сироватковими рівнями IL-7 та CD4⁺ Т-лімфоцитів у перинатально інфікованих ВІЛ дітей / Д. В. Самарін // Укр. мед. альм. — 2008. — № 1. — С. 207—209.
4. Самарін Д. В. Можливості прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції у перинатально інфікованих дітей шляхом визначення експресії ізоформ поверхневого рецептора CD45 на поверхні Т-лімфоцитів / Д. В. Самарін, Л. І. Чернишова, В. П. Чернишов // Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. — Вип. 16, кн. 2. — К. 2007. — С. 856—860.
5. Beutler B. A. The role of tumor necrosis factor in health and disease / B. A. Beutler // J. Rheumatol. — 1999. — Vol. 57. — P. 16—21.
6. CD4⁺ T-cell depletion in HIV infection: are we closer to understanding the cause? / Grossman Z., Meier-Schellersheim M., Sousa A. E. [et al.] // Nat Med. — 2002. — Vol. 8. — P. 319—323.
7. Children: reducing mortality. World health organisation // Fact sheet. — 2012. — Vol. 178.
8. Dynamics of naive and memory CD4⁺ T lymphocytes in HIV-1 disease progression / Bajaria S. H., Webb G., Cloyd M., Kirschner D. // J. of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2002. — Vol. 30 (1). — P. 41—58.
9. Dynamics of viral replication in infants with vertically acquired human immunodeficiency virus type 1 infection / De Rossi A., Masiero S., Giaquinto C. [et al.] // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 97. — P. 323—330.
10. European Collaborative Study. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life / Gray L., Newell M. L., Thorne C. [et al.] // Pediatrics. — 2001. — Vol. 108. — P. 116—122.
11. Evaluation of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 load, CD4 T cell level, and clinical class as time-fixed and time-varying markers of disease progression in HIV-1-infected children / Kalish L. A., McIntosh K., Read J. S. [et al.] // J. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 180. — P. 1514—1520.
12. Evolution of human immunodeficiency virus type 1 in perinatally infected infants with rapid and slow progression to disease / Salvatori F., Masiero S., Giaquinto C. [et al.] // J. Virol. — 1997. — Vol. 71. — P. 4694—4706.
13. Functional state of CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes and their role in the slow progression of HIV infection in pediatric patients / Alfonso M. A., Diaz A., Siciliano L. [et al.] // J. Pediatr (Rio J). — 2012. — Vol. 88(2). — P. 161—168.
14. Guidelines for a public health approach / World Health Organization, 2006.
15. Harrington M. Hit HIV-1 hard, but only when necessary / M. Harrington, C. C. J. Carpenter // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 2147—2152.
16. Ho D. Time to hit HIV, early and hard / D. Ho // New Engl. J. Med. — 1995. — № 333. — P. 450—451.
17. Maternal versus paternal inheritance of HLA class I alleles among HIV-infected children: consequences for clinical disease progression / Kuhn L., Abrams E. J., Palumbo P. [et al.] // AIDS. — 2004. — Vol. 18. — P. 1281—1289.
18. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996—2006: Planning for teenage and adult care / Judd A., Doerholt K., Tookey P. A. [et al.] // Clin Infect Dis. — 2007. — Vol. 45. — P. 918—924.
19. Paediatric HIV infection: correlates of protective immunity and global perspectives in prevention and management / Goulder P. J., Jeena P., Tudor-Williams G., Burchett S. // Br. Med. Bull. — 2001. — Vol. 58. — P. 89—108.
20. Phillips A. N. Cumulative risk of extensive tripleclass virologic failure in 10,603 patients followed as long as 10 years from the start of ART [Abstract 532] / A. N. Phillips, A. Wilson, C. Leen // 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 25—28 February 2007; Los Angeles, California, United States. Available: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/29079.htm>. Accessed 15 February 2008.
21. Phillips A. N. The CD4 lymphocyte count and risk of clinical progression / A. N. Phillips, J. D. Lundgren // Current Opinion in HIV & AIDS. — 2006. — Vol. 1(1). — P. 43—49.
22. Schoenborn J. R. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses / J. R. Schoenborn, C. B. Wilson // Adv. Immunol. — 2007. — Vol. 96. — P. 41—101.
23. Steven B. Welch When Should Children with HIV Infection Be Started on Antiretroviral Therapy? / Steven B. Welch,

- Di Gibb // The PLoS MedicineDebate. —2008. — Vol. 5. — P. 73.
24. The DAD Study Group (2007) DAD publications [Electronic recourse]. — Access mode: <http://www.cphiv.dk/DAD/Publications/tabid/111/Default.aspx>. — Title of the screen.
25. The expanded family of class II cytokines that share the IL-10 receptor-2 (IL-10R2) chain / Donnelly R. P., Sheikh F., Kotenko S. V., Dickensheets H. // J. Leukocyte Biol. — 2004. — Vol. 76. — P. 314–321.
26. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, CD4⁺ count-guided interruption of antiretroviral treatment / El-Sadr W. M., Lundgren J. D., Neaton J. D. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 2283–2296.
27. UNAIDS. UNAIDS world AIDS day report 2011.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИТОКИНОВ IL-10, IFN- γ И TNF-R1 В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

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

Резюме. В ходе исследования определяли продукцию цитокинов IL-10, IFN- γ и TNF-R1 у перинатально инфицированных детей. Контрольную группу составили 49 ВИЧ-инфицированных детей, группы сравнения — 24 неинфицированных ребёнка, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, и 11 здоровых детей, рожденных матерями с ВИЧ-негативным статусом. Оказалось, что повышение уровней IFN- γ TNF-R1 предшествует уменьшению количества CD4⁺-лимфоцитов и появлению клинических симптомов инфекции. После назначения АРТ на фоне восстановления количества CD4⁺-лимфоцитов наблюдается тенденция к постепенной нормализации уровня TNF-R1. Отмечено, что определение указанных цитокинов может служить дополнительным критерием выбора оптимального срока начала АРТ, а также может быть использовано для оценки ее эффективности.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, быстрое прогрессирование, цитокины IL-10, IFN- γ , TNF-R1.

MEASURING OF CYTOKINES IL-10, IFN- γ AND TNF-R1 IN EVALUATION OF FUNCTIONAL STATE OF IMMUNE SYSTEM OF HIV INFECTED CHILDREN

L.I. Chernyshova, Yu.S. Stepanovsky, B.V. Dons'koy, V.P. Chernyshov

Summary. Levels of cytokines such as IL-10, IFN- γ and TNF-R1 were evaluated in the sera of perinatally infected children during actual study. 24 HIV-infected children composed the group of control. In the groups of comparison were 24 uninfected children born to HIV-infected mothers and 11 healthy children born to HIV-uninfected mothers. It turned out that elevation of IFN- γ and TNF-R1 levels precedes the depletion of CD4⁺ counts and HIV symptoms. Moreover, the raise of CD4⁺ counts after HAART initiation resulted in gradual normalization of TNF-R1 levels. It was noted that measurement of such cytokines can be used as supplementary marker for choosing the best time of ART start and can serve as a marker of its efficacy.

Key words: HIV-infection, children, rapid progression, cytokines, IL-10, IFN- γ , TNF-R1.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ДІТЕЙ ЗАПОРІЗЬКОГО РЕГІОНУ

Т.Є. Шумна

Запорізький державний медичний університет

Резюме. Проведено порівняльний аналіз лабораторних маркерів алергічного запалення (загального IgE та еозинофільного катіонного білка) у 287 дітей з алергічними захворюваннями віком від 6 до 17 років. 171 хворий мешкав в умовах великого промислового м. Запоріжжя, 116 дітей — у відносно екологічно чистих районах Запорізької області (Приморський, Бердянський). Результати порівнювались з показниками 56 практично здорових дітей, що склали контрольну групу. Встановлено, що підвищений рівень загального IgE можна розцінювати як маркер респіраторних форм алергії (алергічного риніту та бронхіальної астми), причому його показники були вищими у хворих з м. Запоріжжя. Підвищений рівень ЕКП, що свідчить про еозинофільне запалення в тканинах, був характерним для дітей з бронхіальною астмою, які мешкають в екологічно несприятливих умовах, що дозволяє припустити залежність його високих показників від наявності контакту з причинними алергенами, якими у великому промисловому місті є екологічні забруднювачі.

Ключеві слова: маркери, алергічні запалення, алергічні захворювання, діти.

Вступ

З відкриттям у 1966–1967 рр. К. Ishizaka, Т. Ishizaka та S.G.O. Johansson імуноглобуліну Е (IgE) атопію стали визначати як вроджену схильність до IgE-опосередкованих алергічних реакцій на малі дози алергенів, при цьому гіперпродукція IgE, що визначається при алергічних захворюваннях, розглядалася здебільшого як наслідок недостатності Т-лімфоцитів-супресорів [1,2,4,8]. За сучасними даними, у розвитку алергічних захворювань ключову роль відіграють послідовні зміни в імунній системі організму, що відбуваються із вивільненням із Th2-лімфоцитів цитокінів (IL2, IL4, IL5, IL6, IL10 та IL13), які індукують продукцію В-лімфоцитами антитіл IgE та розвитку IgE-опосередкованих алергічних реакцій [1,2,5,7]. Водночас не менш важливим є такий лабораторний маркер, як еозинофільний катіонний протеїн (ЕКП) — один з протеїнів, що входить до складу цитоплазматичних гранул еозинофілів. ЕКП потрапляє до кровотоку при дегрануляції еозинофілів та відбиває ступінь вираз-

ності цього процесу, збільшуючись у крові хворих з алергічними захворюваннями [6].

Метою нашого дослідження було вивчення лабораторних маркерів алергічного запалення у дітей залежно від місця проживання та клінічної форми захворювання.

Матеріал і методи дослідження

У 287 дітей віком від 6 до 17 років з алергічними захворюваннями вивчався рівень загального IgE та еозинофільного катіонного протеїну (ЕКП) як маркерів алергічного запалення. Серед хворих 171 дитина мешкала в умовах великого промислового м. Запоріжжя та 116 дітей — у відносно екологічно чистих районах Запорізької області (Приморський, Бердянський). Результати порівнювались із групою 56 практично здорових дітей, що склали контрольну групу. Статистична обробка даних проводилася з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики, а саме при розподілі величин, відмінному від нормального, вираховували медіани та інтерквартильні

Таблиця 1

Характеристика показників загального IgE (МО/мл) та ЕКП (нг/мл) у дітей, Ме (Q25-Q75)

Показник	м. Запоріжжя (n=171)	Запорізька область (n=116)	Здорові (n=56)
IgE загальний	134,9 (31,8–339,0) ^{Δ*}	29,53 (17,77–155,92) ^Δ	9,3 (6,5–21,85)
ЕКП	11,5 (6,43–28,3) ^{Δ*}	8,18 (4,67–20,55) ^Δ	5,1 (3,36–6,89)

Примітка: * — p<0,05 — достовірність відмінностей між відповідними групами дітей з міста і області; Δ — p<0,05 — порівняно із здоровими.

Таблиця 2

Характеристика показників загального IgE (МО/мл) та ЕКП (нг/мл) у дітей за нозологіями, Ме (Q25-Q75)

Показник	м. Запоріжжя			Запорізька область		
	АД (n=40)	АР (n=44)	БА (n=87)	АД (n=37)	АР (n=39)	БА (n=40)
IgE загальний	37,97 (15,1–124,7) ^{*2,3}	152,19 (38,25–401,95) [*]	254,4 (73,43–367,98)	20,04 (5,41–52,05)	26,85 (17,77–116,08)	84,47 (26,11–233,72)
ЕКП	6,24 (4,14–11,75)	11,3 (8,2–22,55)	23,1 (8,2–38,4) ^{*1,2}	6,7 (4,67–15,9)	10,3 (3,66–19,4)	12,25 (5,77–21,25)

Примітка: * — p<0,05 — достовірність відмінностей між відповідними групами дітей з міста і області; ¹ — всередині однієї групи з АД, ² — з АР, ³ — з БА.

інтервали, дві незалежні групи порівнювали за критерієм χ^2 . Статистичний аналіз здійснювали на ПЕВМ з використанням ліцензійного пакету програм Statistica for Windows 6.1.RU, серійний номер AXXR712D833214SAN5 для ПК, а також за допомогою інтегрованого інструментально-сервєрища Excel for Windows' 2007 [3].

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані нами результати свідчили, що достовірно вищі рівні загального IgE та ЕКП реєструвалися, безумовно, у хворих на алергічну патологію (табл. 1, 2). Але ці показники були вищими у дітей із м. Запоріжжя, ніж у дітей Запорізької області — 134,9 (31,8–339,0) проти 29,53 (17,77–155,92) та 11,5 (6,43–28,3) проти 8,18 (4,67–20,55), $p < 0,05$.

Рівень загального IgE у хворих з м. Запоріжжя не був однозначним і залежав від форми алергічної патології. Так, аналіз загального IgE залежно від клінічної форми захворювання показав, що тільки показники міських дітей з алергічним ринітом достовірно відрізнялися від групи порівняння з області, в той час як з atopічним дерматитом та бронхіальною астмою — не відрізнялися. Всередині групи спостереження міських дітей з алергічними захворюваннями найнижчий рівень IgE реєструвався у хворих на atopічний дерматит, потім починав стрімко зростати у дітей з алергічним ринітом і дещо знижуватися в групі з бронхіальною астмою — 37,97 (15,1–124,7) проти 152,19 (38,25–401,95) та 254,4 (73,43–367,98), $p < 0,05$, що може свідчити про формування IgE-залежних реакцій переважно у дітей з алергічним ринітом та бронхіальною астмою, що зростають в умовах промислового регіону.

Отже, значний приріст рівня сироваткового IgE у міських дітей виникав на етапі формування алергічних захворювань верхніх відділів респіраторного тракту, особливо у поєднанні з ЛОР-патологією (розвитком риносинуситу), де поряд з типовими ознаками алергії у цих пацієнтів відмічались більш часті загострення, що були пов'язані із загостреннями хронічних вогнищ інфекції, а також з більш частими респіраторними захворюваннями. Водночас у дітей з м. Запоріжжя, що страждали на бронхіальну астму, особливо із середньоважким та важким персистуючим перебігом, реєструвався достовірно вищий рівень ЕКП, як порівняно з обласними, так і з хворими на atopічний дерматит та алергічний риніт всередині однієї групи, $p < 0,05$.

При порівнянні показників загального IgE та ЕКП з віковою нормою у досліджуваних групах дітей підвищені рівні загального IgE та ЕКП достовірно частіше реєструвалися у дітей з алергічними захворюваннями, як з м. Запоріжжя, так і з області, ніж у здорових. Так, підвищений рівень загального IgE реєструвався у 63,16%

(108/171) хворих з міста проти 3,57% (2/56) у здорових, $\chi^2=59,7$, $p=0,0000$ та у 30,99% (53/171) хворих з області проти 3,57% (2/56) у здорових, $\chi^2=17,28$, $p=0,0000$. Підвищений рівень ЕКП реєструвався у 34,48% (40/116) дітей з алергічними захворюваннями з м. Запоріжжя проти 3,57% (2/56) у здорових, $\chi^2=19,55$, $p=0,0000$ та у 17,24% (20/116) пацієнтів із Запорізької області проти 3,57% (2/56) у здорових, $\chi^2=6,33$, $p=0,0119$. Також в групах спостереження хворих, залежно від місця проживання, ці показники були достовірно вищими у хворих з екологічно несприятливою регіону. Так, підвищений рівень загального IgE достовірно частіше реєструвався у міських дітей з алергічним ринітом та бронхіальною астмою — 65,91% (29/44) та 73,56 (64/87) відповідно проти 30,77% (12/39) та 50% (20/40) дітей області, $\chi^2=10,21$, $p=0,0014$ та $\chi^2=6,79$, $p=0,0092$, а ЕКП — у міських з бронхіальною астмою — 45,98% (40/87) проти 17,5% (7/40), $\chi^2=9,53$, $p=0,0020$.

Всередині групи спостереження тільки у міських хворих з респіраторними клінічними формами алергічної патології частіше, ніж з atopічним дерматитом, реєструвався підвищений рівень загального IgE (65,91% (29/44) і 73,56 (64/87) проти 37,5% (15/40), $\chi^2=6,78$, $p=0,0092$ і $\chi^2=15,16$, $p=0,0001$. Серед дітей з області достовірно частіше підвищені показники загального IgE мали діти з бронхіальною астмою, ніж з atopічним дерматитом — 50% (20/40) проти 21,62% (8/37), $\chi^2=6,69$, $p=0,0097$.

Високі показники ЕКП достовірно частіше реєструвалися у дітей з бронхіальною астмою, що мешкали в м. Запоріжжі, — 45,98% (40/87) випадків проти 20,45% (9/44) у дітей з алергічним ринітом ($\chi^2=8,13$, $p=0,0044$) та 10% (4/40) — з atopічним дерматитом ($\chi^2=15,66$, $p=0,0001$).

Крім того, в жодній із спостережуваних груп певного достовірного кореляційного зв'язку між рівнем загального IgE та ЕКП не реєструвалося.

Висновки

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що підвищений рівень загального IgE можна розцінювати як маркер респіраторних форм алергії (алергічного риніту та бронхіальної астми), причому його показники були вищими у хворих з м. Запоріжжя, а підвищений рівень ЕКП, що свідчить про еозинофільне запалення в тканинах, був характерним для дітей з бронхіальною астмою, що мешкають в екологічно несприятливих умовах, що дозволяє припустити залежність його високих показників від наявності контакту з причинними алергенами, якими у великому промисловому місті є екологічні забруднювачі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология / под. ред. А. А. Баранова и Р. М. Хаитова. — 2-е изд., исп. и доп. — М.: Союз педиатров России, 2010. — 248 с.
2. Аллергология и иммунология / под. ред. Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 193–196.
3. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 312 с.
4. Тяжка О. В. Реабілітаційно-профілактичні заходи для запобігання трансформації спадкової atopії в алергічні захворювання / О. В. Тяжка, Л. О. Левадна // Проблемні питання патології у дітей та підлітків: зб. тез. — Тернопіль, 2008. — С. 69–70.
5. Allergic dysregulation and hyperimmunoglobulinemia E in Foxp3 mutant mice / W. Lin [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 116. — P. 1106–1115.
6. Bieber T. New concepts of atopic dermatitis. From non-IgE-mediated via IgE-mediated to autoimmune inflammation / T. Bieber, N. Novak // Allergy Clin. Immunology Int. J. World Allergy Org. — 2005. — Vol. 17, № 1. — P. 26–29.
7. Ou L. S. T-regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by super-antigens / L. S. Ou, E. Goleva, C. J. Hall // Allergy Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 113. — P. 756–763.
8. Sinigaglia F. Regulation of helper T cell differentiation and recruitment in airway inflammation / F. Sinigaglia, D'Ambrosio // J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 162. — P. 157–160.



Едем — потужний протиалергічний препарат тривалої дії³



Швидко усуває основні симптоми алергії та діє протягом 27 годин³



Володіє додатковими протизапальними властивостями³

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Едем:

Склад. 1 таблетка містить дезлоратадину 5 мг. 1 мл. сиропу містить дезлоратадину 0,5 мг.

Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування.

Показання до застосування. Для швидкого усунення алергічних симптомів, у тому числі полінозу та алергічного риніту (таких як чхання, виділення з носа, свербіж, набряк і закладеність носа, а також свербіж в очах, слюзотеча і почервоніння очей, свербіж у ділянці піднебіння і кашель); для усунення симптомів, пов'язаних із хронічною ідіопатичною кропив'янкою (таких як свербіж, висипання).

Побічні ефекти. Зазвичай дезлоратадин добре переноситься, але іноді можливе виникнення побічних ефектів: підвищена стомлюваність, сухість у роті, головний біль. В окремих випадках можливі тахікардія,

відчуття серцебиття, психомоторна гіперактивність, судоми, запаморочення, підвищення активності печінкових ферментів, підвищення рівня білірубину, гепатит, діарея, біль у животі, нудота, блювання, диспепсія. В поодиноких випадках – реакції гіперчутливості (включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк, свербіж та кропив'янку).

Спосіб застосування. Едем приймають внутрішньо незалежно від прийому їжі.

Діти: від 6 до 11 місяців – по 2 мл сиропу (1 мг дезлоратадину) 1 раз на добу;

від 1 до 5 років – по 2,5 мл сиропу (1,25 мг дезлоратадину) 1 раз на добу;

від 6 до 11 років – по 5 мл сиропу (2,5 мг дезлоратадину) 1 раз на добу.

Дорослі та підлітки від 12 років – по 10 мл сиропу або 1 таблетка (5,0 мг дезлоратадину) 1 раз на добу.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Едем сироп та Едем таблетки.

Інформаційний матеріал для публікації в спеціалізованих виданнях для медичних та фармацевтичних працівників.

Р.П. МОЗ України № UA 8360/01/01 від 03.06.2008 р., Р.П. МОЗ України № UA 7746/01/01 від 19.11.2008 р.

ПАТ «Фармак», м.Київ, вул. Фрунзе, 63, тел.: (044)496-87-17.



1 – Препарат випускається ПАТ «Фармак» з серпня 2012 р.; 2 – Одна упаковка Едему таблеток 5 мг. №30 доступніша за ціною, ніж три упаковки Едему таблеток 5 мг. № 10.
3 – Інструкція до медичного застосування препарату Едем сироп, таблетки

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ
АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ
ЗАПОРОЖСКОГО РЕГИОНА**

Т.Е. Шумная

Резюме. Проведен сравнительный анализ лабораторных маркеров аллергического воспаления (общего IgE и эозинофильного катионного белка) у 287 детей с аллергическими заболеваниями в возрасте от 6 до 17 лет. 171 ребенок проживал в условиях большого промышленного г. Запорожье, 116 детей — в относительно экологически чистых районах Запорожской области (Приморский, Бердянский). Результаты сравнивались с показателями 56 практически здоровых детей, составивших контрольную группу. Установлено, что повышенный уровень общего IgE можно расценивать как маркер респираторных форм аллергии (аллергического ринита и бронхиальной астмы), причем его показатели были выше у детей из г. Запорожья. Повышенный уровень ЭКБ, свидетельствующий об эозинофильном воспалении в тканях, был характерен для детей с бронхиальной астмой, живущих в экологически неблагоприятных условиях, что позволяет допустить зависимость его высоких показателей от наличия контакта с причинными аллергенами, которыми в большом промышленном городе являются экологические загрязнители.

Ключевые слова: маркеры, аллергическое воспаление, аллергические заболевания, дети.

**DESCRIPTION OF LABORATORY MARKERS
OF ALLERGIC INFLAMMATION FOR CHILDREN
OF ZAPOROZHYYA REGION**

Т.Е. Shoomnaya

Summary. Research of laboratory markers of allergic inflammation (general IgE and eosinophil's albumen) was conducted for 287 children with allergic diseases from 6 to 17 years (171 child from industrial Zaporozhyya and 116 children — from environmentally clean districts of the Zaporozhyya area. It is set as a result of research, that an enhanceable level of general IgE can be the marker of respirator forms of allergy and children had his indexes higher from Zaporozhyya. The enhanceable level of eosinophil's albumen testified that eosinophil's inflammation in fabrics had been characteristic for children with bronchial asthma, above-ground in the conditions of industrial city.

Key words: markers, allergic inflammation, allergic illnesses, children.

НОВОСТИ**В мире 4 из 5 малышей прививают
от дифтерии, столбняка и коклюша**

Согласно новым данным, опубликованным в еженедельнике «Заболеваемость и смертность» в эпидемиологическом еженедельнике ВОЗ, в 2011 году во всем мире четыре ребенка грудного возраста из пяти (83%) получили рекомендованные три дозы вакцины против дифтерии-столбняка-коклюша (АКДС), передает УНН.

Новые данные свидетельствуют об устойчивом прогрессе, достигнутом за последние два года, и о значительном достижении с момента развертывания почти сорок лет назад Расширенной программы ВОЗ по иммунизации. В то время вакцину от этих трех смертельных заболеваний получали менее 5% детей в мире. Вакцинация АКДС у младенцев до 12 месяцев является одним из наиболее важных показателей эффективности охвата детей программами спасительной вакцинации.

Что касается Украины, то в последние годы резко возросла тенденция активизации дифтерии и столбняка. Так, в 2006 году возникла вспышка среди детей Закарпатской области, в 2007 году — в Киевской области. 2007–2008 годы характеризовались высоким уровнем летальности от таких инфекций — 11,1% и 9,8% соответственно. Среди детского населения этот показатель составлял 20% в 2007 году и 18,2 — в 2008. В 2011 году зарегистрировано повышение уровня заболевае-

мости и носительства токсигенных форм возбудителя дифтерии среди детей младших возрастных групп.

Длительная антивакцинальная кампания и недостатки в проведении профилактических прививок привели к значительному ухудшению состояния иммунопрофилактики. По данным Минздрава, в 2009–2010 году потребность в вакцинах удалось удовлетворить лишь на 60%.

Напомним, прививки для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша по возрасту в 3, 4, 5 и 18 месяцев проводятся коклюшно (ацеллюлярный компонент) — дифтерийно — столбнячной вакциной (далее АаКДС). Интервал между первым и вторым, вторым и третьим прививкой АаКДС вакциной равен 30 дням. Интервал между третьей и четвертой прививкой должен составлять не менее 12 месяцев. Первую ревакцинацию против дифтерии, столбняка проводят в 6 лет.

Первую плановую ревакцинацию взрослых по возрасту и эпидпоказаниям, которые раньше были привиты, проводят АД-М с интервалом 5 лет после последней прививки. Дальнейшие плановые ревакцинации взрослых проводятся АДС-М с минимальным интервалом 10 лет от предыдущей прививки.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

РАЦІОНАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЇ НА ЇЖУ У ДІТЕЙ

С.М. Недельська, О.П. Пахольчук, Т.Г. Бессікало
Запорізький державний медичний університет

Резюме. В статті наведені останні дані щодо актуальності дотримання дієти за наявності проявів алергії на шкірі. Наголошується на важливості екологічної безпечності їжі для дітей.

Ключові слова: харчова алергія, діти, псевдо алергія, харчова непереносимість.

Останніми роками відмічається різке збільшення частоти харчової алергії (ХА) та пов'язаних з нею алергічних захворювань, особливо помітне у розвинутих країнах, у сім'ях із високим соціально-економічним статусом. ХА — це актуальна проблема як педіатрії, так і алергології. Інтерес дослідників до ХА суттєво зріс останніми роками у зв'язку із поширенням цієї патології серед дітей раннього віку. Однак термін ХА є збірним, і по суті за ним стоїть спектр різної патології: істинна ХА, анафілактичний шок на харчові продукти, хибна ХА, або псевдоалергія, харчова непереносимість, токсичні реакції на їжу, фармакологічні реакції на їжу. Така кількість різної патології за наявності однієї картини захворювання створює ряд проблем при визначенні тактики ведення хворих із непереносимістю харчових продуктів, таких різних за патогенезом [1,7].

З патофізіологічних позицій істинна ХА — це імунологічно-опосередковані реакції непереносимості харчових продуктів, обумовлені порушенням у системі імунітету. Вони можуть мати як гуморальний, так і клітинний механізм. Вважається, що ХА у більшості випадків є першим клінічним проявом спадкової схильності до atopії та пусковим фактором у формуванні багатьох алергічних захворювань у дітей. Пізня діагностика ХА сприяє розвитку важких, хронічних форм алергічних захворювань, які потребують тривалого використання лікувального харчування та високофармацевтичних препаратів. Міжнародні та національні товариства алергологів та педіатрів надають велике значення профілактиці алергічних захворювань та окреслюють дану проблему як одну з найважливіших сучасних задач на шляху зниження захворюваності на алергічну патологію. Актуальність ХА диктує необхідність розробки профілактичних програм, зручних діагностичних та терапевтичних алгоритмів, спрямованих на попередження або значне зниження харчової гіперчутливості як першого етапу «атопічного маршу» [1,7,4].

Не меншу проблему становить екологічна безпека продуктів, адже відбувається широке впровадження у харчування людини якісно нових продуктів, генетично модифікованих, переработаних сільськогосподарства антибактеріальними та пестицидними засобами, широке застосування при приготуванні продуктів харчування хімічних домішок. Вивчення побічних реакцій на їжу можна розглядати як одну з найважливіших проблем національної безпеки [1,4].

Поширеність істинної ХА, за результатами стандартизованих епідеміологічних досліджень, проведених у різних країнах світу, у тому числі й у Росії та Україні, становить біля 2% серед дорослого та 10% серед дитячого населення. Однак значно частіше харчова гіперчутливість виявляється серед хворих на алергічні захворювання: у 30–40% дітей з atopічним дерматитом, біля 20% — з бронхіальною астмою [1,7].

Доведено, що у регіоні із континентальним кліматом у ранньому дитячому віці реакції харчової гіперчутливості

найчастіше зустрічаються на молоко, курячі яйця, арахіс, пшеницю, горіхи, морепродукти. У старшому віці на перше місце виходять горіхи та морепродукти. Алергія на фрукти та овочі також має місце, і хоча зустрічається досить часто, але її прояви загалом нетяжкі [1].

Значній частині дітей притаманна транзиторність ХА, причиною якої може бути або розвиток оральної толерантності до харчових алергенів, або хибність харчової алергії чи неімунний шлях її формування. Так, до трирічного віку повністю видужують від 70% до 90% дітей, які раніше мали прояви ХА у вигляді atopічного дерматиту. Проте тенденція простежується не для всіх продуктів. Виявлено, що у 5–річних дітей із ХА, яку було виявлено у віці 12 місяців, у 10% випадків зберігалась гіперчутливість до молока, у 20% — до яйця, і у 60% — до горіхів. Слід зазначити, що попри наявність полівалентної сенсибілізації у більшості дітей, клінічно значущою є сенсибілізація до одного або двох харчових алергенів [4].

Основним та першим етапом лікування ХА у дітей є призначення дієти. Зазвичай вона заснована на виключенні тих продуктів, на які встановлена підвищена чутливість. За наявності полівалентної сенсибілізації (істинної ХА) слід враховувати її клінічну значущість та керуватися симптоматикою та провокаційними пробами для ефективно організації дієтичних заходів, оскільки часто елімінаційна дієта впливає на психоемоційний стан та може бути причиною затримки росту та розвитку внаслідок недоїдання. Відмова від продукту повинна бути крайньою мірою [6]. Адже досить часто має значення не вид продукту, а те, де він був вирощений та за яких умов, тому перевагу слід надавати екологічно чистим продуктам, враховувати відповідність успадкованих ферментних систем регіонспецифічним продуктам. Родина хворої дитини повинна усвідомлювати важливість виключення ситуацій, пов'язаних із високим ризиком (наприклад їжа у мережах швидкого харчування, контакт із інгаляційними алергенами тощо).

Значущий продукт слід виключити не менше, ніж на 1–2 роки. Питання подальшого дотримання елімінаційної дієти повинно розглядатися індивідуально та, враховуючи транзиторний характер деяких реакцій гіперчутливості, можливе повернення до вживання деяких продуктів [3].

Умовно виділяють декілька різновидів дієти для дітей з проявами алергії:

1. Елімінаційну — виключаються ті продукти, на які є реакція, та облігатні харчові алергени.

2. Гіпоалергенну — обмежуються потенційно алергенні продукти (зазвичай призначається, коли причина невідома).

3. Ротаційна — відбувається постійне чергування продуктів за таким принципом, коли 1 продукт дається 1 раз на тиждень (або раз на 4–7 днів).

Якщо розглядати ці види дієт ретельніше з точки зору клініки, стає зрозуміло, що більш прийнятним буде їх

поступове використання. Перехід на гіпоалергенну дієту повинен відбуватися в 2 етапи. Перший: виключення з меню всіх причинно-значущих продуктів та тригерів мінімум на 2–3 тижні (так звана елімінаційна та/або гіпоалергенна дієта). Другий: поступове введення потенційних алергенних продуктів, у тому числі причинно-значущих, з метою розвитку толерантності до них. Саме на цьому етапі більш прийнятним буде перехід на ротаційну дієту, яка дає можливість максимально наблизити раціон харчування до прийнятного та покрити потреби дитини у нутрієнтах, виключити одномоментне харчування. Тривалість кожного з етапів повинна розглядатися індивідуально залежно від тяжкості та гостроти проявів алергії [3,5].

Пацієнтам, які мають хибну ХА, у періоді загострення призначається гіпоалергенна дієта з виключенням продуктів, багатих на гістамін та гістаміноподібні речовини, тіамін, гістамінолібератори, сульфіти, тартразин (риба, морепродукти, яйця, ферментовані сири, вина, пиво, копченості, прянощі, помідори, морква, перець, желатин, цукерки).

Не менш важливою є тема якості харчових продуктів, з яких готується їжа для дитини. Особливу увагу слід

приділяти генетично модифікованим продуктам, трансгенним продуктам, тим, які можуть містити домішки біостимуляторів, антибіотиків, пестицидів та фунгіцидів. Чим натуральнішим є продукт, тим менша імовірність реакції на нього. Для тваринних продуктів (особливо молочних) важливим є загальний стан тварин, те, чим вони харчуються, в яких умовах проживають [2,8]. На сьогодні цілий ряд виробників представляють продукти дитячого харчування, однак лише частина з них позиціонує свою продукцію як екологічно чистою. З точки зору комплексності підходу зручною є гіпоалергенна екопрограма харчування, яка б повністю відповідала існуючим принципам та правилам вигодовування дітей раннього віку. Не менш актуальним є використання монокомпонентних пюре з Біо-овочів та фруктів, що дозволяє використовувати їх навіть при тяжких проявах алергії.

Таким чином, правильне призначення дієти та ретельний підбір продуктів дозволять не тільки знизити прояви алергії, іноді навіть без використання медикаментів, але й попередити подальші загострення, уникнути затримки росту та розвитку дитини, зберегти якість життя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лусс Л. В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: принципы диагностики и терапии / Л. В. Лусс, О. И. Сидорович, К. С. Успенская // *Лечащий врач* : Журнал для профессионалов в медицине. — 2007. — № 4. — С. 16—20.
2. Лусс Л. В. Роль пищевых добавок в формировании истинной и ложной пищевой аллергии (Ч. 3) / Л. В. Лусс, Т. Ю. Репина // *Рос. аллергологич. журн.* : науч.-практ. журн. Российской Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. — 2009. — № 4. — С. 34—45.
3. Пампура А. Н. Возможности пероральной аллерген-специфической иммунотерапии в лечении пищевой аллергии у детей / А. Н. Пампура, М. О. Смирнова // *Рос. аллергологич. журн.* : науч.-практ. журн. Российской Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. — 2009. — № 5. — С. 29—35.
4. Пампура А. Н. Оральная толерантность к пищевым антигенам: роль в формировании пищевой непереносимости / А. Н. Пампура, А. И. Хавкин, Е. С. Киселева [Электронный ресурс] // *Аллергология*. — 2004. — № 3. — Режим доступа : <http://www.mmm.spb.ru/Allergology/2004/3/Art8.php>. — Название с экрана.
5. Федорова О. С. Феномен перекрестной реактивности при пищевой аллергии, результаты современных исследований / О. С. Федорова, Л. М. Огородова // *Рос. аллергологич. журн.* : науч.-практ. журн. Российской Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. — 2009. — № 6. — С. 5—11.
6. Функціональне харчування та хронічні запальні захворювання кишечника у дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Р. В. Марушко, Т. С. Брюзгіна [та ін.] // *Совр. педиатрия*. — 2010. — № 6 (34). — С. 77—82.
7. Читаева В. Г. Диагностическая значимость кожных проб и определения аллерген-специфического IgE при респираторной и пищевой аллергии / В. Г. Читаева, И. С. Гуцин // *Рос. аллергологич. журн.* : науч.-практ. журн. Российской Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. — 2008. — № 3. — С. 3—14.
8. Cantani A. Benefits and concerns associated with biotechnology derived foods: can additional research reduce children health risks? / A. Cantani // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2006. — Vol. 10 (4). — P. 197—206.

РАЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АЛЕРГИИ НА ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ У ДЕТЕЙ

С.Н. Недельская, О.П. Пахольчук, Т.Г. Бессикало

Резюме. В статье представлены последние данные относительно актуальности соблюдения диеты при наличии проявлений аллергии на коже. Акцентируется важность экологической безопасности пищевых продуктов для детей.

Ключевые слова: пищевая аллергия, дети, псевдоаллергия, пищевая непереносимость.

RATIONAL FEEDING AS PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF THE FOOD ALLERGY IN CHILDREN

S. Nedelska, O. Pakholchuk, T. Bessikalo

Summary. There are the last data about actuality of the diet in food allergy in children presented in the article. Discussed importance of the safety of the food for the children.

Key words: food allergy, children, pseudoallergy, food intolerance.

Humana

Лучшее
для самого
родного...



Жизнь без аллергии

Гипоаллергенное питание для малышей из Германии – Хумана НА.

Аллергенность снижена в 4000 раз в сравнении с обычными заменителями грудного молока.*

Гипоаллергенные смеси Хумана НА – это:

- ♥ Решение проблемы аллергии легкой и средней тяжести у детей с рождения
- ♥ Профилактика аллергических реакций в раннем детском возрасте, возникающих при введении прикорма
- ♥ Применение смесей у детей обеспечивает профилактику аллергических заболеваний в будущем

*Наиболее частой причиной аллергии у малышей первого года жизни является аллергия на белок коровьего молока, который входит в состав молочных смесей. В смесях Хумана НА молочный белок гидролизован (расщеплен на фрагменты), что снижает его аллергенность в 4000 раз, в сравнении с обычными заменителями грудного молока.

Мы создаем новое качество жизни!

Бесплатная консультация врача-диетолога: 0 800 301 199 (со стационарных телефонов по Украине). www.humana.ua.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ БЕТА-ГЕМОЛИТИЧЕСКИМ СТРЕПТОКОККОМ ГРУППЫ А, У ДЕТЕЙ

Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Резюме. Показана роль бета-гемолитического стрептококка группы А в возникновении наиболее частых в педиатрической практике инфекционных заболеваний. Рассмотрены возможности лечения данных инфекций с использованием цефуроксима аксетила.

Ключевые слова: дети, бета-гемолитический стрептококк группы А, терапия, антибиотики, цефуроксим аксетил.

Стрептококки — это грамположительные микроорганизмы, которые по типу гемолиза на кровяном агаре классифицируются в три группы: β-гемолитические (полный лизис эритроцитов), α-гемолитические (неполный гемолиз) и γ-гемолитические (без гемолиза). В течение последних десятилетий интерес сосредоточился на двух основных видах, которые вызывают тяжелые инфекции: *S. pyogenes* (стрептококки группы А) и *S. pneumoniae* (пневмококки) [1].

Основным фактором колонизации бета-гемолитических стрептококков группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*) является выраженная тропность к эпителию глотки [2]. Важным врожденным свойством БГСА является их способность в течение 48 часов формировать массивные биопленки, защищающие бактерии от антибиотиков и играющие ведущую роль в патогенезе инвазивных инфекций [3].

Стрептококки группы А распространяются капельным путем и проникают в организм человека через слизистую оболочку верхних дыхательных путей, миндалина, являясь ежегодной причиной около 500.000 летальных исходов в мире [4].

В мире выявление БГСА регистрируется довольно часто — от 24,5% до 39,4% общей популяции, что обуславливает актуальность проблемы контроля данного возбудителя [5]. Среди здоровых детей носительство БГСА составляет от 9% до 12% [6,7]. Распространенность носительства БГСА имеет сезонные особенности и наиболее высока в зимний период, немного реже осенью, весной и летом [8].

Заболевания, вызываемые БГСА

Тонзиллофарингит. Симптомы стрептококкового фарингита развиваются остро и представлены болью в горле, лихорадкой, ознобом, недомоганием, головной болью, болью в животе (особенно у маленьких детей), реже — тошнотой и рвотой. Иногда стрептококковый фарингит сопровождается **скарлатиной**. У детей в возрасте до 3-х лет экссудативный стрептококковый фарингит является редкостью, а стрептококковая инфекция чаще проявляется в виде риносинусита и лимфаденопатии [9]. Диагностика осложняется тем, что заболевание, вызванное другими инфекционными агентами, клинически мало отличается от стрептококкового фарингита. Кашель, насморк, конъюнктивит не являются типичными симптомами стрептококкового фарингита, и если они присутствуют, то этиология фарингита, скорее всего, вирусная [10,11].

Этиологический диагноз стрептококкового фарингита основывается на результатах культурального исследования ротоглотки [12] или обнаружения антигена экспресс-методом [13].

Измерение сывороточных антител к антистрептолизину-О, хотя и полезно для ретроспективного выявления стрептококковой инфекции при диагностике острой рев-

матической лихорадки или постстрептококкового гломерулонефрита, но не помогает для раннего выявления БГСА-этиологии фарингита, так как титры начинают расти с 7 по 14 день от начала инфекции и достигают максимума в сроки от 3-х до 4 недель [14,15].

Стратегическим руководством Комитета по инфекционным заболеваниям Американской Академии Педиатрии [16], Американской Кардиологической Ассоциации [17] и Американского Общества Инфекционных Болезней [18] всем детям школьного возраста с жалобами на боль в горле рекомендовано **обязательное исследование инфицированности БГСА**. Это связано с тем, что среди детей всех возрастов с болью в горле распространенность БГСА составляет 37%, при этом среди детей младше 5 лет — 24%, а среди здоровых детей — 12% [7].

Серьезной проблемой является частая повторная (рекуррентная) заболеваемость стрептококковыми фарингитами. Она напрямую связана с возможностью БГСА персистировать в макроорганизме, реализующейся благодаря способности формировать биопленки и проникать внутрь клеток (интернализация) [19]. Несомненную роль в формировании рекуррентных тонзиллитов играют генетическая предрасположенность ребенка к длительной персистенции БГСА, обусловленная индивидуальными особенностями иммунитета [20].

Если течение фарингита становится рекуррентным, то увеличивается опасность развития таких тяжелых осложнений, как острая ревматическая лихорадка, инфекционно-токсический шок [21], паратонзиллярный и заглоточный абсцессы [22], гломерулонефрит [23].

Инвазивная БГСА-инфекция. Понятие «инвазивная бактериальная инфекция» определяется как наличие бактерий в тех средах макроорганизма, которые в нормальных условиях должны оставаться стерильными, — кровь, спинномозговая жидкость, плевральная жидкость, перикардальная жидкость, суставная жидкость [24]. Одной из наиболее частых причин инвазивных инфекций у детей является *S. pyogenes* [25]. Сезонность инвазивных БГСА-инфекции выражается в тенденции к увеличению числа случаев заболеваний в зимние и летние месяцы [26].

Инвазивными заболеваниями, этиологически связанными с БГСА, являются **синдром токсического шока** [27,28], **бактериемия**, **сепсис**, **некротизирующий фасциит** [29].

Настороженность врачей должен вызывать тот факт, что наиболее часто инвазивная БГСА-инфекция сопровождает эпидемию вирусных заболеваний. В Германии у детей после перенесенной ветряной оспы были зарегистрированы случаи инвазивной БГСА-инфекции, которые проявлялись в виде сепсиса (42,9%), синдрома токсического шока (23,8%) и некротизирующего фасциита (19,0%) [30].

ІНФОРМАЦІЯ ПРО НОВУ ФОРМУ* ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЗІННАТ™

оригінальний цефуроксим ацетил

САШЕ́ 125_{мг}

**В Україні зареєстровано
перший антибіотик у формі саше для лікування інфекцій
дихальних шляхів у дітей – ЗІННАТ™ саше 125 мг¹.**



**Одне саше Зіннат містить 125 мг
цефуроксиму для однократного
застосування²:**

- ▶ Висипати вміст саше у склянку
- ▶ Залити водою, соком або молоком кімнатної температури
- ▶ Ретельно розмішати до повного розчинення
- ▶ Дати дитині випити одразу після приготування

Показання: лікування інфекцій дихальних шляхів, ЛОР-органів, сечовивідних шляхів, шкіри та м'яких тканин, гонореї, ранніх проявів хвороби Лайма.
Спосіб застосування і дози: Діти з 3-х місяців до 2-х років 125 мг двічі на день при більшості інфекцій, з 2-х років 250 мг двічі на день при більш тяжких інфекціях. **Побічна дія** виражена помірно та має в основному зворотній характер: надмірний ріст Candida, еозинофілія, позитивний тест Кумбса, тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, реакції гіперчутливості – шкірний висип, кропив'янка, свербіж, медикаментозна лихоманка, сироваткова хвороба, анафілаксія; головний біль, запаморочення, гастроентерологічні розлади, включаючи діарею, нудоту, біль у животі, блювоту; псевдомембранозний коліт, транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ), жовтяниця, гепатит; поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. **Протипоказання:** підвищена чутливість до антибіотиків цефалоспоринового ряду. **Передозування:** можливе подразнення головного мозку і виникнення судом, усувається шляхом гемодіалізу і перитонеального діалізу. **Особливості застосування:** немає досвіду застосування у дітей до 3-х місяців. З обережністю призначається пацієнтам, у яких були алергічні реакції на бета-лактамі антибіотики. Під час лікування хвороби Лайма спостерігалась реакція Яриша-Герксгеймера, яка проходить без лікування. **Вагітність та лактація:** з обережністю призначається в перші місяці вагітності; цефуроксим виділяється з молоком матері, матері, що годують груддю повинні застосовувати його з обережністю.

З повною інформацією про препарат Ви можете ознайомитись в інструкції по застосуванню Р/П № UA/11807/01/01
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препарату
Ви можете у ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна за телефоном: (044) 585-51-85

* упаковка у саше

1. За даними Державного реєстру лікарських засобів України на 23.08.2012р. <http://www.drz.kiev.ua/>
2. Інструкція для медичного застосування препарату Зіннат™

Агентство по охране здоровья Великобритании сообщает об учащении инвазивных БГСА-инфекций, осложняющих течение сезонного гриппа [31,32,33]. Увеличение числа случаев инвазивных БГСА-заболеваний были отмечены во всех возрастных группах, но самое высокое — у детей в возрасте до 15 лет (14%) [34,35].

В Испании среднегодовая заболеваемость детей инвазивными БГСА-инфекциями составляет 3,1 эпизода на 100.000 населения, с наиболее частыми клиническими проявлениями в виде целлюлита (41,3%), бактериемии (19,0%), синдрома токсического шока (12,6%) и пневмонии (7,7%) [36].

В период между 2000 и 2006 годами во Франции число случаев БГСА-бактериемий и БГСА-менингитов увеличилось на 32%, а самый высокий уровень заболеваемости был отмечен среди детей младше 5 лет (5,7 на 100.000 населения) в виде септического артрита, остеомиелита, плеврита, некротического фасциита [37,38].

У новорожденных инвазивная БГСА-инфекция характеризуется быстро прогрессирующим целлюлитом и развитием сепсиса [39].

Синдром токсического шока является редкой и тяжелой формой БГСА-инфекции. Так как начальные симптомы и признаки этого состояния неспецифичны, то его клиническая характеристика, лечение, заболеваемость и смертность у детей неизвестны. У 100% пациентов развивается полиорганная недостаточность, у 78,0% — коагулопатия, у 70,7% — неврологические дисфункции, у 68,3% — дыхательная недостаточность [40].

Другие заболевания, вызываемые БГСА

У новорожденных *Streptococcus pyogenes* является причиной 18% **омфалитов** [41].

У детей всех возрастов БГСА вызывает 20% **тяжелых воспалительных поражений кожи** [42,43], 13,9% — **острых мастоидитов** [44], 37,5% — **острых гнойных и рецидивирующих риносинуситов** [45], **рецидивирующих средних отитов** [46]. Также встречаются **БГСА-плевропневмонии с эмпиемой плевры** [47,48], **двусторонний БГСА-кератит** [49], **перикардит** [50], **панкардит** [51], **абсцесс мозга** [52].

Повышенный риск инфицирования *Streptococcus pyogenes* имеют пациенты с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, что связано с их иммуногенетической предрасположенностью [53,54].

В настоящее время у детей выделяется такая своеобразная форма БГСА-инфекции, как **нервно-психическое расстройство, ассоциированное с *Streptococcus pyogenes*** (PANDAS), имеющее аутоиммунное происхождение и проявляющееся обсессивно-компульсивными расстройствами и тиками, которые остро развиваются после легкого заболевания, вызванного БГСА [55,56].

Лечение

Основой эффективной терапии заболеваний, вызванных БГСА, является правильно подобранный антибиотик. При этом успешность лечения будет определяться не только купированием патологической симптоматики, но и, прежде всего, эрадикацией данного возбудителя. В ином случае резко возрастает вероятность формирования постстрептококковых осложнений — острого гломерулонефрита [57], острой ревматической лихорадки [58] и других состояний аутоиммунного генеза [59].

В то же время своевременное эффективное лечение антибиотиками значительно снижает риск последующего развития острой ревматической лихорадки, гнойных осложнений стрептококковой инфекции (острого среднего отита и паратонзиллярного абсцесса) [60], уменьшает

продолжительность симптомов заболеваний и способствует эрадикации возбудителя в течение 24 часов у более чем 80% пациентов [61].

В настоящее время БГСА чувствителен к большинству антибактериальных средств [62]. Основываясь на достоверных данных научных исследований, в данный момент общепринятым считается, что антибиотиком выбора при лечении БГСА-фарингита является оральный пенициллин V, а первичная профилактика осложнений БГСА-инфекции должна включать своевременное выявление и лечение антибиотиками БГСА-фарингита [63].

Стартовая терапия β-лактамами. Значение цефуроксима аксетила. Из-за высокой чувствительности к бета-лактamным антибиотикам, именно препараты данной группы должны назначаться при БГСА-инфекции в первую очередь, при этом преимущество отдается амоксициллину и цефуроксиму аксетилу [64].

Рекомендуемая продолжительность лечения большинством антибиотиков при БГСА-тонзиллофарингите составляет 10 дней, что может усложнять соблюдение режима приема препарата пациентами. Но доказано, что столь же эффективным является использование **цефуроксима аксетила** на протяжении 5 дней, в том числе и у детей раннего возраста [65].

Чрезвычайно важно, что в процессе терапии БГСА-тонзиллофарингитов короткий курс (5 дней) цефуроксима аксетила высоко эффективен как для лечения самого заболевания, так и для эрадикации пиогенного стрептококка [66]. В метаанализе J.R. Casey и M.E. Pichichero (2005) показали, что при лечении БГСА-тонзиллофарингитов цефуроксим аксетил эффективнее, чем цефадроксил и пенициллин [67]. По данным S. Altamimi et al. (2009), если терапия цефуроксимом аксетилом начата в течение 9 дней после появления первых симптомов стрептококкового фарингита, то возникает возможность предотвратить развитие острой ревматической лихорадки, не влияя на риск формирования постстрептококкового гломерулонефрита [68].

Преимущество цефуроксима аксетила основано на его способности создавать высокие концентрации непосредственно в очагах воспаления [69]. Он хорошо проникает (до 90%) в ткань миндалин, придаточных пазух носа, слизистую бронхов. В связи с тем, что данный антибиотик активен в отношении не только *Streptococcus pyogenes*, но и *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, он успешно используется при лечении бактериальных поражений верхних и нижних дыхательных путей, а также мочеполовой системы [70]. Комплекс вышеперечисленных характеристик цефуроксима аксетила обусловил его включение в современные рекомендации по лечению заболеваний респираторного тракта, отита, синусита, пневмонии, инфекций кожи и мягких тканей [71].

Цефуроксим аксетил (Зиннат™) применяется у взрослых и детей в виде таблеток, суспензии или саше по 125 мг. **Рекомендованные дозы** для детей от 3-х месяцев до 12 лет: 10 мг/кг два раза в сутки при лечении большинства инфекций, 15 мг/кг два раза в день при лечении среднего отита и тяжелых форм инфекции. После 12 лет: по 1 таблетке 250 мг дважды в день для лечения большинства инфекций, по 2 таблетки 250 мг дважды в день для лечения тяжелых форм инфекций [72].

Практическое преимущество препарата при лечении тяжелых или инвазивных форм БГСА-инфекции дополняется возможностью использовать его в формате ступенчатой терапии — парентеральный цефуроксим

(Зинацеф™) с переводом на пероральный цефуроксим аксетил (Зиннат™), что характеризуется хорошим профилем безопасности и переносимости всего курса антибактериальной терапии [73].

Цефуроксим аксетил как химическое вещество отличается низкой токсичностью, что делает его приоритетным при назначении детям [74]. Вследствие особенности своей молекулы (поступает в кишечник в форме пролекарства), цефуроксим аксетил хорошо переносится пациентами и имеет немного нежелательных явлений [75]. В клинической дозировке препарат не вызывает цитотоксических эффектов [76].

Таким образом, цефуроксим аксетил (Зиннат™) является эффективным антибактериальным препаратом для терапии БГСА-инфекции, высокий профиль безопасности и хорошая переносимость которого позволяет широко использовать его в качестве средства эмпирической противомикробной терапии.

Важно учитывать, что, несмотря на высокую чувствительность *Streptococcus pyogenes* к бета-лактамам, их резистентность к другим антибиотикам становится все более распространенной и клинически значимой. Особенно это касается макролидов и тетрациклинов [78].

Проблемы, связанные с использованием макролидов для лечения БГСА-инфекции. Растущая резистентность БГСА к макролидам была выявлена и задокументирована во многих странах и является не только микробиологической, но и клинически значимой проблемой. Клинические неудачи при лечении БГСА-инфекции макролидами связаны с развитием осложнений, в том числе острой ревматической лихорадки и ревматическими пороками сердца — ведущими причинами приобретенных заболеваний сердца у детей. Вследствие этого макролиды могут рекомендоваться только в качестве альтернативной терапии БГСА-фарингита у больных с аллергией к пенициллину [79].

При исследовании изменения антимикробной чувствительности *Streptococcus pyogenes* в Китае за 16-летний период выявлено, что темпы резистентности некоторых антигенных групп БГСА к макролидам значительно увеличились — с 79,7% до 94% для эритромицина, с 75,4% до 96,9% для клиндамицина, с 20,37% до 87,93% для телитромицина [80].

Резистентность *Streptococcus pyogenes* к макролидам является значительной международной проблемой, особенно в тех странах, где данные антибиотики наиболее широко применялись. В Индии устойчивость БГСА к эритромицину составляет 22% [81]. Подобная ситуация отмечается в Германии [82]. В Португалии резистентность *Streptococcus pyogenes* к макролидам на протяжении последних 10 лет колеблется от 9,8% до 28,1% [83].

Сложная ситуация сложилась в Испании, где резистентность *S. pyogenes* к эритромицину у детей составляет от 22,9% до 56,2%, увеличившись в последние годы более, чем на 37% [84]. Учитывая то, что чувствительность БГСА к бета-лактамам остается высокой, резистентность к макролидам вызывает серьезное беспокойство медицинской общественности [85,86,87,88].

Так как устойчивость БГСА к эритромицину имеет общие механизмы, влияющие на все 14- и 15-членные макролиды, то, по мнению J. Prieto et al., резистентность к эритромицину позволяет прогнозировать такой же рост устойчивости к азитромицину и кларитромицину [89].

Более того, терапия БГСА-инфекции макролидами не только менее эффективна, но и имеет худшую переносимость. При сравнении влияния различных антибиотиков на клинические исходы, рецидивы, осложнения и связанные с лечением побочные эффекты при лечении БГСА-тонзиллофарингитов у детей, макролиды чаще ассоциировались с нежелательными явлениями, чем пенициллины и цефалоспорины [90].

Учитывая все вышеизложенное, макролиды не могут считаться антибиотиками выбора для лечения БГСА-инфекции и должны быть средствами резерва только для тех пациентов или стрептококковых носителей, которые ранее имели аллергические реакции немедленного типа на пенициллин [91].

Профилактика БГСА-инфекции

Для предотвращения возникновения тяжелых и инвазивных форм БГСА-инфекции внутри детских коллективов и при тесных контактах с больными инвазивными заболеваниями в настоящее время рекомендуется проведение химиопрофилактики антибиотиками.

Первичная профилактика заболеваний, ассоциированных со *Streptococcus pyogenes*, достигается за счет своевременной диагностики и надлежащего лечения антибиотиками острых БГСА-инфекций [92].

Ближайшей перспективой специфической профилактики заболеваний, вызываемых *Streptococcus pyogenes*, является разработка эффективной вакцины. Большинство штаммов *Streptococcus pyogenes*, вызывающих фарингит, уже могут контролироваться создаваемой в настоящий момент 26-валентной вакциной [93,94].

Но, учитывая мнение некоторых экспертов о том, что предложенная 26-валентная вакцина будет иметь ограниченную пользу [95], пока основным залогом успешной терапии и профилактики БГСА-инфекции, а также ассоциированных с ней заболеваний, является правильно выбранная антибактериальная терапия.

Список литературы содержит 95 источников и находится в редакции

Статья печатается при содействии компании ГлаксоСмитКляйн
ZNNT/10/UA/16.10.2012/6710

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, ВИКЛИКАНИХ БЕТА-ГЕМОЛІТИЧНИМ СТРЕПТОКОКОМ ГРУППИ А, У ДІТЕЙ

Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел

Резюме. Показано роль бета-гемолітичного стрептокока групи А у виникненні найбільш поширених у педіатричній практиці інфекційних захворювань. Розглянуто можливості лікування даних інфекцій із застосуванням цефуроксиму аксетилу.

Ключові слова: діти, бета-гемолітичний стрептокок групи А, терапія, антибіотики цефуроксим аксетил.

ANTIBACTERIAL THERAPY OF DISEASES CAUSED BY BETA-HEMOLYTIC GROUP A STREPTOCOCCUS IN CHILDREN

L.S. Ovcharenko, A.A. Vertegel

Summary. The role of beta-hemolytic group A streptococcus in the occurrence of the most common pediatric infectious diseases is shown. The possibilities of the treatment of these infections with the use of cefuroxime axetil are examined.

Key words: children, beta-hemolytic Group A streptococcus, therapy, antibiotics cefuroxime axetil.

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ СПРЕЮ ОКСИМЕТАЗОЛІНУ У ТЕРАПІЇ ГОСТРИХ РИНИТІВ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Ю.В. Марушко

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

Резюме. Вивчалася ефективність і безпечність використання препарату «Ринт» для симптоматичної терапії гострого катарального риніту на тлі ГРВІ у дітей та підлітків. Показано високу ефективність препарату, зручність застосування та відсутність побічної дії, що забезпечує прихильність до лікування.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні інфекції, риніт, діти та підлітки, Ринт.

Вступ

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) належать до розповсюджених хвороб, які протягом багатьох років за кількістю випадків перевершують всі інші інфекційні захворювання разом узяті. За даними ВООЗ, щорічно на ГРВІ хворіє кожен третій житель планети [1,4,7].

У структурі дитячої захворюваності одне з перших місць займають захворювання верхнього відділу дихальних шляхів. Незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці та лікуванні цих захворювань у дітей та підлітків, число їх неухильно росте. Тому важливим соціально-економічним завданням є вивчення причин виникнення, розробка методів діагностики, лікування та профілактики цієї патології у дітей та підлітків. Ця обставина поставила пульмонологію, а разом з нею і ринологію в розряд пріоритетних медичних дисциплін [1,6,7].

Відомо, що слизова оболонка верхнього відділу дихальних шляхів — основний фізіологічний бар'єр і фільтр, що захищає органи дихання і весь організм від впливів різних факторів зовнішнього середовища, що реагує на ці дії розвитком запальної реакції, яка може стати початком хронічних запальних та незапальних, алергічних захворювань бронхо-легеневої системи у цілому [2,9].

На сьогодні змінилося уявлення про механізми реакцій, що відбуваються у слизовій оболонці порожнини носа при впливі різних факторів навколишнього середовища. Основною тенденцією сучасної медицини, зокрема оториноларингології, є систематизація рівня знань і створення єдиних міжнародних визначень і класифікацій. Так, було створено міжнародні погоджувальні документи щодо алергічного риніту і бронхіальної астми, хронічного бронхіту, головного болю тощо. Протягом останнього десятиліття консенсусна група працює над проблемою визначення і класифікації ринітів [6].

Риніт (rhinitis) [грец. «rhinos» — ніс + «itis» — морфема, що позначає запалення] — це найпоширеніше захворювання людини. Риніт може бути самостійним захворюванням або бути симптомом захворювання, на тлі якого він виникає.

ГРВІ зазвичай починаються неспецифічним ринітом. В Україні на грип та ГРВІ щорічно хворіють 10–13 млн чоловік, що становить 95–96% від усіх зареєстрованих випадків інфекційних захворювань. Більшість дітей протягом року переносять від 3 до 7 епізодів ГРВІ [1,4].

У дітей гострий риніт може бути як самостійним захворюванням вірусної та бактеріальної етіології, так і симптомом різних інфекційних захворювань.

Серед звернень по лікарську допомогу, тимчасовій втраті працездатності, кількості споживаних ліків серед дитячого та дорослого населення запальні інфекційні переважують захворювання верхніх дихальних шляхів.

Незважаючи на етіологічний поліморфізм (відомо понад 300 збудників респіраторних інфекцій), основу клінічної картини становлять два синдроми: загальної інтоксикації різного ступеня і катаральний синдром — ураження респіраторного тракту на різних його рівнях. Найпоширенішим є катаральний риніт [2,8,9].

За даними літератури [6], в середньому через порожнину носа на добу проходить близько 17000 л повітря. При цьому на поверхні слизової оболонки осідає приблизно 60% мікроорганізмів вдихуваного повітря. При ослабленні захисних бар'єрів слизової носа або їх невідповідності вірулентності інфекційних агентів відбувається розвиток гострого запального процесу в епітеліальному шарі з подальшими морфологічними змінами у вигляді десквамації епітеліальних клітин, ультраструктурних змін поверхні респіраторних клітин і самих війок, що призводить до порушення функції мукоциліарної транспортної системи вже через кілька годин після початку гострого риніту [6].

Вазодилатація з підвищенням проникності судинної стінки, клітинною інфільтрацією, гіперпродукцією залоз слизової носа клінічно проявляється закладенням носа, ринореєю, які поряд з чханням і свербінням в носі є основними симптомами інфекційного риніту. При розширенні печеристих венозних сплетень і переповненні їх кров'ю відбувається різке збільшення товщини слизової оболонки, розмірів носових раковин, які набухають настільки, що повністю закривають носові ходи і ведуть до обструкції порожнини носа. В результаті набряку порушується діяльність співтвору навколоносових пазух і слухової труби, що, в свою чергу, запускає порочне коло патологічних процесів у навколоносових пазухах і порожнині середнього вуха: зниження парціального тиску, збільшення набрякості, поява трансудату, порушення рухової активності миготливого епітелію [6]. Як наслідок, створюються умови для розвитку гострого запалення середнього вуха та придаткових пазух носа, які зазвичай мають бактеріальну етіологію. Така ситуація потребує лікувальних заходів з метою попередження ускладнень.

У більшості випадків терапія пацієнтів з гострими запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів носить переважно симптоматичний характер. Близько 80% пацієнтів вказують, що найбільший дискомфорт, що погіршує якість життя, приносить відчуття закладеності носа [9]. Тому першочерговим завданням є відновлення носового дихання. Крім того, в умовах різкого пригнічення або припинення циліарної активності миготливого епітелію інфекційні агенти, частинки густого слизу затримуються на поверхні слизової порожнини носа. Хворому необхідно полегшити носове дихання та елімінацію виділень з порожнини носа, призначивши місцеві судинозужувальні засоби та іригаційну терапію.



РИНТ

- ✓ відновлює носове дихання¹
- ✓ зменшує виділення з носа¹
- ✓ попереджає розвиток бактеріальних ускладнень¹
- ✓ дія починається через декілька хвилин та триває до 12 годин!¹

Скорочена інструкція для медичного застосування:

Склад препарату Ринт: діюча речовина: охуметазоліне; 1 г препарату містить оксиметазоліну гідрохлорид 0,5 мг у перерахуванні на 100 % речовину; допоміжні речовини: олія ромашки; евкаліптол; бензалконію хлорид; динатрію едетат (Трилон Б); спирт бензиловий; гліцерин; поліетиленгліколь 400 (макрогол 400); повідон; натрію карбоксиметилцелюлоза - целюлоза мікрокристалічна; натрію дигідрофосфат, дигідрат; натрію гідрофосфат, додекагідрат; вода для ін'єкцій. **Склад препарату Ринт зволожуючий:** діюча речовина: охуметазоліне; 1 г препарату містить оксиметазоліну гідрохлорид 0,5 мг у перерахуванні на 100 % речовину; допоміжні речовини: камфора рацемічна, ментол (левоментол), бензалконію хлорид, динатрію едетат (Трилон Б), спирт бензиловий, поліетиленгліколь 400 (макрогол 400), повідон, натрію карбоксиметилцелюлоза - целюлоза мікрокристалічна, натрію дигідрофосфат, дигідрат; натрію гідрофосфат, додекагідрат; вода для ін'єкцій. **Показання для застосування.** Гострі респіраторні захворювання, що супроводжуються ринітом. Риніти різної етіології (алергічний риніт, вазомоторний риніт). Для відновлення дренажу та носового дихання при захворюваннях придаткових пазух порожнини носа, євстахіїті. Для усунення набряку перед діагностичними або хірургічними маніпуляціями у порожнині носа. **Побічні ефекти.** З боку дихальної системи. Часті ($\geq 1\%$ - $< 10\%$): печіння або сухість слизової оболонки носа, чихання. Поодинокі ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$): після того, як ефект від застосування препарату закінчиться, - відчуття сильної закладеності носа (реактивна гіперемія). З боку травної системи. Поодинокі ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$): нудота. При тривалому безперервному застосуванні судинозвужувальних препаратів у високих дозах можливий зворотний набряк слизової оболонки носа (медикаментозний риніт). Ці реакції можуть виникати після 5-7 днів застосування препарату, у разі подальшого застосування можлива атрофія слизової оболонки порожнини носа. З боку нервової системи. Поодинокі ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$): безсоння, втома, головний біль, неспокій. З боку серцево-судинної системи. Нечасті ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$): місцеве назальне застосування може спричинити системні ефекти, такі як пальпітація, прискорення пульсу та підвищення артеріального тиску. **Спосіб застосування та дози.** Перед кожним застосуванням слід енергійно струшувати флакон. Зняти запобіжний ковпачок. Перед першим використанням дозуючого пристрою кілька разів натиснути на нього до появи струменя аерозолі. Вставити наконечник у ніздрю та натиснути на дозуючий пристрій, зробивши глибокий вдих носом, при цьому немає потреби закидати голову назад. Потім повторити процедуру, вставивши наконечник в іншу ніздрю. Після використання витерти начисто наконечник та закрити флакон запобіжним ковпачком. Препарат призначають дорослим та дітям старше 6 років по 1 впорскуванню у кожний носовий хід з інтервалом 10-12 годин 2 рази на день. Не застосовувати препарат довше 5-7 днів.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Ринт та Ринт зволожуючий. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

¹ Інструкції для медичного застосування препарату Ринт та Ринт зволожуючий.
 Р.П. МОЗ України № UA/12119/01/01 (спрей назальний 0,5 мг/г) від 20.04.2012р.
 Р.П. МОЗ України № UA/12120/01/01 (спрей назальний 0,5 мг/г) від 20.04.2012р.
 ПАТ «Фармак», м. Київ, вул. Фрунзе, 63, тел.: (044) 496-87-30

Лікування риніту залежить від його форми та ступеня клінічних проявів і має на меті [1,3,5,7,8]:

- елімінацію мікробних збудників захворювання;
- купірування запального процесу;
- відновлення носового дихання, аерації навколоносових пазух, зменшення секреції;
- стимуляцію репаративних трофічних процесів у слизовій оболонці;
- нормалізацію функцій захисних бар'єрів: мукоциліарного транспорту і місцевого імунітету слизової оболонки.

Для лікування риніту використовують різні групи лікарських препаратів:

- назальні деконгестанти;
- протимікробні;
- муколітики, мукокінетики, мукорегулятори;
- бактеріальні вакцини;
- засоби для проведення іригаційної терапії;
- в'язучі засоби;
- лікарські засоби з комплексною дією, комбіновані і фітопрепарати.

На вітчизняному ринку лікарських препаратів в даний час пропонується широкий вибір назальних деконгестантів (від congestion — застій), які є α -адреноміметиками, стимулюють адренергічні рецептори гладких м'язів стінок судин, викликаючи вазоконстрикцію і зменшення кровонаповнення слизової оболонки і тим самим усуваючи закладеність слизової носа.

Найбільш популярним речовиною, що використовується як деконгестант і входить до складу багатьох судинозужувальних препаратів, є оксиметазолін. Останнім часом в практиці використовується його форма у вигляді спрею (Ринт), який має і додаткові тиксотропні властивості.

Мета роботи — узагальнити спостереження щодо ефективності і безпеки використання препарату «Ринт» для симптоматичної терапії гострого катарального риніту на тлі ГРВІ у дітей та підлітків.

Оксиметазоліну гідрохлорид (3-[(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-ил)метил]-6-(1,1-диметилетил)-2,4-диметилфенол гідрохлорид) має адреноміметичну дію. Звужує судини у місці аплікації, зменшуючи набряк слизової оболонки порожнини носа та навколо отвору евстахієвої труби; полегшує носове дихання, поліпшує дренаж при евстахіїті та середньому отиті.

Дія оксиметазоліну проявляється через 5–15 хвилин після застосування. Тривалість дії стає 10–12 годин, тому достатньо дворазового його застосування, бажано з рівними інтервалами між інстиляціями. Курс лікування, як правило, становить до 5–7 днів.

Перевага використання препарату у формі спрею полягає в тому, що перенесення лікарського засобу здійснюється безпосередньо до уражених клітин органа-мішені, де створюється його висока концентрація, збільшується активна поверхня лікарської речовини, депонування його в багатому судинами підслизовому шарі. Це попереджає розсіювання препарату по всьому організму або перерозподіл його по іншим органам і тканинам, різко скорочується можливість втрати його за рахунок його метаболічної конверсії.

Ринт назальний спрей зволожуючий (RINT NASAL SPRAY MOISTURE) (Симпатоміметики. Код АТС R01A A05), відповідно до інструкції для медичного застосування препарату (наказ МОЗ України від 20.04.12 №290, Реєстраційне посвідчення № UA/12120/01/01), випускається по 10 г у флаконі скляному з насосом-дозатором з розпилювачем назального призначення. Діюча речовина:

oxymetazoline; 1 г препарату містить оксиметазоліну гідрохлорид 0,5 мг у перерахунок на 100% речовину. Допоміжні речовини: олія ромашки; евкаліптол; бензалконію хлорид; динатрію едетат (Трилон Б); спирт бензиловий; гліцерин; поліетиленгліколь 400 (макрогол 400); повідон; натрію карбоксиметилцелюлоза — целюлоза мікрористалічна; натрію дигідрофосфат, дигідрат; натрію гідрофосфат, додекагідрат; вода для ін'єкцій.

Препарат звужує судини у місці нанесення, зменшує набряк слизової оболонки носа та верхніх дихальних шляхів, зменшує виділення з носа, відновлює носове дихання, сприяє відновленню аерації придаткових пазух носа, порожнини середнього вуха, що попереджує розвиток бактеріальних ускладнень (синуситів, середнього отиту). При назальному застосуванні в терапевтичних концентраціях не подразнює слизову оболонку носа, не спричинює гіперемію. Олія ромашки та евкаліптол чинять місцеву протизапальну дію, полегшують відходження слизу. Препарат м'яко діє на подразнену слизову оболонку носових ходів, зволожує та захищає її від надмірного висушування. Тривалість дії — до 12 годин.

Показання для застосування.

- гострі респіраторні захворювання, що супроводжуються ринітом;
- риніти різної етіології (алергічний риніт, вазомоторний риніт);
- відновлення дренажу та носового дихання при захворюваннях придаткових пазух порожнини носа, евстахіїті;
- усунення набряку перед діагностичними або хірургічними маніпуляціями у порожнині носа.

Препарат призначають дорослим та дітям старше 6 років по 1 впорскуванню у кожний носовий хід з інтервалом 10–12 годин 2 рази на добу. Застосовують до 5–7 днів.

Противоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату; атрофічний риніт; застосування інгібіторів моноаміноксидази та інших препаратів, що можуть підвищувати артеріальний тиск; підвищений внутрішньоочний тиск, закритокутова глаукома; тяжкі серцево-судинні захворювання (артеріальна гіпертензія, стенокардія); феохромоцитома; гіпертиреоз; цукровий діабет.

Особливість спрею Ринт — його тиксотропні властивості. Тиксотропія (тиксотропність) — здатність субстанції зменшувати в'язкість (розріджуватися) від механічного впливу і збільшувати в'язкість (згущуватися) в стані спокою. Такі властивості Ринту надає карбоксиметилцелюлоза (КМЦ) — натрій-карбоксиметилцелюлоза, що є аніоактивним поліелектролітом.

Основними властивостями карбоксиметилцелюлози є:

1. Регулювання в'язкості і реології рідких систем.
 2. Стабілізація суспензій і емульсій. Стабілізуючі властивості КМЦ призводять до зниження швидкості відстоювання суспензій. Введення в суспензію КМЦ призводить до утворення розчину з високою структурною в'язкістю. КМЦ, виступаючи стабілізатором, перешкоджає злипанню крапель.
 3. Адгезія (зв'язок між різновірними конденсованими тілами при їх контакт) надає клейкість розчину.
- Тиксотропність дає Ринту наступні переваги:
1. Препарат залишається на місці розпилення (в носовій порожнині), що сприяє його ефективності.
 2. Препарат не «відходить» з носа, не створює незручності для дитини і батьків.
 3. Поліпшується комплаєнс терапії.

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилися 30 пацієнтів з ГРВІ (17 хлопчиків і 13 дівчаток) у віці від 6 до 18 років

Таблиця

Частота проявів риніту і вираженості ринореї у дітей з ГРВІ під впливом Ринту

Показник	До лікування	1 день	2 день	3 день	5 день	7 день терапії
Частота проявів риніту, n (%)	30 (100%)	29 (96,6%)	22 (73,3%)	15 (50,0%)	5 (16,6%)	1 (3,4%)
Виразність риніту (у балах)	2,36±0,11	2,21±0,11	1,6±0,10*	1,1±0,085*	0,4±0,025*	0,2±0,01*

Примітка: $p < 0,05$ – значення достовірні у порівнянні із даними до терапії.

(середній вік $13,1 \pm 1,1$ року) в гострому періоді хвороби (на 1–2-й день від початку захворювання), середнього або легкого ступеня тяжкості без бактеріальних ускладнень.

Критеріями виключення з дослідження були: відмова пацієнтів від участі у дослідженні, вік менше 6 років, наявність тяжких та ускладнених форм ГРВІ, хронічної патології ЛОР-органів, індивідуальної непереносимості компонентів препарату.

Діагноз ставився на підставі комплексного клініко-анамнестичного обстеження, включаючи епідемічні (сімейні вогнища, контакт з хворими на ГРВІ) дані, ретельний збір анамнезу на предмет відсутності хронічної патології ЛОР-органів і алергічних реакцій на лікарські препарати, даних ЛОР-огляду.

Діти отримували в якості судинозвужувального засобу Ринт спреї по 1 дозі 2 рази на добу.

Всім пацієнтам був призначений ліжковий або вільний режим, вітамінізована дієта, тепле пиття (чай з лимоном, фруктові соки, мінеральні води), за необхідності проводилася симптоматична терапія (парацетамол, антигістамінні препарати за показаннями). Тривалість прийому судинозвужувального препарату залежала від клінічної симптоматики у кожному конкретному випадку, але була не більше 7 днів.

Контроль ефективності лікування включав щоденний огляд хворих, вимірювання температури тіла, загальні лабораторні аналізи з відображенням об'єктивного стану і суб'єктивних даних в медичній (індивідуальній) карті пацієнта. При риноскопії визначали ступінь гіперемії слизової оболонки, ступінь набряклості слизової, носове дихання, наявність і характер слизових виділень. Визначення ступеня прояву клінічних симптомів риніту проводилося з використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ) з виразністю симптомів від 0 до 3 балів [10].

Оцінка клінічної ефективності досліджуваного препарату здійснювалася на підставі динаміки суб'єктивного та об'єктивного поліпшення стану хворих і відсутності ускладнень. Визначали ступінь закладеності носа, ринореї при дослідженні носа, одночасно простежуючи динаміку ступеня та тривалості решти клінічних ознак ГРВІ.

Результати досліджень та їх обговорення

Діти, що спостерігалися з ОРВІ, ринітом, проходили ретельне клініко-лабораторне дослідження. Кожен день проводився клінічний огляд. За необхідності проводилися консультації з іншими спеціалістами, зокрема з ЛОР-лікарем.

Виразність запальних змін і сумарна оцінка проявів риніту перед початком лікування наведена в таблиці.

Як видно із даних таблиці, використання препарату Ринт призвело до раннього зникнення у пацієнтів катарального синдрому. Якщо на першу добу виділення з носа відзначалися у 99,6% хворих, на 3-й день майже у 50% випадків вони зникали, повністю даний симптом зник на 8-й день (100%).

Виразність проявів риніту до лікування становила $2,36 \pm 0,11$ бала, на 2 день прояви захворювання досто-

вірно зменшувалися до $1,6 \pm 0,1$ бала і практично зникли до 7 дня.

Нами врахована середня частота застосування Ринту пацієнтами за днями захворювання. У першу добу пацієнти застосовували препарат 2 рази на добу, на 3-ю – 2,0 рази, на 5-у – в середньому 1,3 і 6-й – в середньому 0,7 (на ніч). Тобто використання препарату в перші дні хвороби дає можливість, досягнувши клінічного результату, досить швидко скорочувати прийом препарату у подальші дні.

Нами також спостерігалася виразна тенденція до прискорення купірування всіх основних симптомів ГРВІ. Аналіз динаміки тривалості інтоксикаційного синдрому та катарального запалення слизової рото глотки і трахеї показав регресування вищевказаних синдромів протягом 5–7 днів. Усунення утруднення носового дихання у поєднанні з елімінацією патогенного вмісту порожнини носа, яке спостерігалось при використанні Ринту, призводило до швидкого регресування таких симптомів, як слабкість, головний біль, підвищена температура. При цьому гальмувалося поширення запального процесу на слизову гортані, трахеї, бронхів, що також підтверджувалося високою швидкістю купірування болю при ковтанні, кашлю і низьким показником середньої тривалості кожного випадку захворювання. У хворих не спостерігалось ускладнень.

При використанні Ринту нами не зареєстровані побічні реакції на препарат, він добре переносився пацієнтами. Системних проявів та алергічних реакцій при лікуванні не спостерігалось.

Перевагою препарату Ринт є вдала комбінація оксиметазоліну, гліцерину та ефірних олій ромашки й евкаліпту, що дозволяє усувати закладеність носа, не подразнюючи слизову. Препарат не викликає дискомфорту при застосуванні, властивого більшості судинозвужувальних препаратів, і зберігає функцію в'язкого епітелію. Олія ромашки та евкаліпту чинить місцеву протизапальну дію та полегшує відходження слизу.

Велике значення має простота використання аерозольної форми порівняно із носовими краплями, коли значна частина введеного в порожнину носа препарату виливається в носоглотку, що дискредитує можливість фіксованого дозування лікарської речовини.

Останні властивості посилюються за рахунок тиксотропних властивостей КМЦ, що входить до складу Ринту. Препарат не проливається у носоглотку або назовні. Слід зазначити, що в ході проведеного дослідження у 27 дітей не спостерігалось витікання з носа лікарської речовини після застосування, що в свою чергу підвищує комфорт та прихильність до застосування.

Висновки

Таким чином, ефективність препарату, зручність застосування і добра переносимість Ринту у формі спрею вирішує проблему комплаєнтності. Наявність у складі Ринту ромашки й евкаліпту підвищує прихильність до терапії шляхом скорочення кількості необхідних для лікування препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волосовец А. П. Использование назальных деконгестантов в педиатрической практике / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов // Здоров'я України. — 2007. — № 5 (1). — С. 56.
2. Гуров А. В. Отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Как с ним бороться? / А. В. Гуров // РМЖ. — 2009. — № 19 (358). — С. 1254—59.
3. Заплатников А. Л. Рациональное применение жаропонижающих лекарственных средств при ОРВИ у детей / А. Л. Заплатников // РМЖ. — 2009. — № 19 (358). — С. 1223—6.
4. Кривоустов С. П. Острые риниты у детей / С. П. Кривоустов // Дитячий лікар. — 2009. — № 1. — С. 15—18.
5. Крюков А. И. Симптоматическая терапия при заболеваниях верхних дыхательных путей / А. И. Крюков, Н. Л. Кунельская, Туровский А. Б. // Справ. практик. врача. — 2007. — № 5 (2). — С. 11—18.
6. Пискунов Г. З. Клиническая ринология / Г. З. Пискунов, С. З. Пискунов. — М. : Мед. информ. аг., 2006. — 559 с.
7. Рязанцев С. В. Современные деконгестанты в комплексной терапии острых и хронических заболеваний ЛОР-органов / С. В. Рязанцев // Рос. оториноларингол. — 2005. — № 6 (19). — С. 71—74.
8. Сысоева Г. М. Перспективы использования индукторов интерферона в лечении и профилактики гриппа и ОРВИ / Г. М. Сысоева, В. И. Масычева, Е. Д. Даниленко // Вестн. РАМН. — 2004. — № 11. — С. 33—38.
9. Яремчук С. Э. Заложенность носа: причины возникновения и методы ее устранения / С. Э. Яремчук // Ринология. — 2009. — № 1. — С. 52—55.
10. Comparison of the Reproducibility and the Sensitivity to Change of Visual Analogue Scales, Borg Scales, and Likert Scales in Normal Subjects During Submaximal Exercise / Grant S. A., Aitchison T., Henderson E. [et al.] // Chest. — 1999. — Vol. 116 (5). — P. 1208—1217.
11. Ebell M. N. Systematic review of the history and physical examination to diagnose influenza / M. N. Ebell, L. L. White, T. A. Casault // J. Am. Board. Fam. Pract. — 2004. — Vol. 17. — P. 1—5.

**ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПРЕЯ
ОКСИМЕТАЗОЛИН В ТЕРАПИИ
ОСТРЫХ РИНИТОВ У ДЕТЕЙ
ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

Ю.В. Марушко

Резюме. Изучалась эффективность и безопасность использования препарата «Ринт» для симптоматической терапии острого катарального ринита на фоне ОРВИ у детей и подростков. Показана высокая эффективность препарата, удобство применения и отсутствие побочного действия, что обеспечивает приверженность лечению.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, ринит, дети и подростки, Ринт.

**EXPERIENCE OF THE USE
OF OXYMETAZONE SPRAY
IN THE TREATMENT OF ACUTE RHINITIS
IN SCHOOL-AGED CHILDREN**

Yu. Marushko

Summary. The efficiency and safety of «Rint» preparation for the symptomatic treatment of acute catarrhal rhinitis against ARVI in children and adolescents is studied. There is shown the high efficacy of preparation, its usability and lack of side effects which ensures adherence of the treatment.

Key words: acute respiratory viral infection, rhinitis, children and adolescents, Rint.

ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ РЕКОМБІНАНТНОГО ІНТЕРФЕРОНУ АЛЬФА-2В

С.О. Крамарьов, О.В. Виговська

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

Резюме. Показано ефективність лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей шляхом застосування ліпосомальної форми рекомбінантного інтерферону-альфа 2в, що проявилось у зменшенні тривалості основних симптомів ГРВІ у дітей, таких як лихоманка, ринорея, гіперемія слизової ротоглотки, та зменшенні вірогідності розвитку ускладнень ГРВІ.

Ключові слова: діти, грип, гострі респіраторні вірусні інфекції, ліпосома, інтерферон, ліпосомальна форма рекомбінантного інтерферону, лікування.

Вступ

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), у тому числі грип, займають провідне місце в структурі загальної захворюваності населення у більшості країн світу [1,10]. За даними офіційної статистики, в Україні щороку реєструється 4,5–5 млн випадків грипу та ГРВІ серед дітей. Кількість дітей, хворих на грип та ГРІ, у 1,5–3,0 рази перевищує кількість дорослих. У дитячому віці часто зустрічаються різні ускладнення ГРВІ, насамперед ураження центральної нервової системи (енцефалопатія, енцефаліт, менінгіт, полінейропатія, гіпертермічні судоми), дихальної системи (бронхіт, пневмонія), гострий середній отит, синусити. Вони реєструються у кожній 3-ї хворої дитини. Чим молодша дитина, тим вище вірогідність розвитку у неї ускладнень. Ця ймовірність зменшується на 20% кожні наступні 6 років життя дитини [1].

Сьогодні відомо понад 200 збудників, які здатні викликати подібні клінічні симптоми з боку верхніх дихальних шляхів.

Найбільш частими збудниками ГРВІ у дітей є:

1. Ортоміксовіруси (вірус грипу).
2. Параміксовіруси (вірус парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус).
3. Аденовіруси.
4. Пікорнавіруси (віруси ЕСНО, Коксаки, риновіруси).
5. Реовіруси.
6. Коронавіруси.

У 80–90% випадків ГРВІ у дітей викликають віруси грипу і парагрипу, аденовіруси, респіраторно-синцитіальний вірус. Крім вірусів найчастіше гострі респіраторні інфекції (ГРІ) викликають стрептококи, стафілококи, мораксела, гемофільна паличка, клебсієла, мікоплазма, хламідії. Цей факт часто обумовлює відсутність бажаного ефекту при застосуванні при ГРІ у дітей засобів прямої противірусної дії.

Як відомо, часті ГРІ та ГРВІ впливають на фізичний і нервово-психічний розвиток дитини, супроводжуються порушенням становлення імунної системи і диференціації імункомпетентних клітин. Як наслідок — імунний дисбаланс, що призводить до формування різної хронічної патології з боку дихальної системи. Згідно з концепцією, запропонованою Патриком Холтом (2001), багато хронічних захворювань дорослих є результатом порушення дозрівання імунної системи в дитинстві.

Покращення наслідків ГРІ та ГРВІ у дітей, зменшення числа ускладнень при них безпосередньо залежать від своєчасно призначеного та адекватного лікування. Як і

при лікуванні іншого інфекційного захворювання, першочергове значення має етіотропна терапія, яка спрямована на елімінацію збудника інфекції з організму хворого. У зв'язку з цим першочергове значення в етіотропному лікуванні ГРВІ мають противірусні лікарські засоби (ЛЗ) прямої дії.

Сьогодні в Україні зареєстровано понад десять імунохіміотерапевтичних засобів, що рекомендуються для профілактики та лікування ГРІ.

До першого покоління таких ЛЗ належать засоби адамантанового ряду — амантадин і ремантадин. Дані ЛЗ є блокаторами іонних каналів, утворених трансмембранною ділянкою вірусного білка М2 для переносу протонів, які сприятимуть створенню всередині віріону низьких значень рН, необхідних для звільнення рибонуклеопроїну вірусу від білка М1 і початку транскрипції вірусного генома. Встановлено, що молекули амантадину і ремантадину, відповідні за розмірами діаметру цих іонних каналів, інгібують перенос протонів, підвищуючи тим самим рН всередині ендосом, що ускладнює вищеописаний процес, і таким чином пригнічують репродукцію вірусу. М2-канали є лише у вірусу грипу А, тому інгібітори М2-каналів неефективні при грипі В [14]. Крім того, в ряді досліджень було показано, що до інгібіторів М2-каналів швидко розвивається резистентність вірусу грипу А. У США в сезон 2005–2006 рр. було виділено 92,3% штамів вірусу грипу Н3Н2 і 25% штамів вірусу грипу Н1Н1, стійких до інгібіторів М2-каналів [13]. У зв'язку з цим експерти Центру по контролю і профілактиці хвороб (СДС) не рекомендували застосування цієї групи ЛЗ для лікування грипу в 2006 р. [15].

До ЛЗ другого покоління належать інгібітори нейрамінідази: у вигляді інгаляцій або аерозольного спрею (занамівір) і у вигляді капсул або суспензії для перорального застосування (озельтамівір). Ці ЛЗ інгібують вірусний фермент нейрамінідазу, утруднюючи вивільнення нових вірусних часток із клітин і подальше поширення вірусу в організмі. Їх призначення в перші 48 год. захворювання зменшує виразність і тривалість симптомів грипу, знижує ризик розвитку ускладнень [19,22]. У подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях показано, що у дітей віком від 1 до 12 років, хворих на грип А і В, застосування озельтамівіру порівняно із плацебо знижує медіану тривалості хвороби на 36 годин. Частота середнього отиту у групі озельтамівіру була достовірно нижчою [16].

Для лікування грипу та ГРВІ широке застосування в нашій країні отримали ЛЗ класу інтерферонів (ІФН), які

володіють універсальним неспецифічним антивірусним ефектом. Під дією ІФН виникає індукція антигенів поверхні клітин, що призводить до змін у топографії клітинної мембрани. Це перешкоджає фіксації вірусу і його penetрації всередину клітини. Нуклеїнова кислота вірусу пригнічується в клітинах, що оброблені ІФН. Встановлена інгібує активність ІФН до реплікації вірусів. При зустрічі організму з вірусом підвищення продукції ІФН є найбільш швидкою реакцією організму у відповідь на зараження інфекційним агентом. Система ІФН формує захисний бар'єр на шляху вірусів набагато раніше специфічних захисних реакцій імунітету, шляхом стимуляції резистентності клітин, роблячи клітини непридатними для розмноження вірусів [2,7,12,17,18].

1. Продукція ІФН- α , ІФН- β є першим етапом ранньої цитокінової реакції на інфікування вірусом. ІФН- α , ІФН- β мають пряму антивірусну дію. Під дією ІФН- α , ІФН- β у місці інфікування вірусом відбувається:

- внутрішньоклітинна інгібіція продукції вірусів;
- елімінація заражених вірусами змінених клітин за участю НК-клітин і цитотоксичних лімфоцитів, що стимульовані ІФН;
- захист неуражених клітин від можливого зараження вірусом;
- під дією ІФН- α , ІФН- β збільшується кількість CD4⁺, що здійснюють експресію ІФН- γ .

При високому вірусному навантаженні, зниженні резистентності організму, несприятливій дії факторів навколишнього середовища настає наступний етап цитокінової реакції, який характеризується активацією CD4⁺, CD8⁺ Т-клітин із формуванням Т- і В-клітинної імунної відповіді і синтезом таких цитокінів, як інтерлейкіни (ІЛ) ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-18, фактору некрозу пухлин (ФНП). Останній підвищує продукцію ІФН- γ . ІФН- γ активує макрофаги, що мігрують у вогнище вірусної інфекції і беруть участь у антивірусному захисті. ІФН- γ є ключовою ланкою у неспецифічному та специфічному імунному захисті при вірусних інфекціях. Він має регулюючий вплив на більшість клітин імунної системи та їх взаємодію між собою, індукує антивірусну активність ІФН- α та ІФН- β .

До неспецифічних факторів резистентності, які модулює ІФН- γ , належать:

1. Активізація макрофагів. Макрофаги, що активуються під впливом ІФН- γ , набувають необхідних цитотоксичних властивостей проти інфекційного агента. Якщо фагоцитоз знаходиться на належному рівні, то збудники перетравлюються і втрачають свої властивості.

2. Активізація НК-природних, натуральних кілерів. Вони з'являються на другу добу після початку захворювання та мають неспецифічну токсичну дію на збудника інфекції. НК-клітини є важливою лінією первинного захисту при вірусних інфекціях, оскільки спроможні самостійно розпізнавати та піддавати альтерації заражені вірусами клітини.

Якщо фактори неспецифічної резистентності організму не можуть побороти інфекцію, що супроводжується масовою продукцією вірусних антигенів, при цьому здійснюється розвиток специфічного антиінфекційного імунітету.

Ланки специфічного імунітету, які модулює ІФН- γ :

1. Презентація антигену для розпізнавання його Т-кілерами та Т-хелперами (через головний комплекс гістосумісності).

2. Знищення антигенів Т-кілерами.
3. Продукція В-лімфоцитами IgA.
4. Пригнічення синтезу IgE.

Загалом протівірусні ефекти інтерферонів обумовлені:

- універсальністю — ІФН має активність проти більшості ДНК-, та РНК-вмісних вірусів;
- виразною тканинною специфічністю;
- післядією — після видалення ІФН в оброблених клітинах зберігається здатність пригнічувати розмноження вірусів;
- внутрішньоклітинною активністю із дистанційним характером дії — ІФН діє на віруси лише в процесі їх розмноження, через рецептори цитоплазматичної мембрани клітин, а не безпосередньо на геном;
- нечутливістю до антитіл проти вірусів, які їх індукують.

Крім протівірусного ефекту інтерферонів на сьогодні доведена їх антибактеріальна дія, що значно розширює можливості профілактики та лікування ГРІ у дітей, яка полягає в наступному:

- бактерії і бактеріальні продукти викликають утворення ІФН *in vitro*;
- продукція ІФН посилюється при багатьох бактеріальних інфекціях у людей і тварин;
- ІФН сприяють захисту організму проти бактеріальних інфекцій, і цей захист може бути змінений під дією анти-ІФН-антитіл;
- ІФН активує антибактеріальні механізми захисту організму.

Інтерфероутворення викликають грамположитивні та грамнегативні бактерії, також специфічні продукти їхньої життєдіяльності. Екстракти стрептококів викликають утворення ІФН. Також є докази того, що високо очищені пептидні фрагменти М протеїну *S. pyogenes* швидко викликають утворення ІФН в Т-клітинах людини. Чистий протеїн А *St. aureus* викликає утворення ІФН- α в лімфоцитах людини.

Під час бактеріальної інфекції ІФН визначаються в різних рідинах організму людини. За рахунок того, що ІФН можуть активувати макрофаги та нейтрофіли, гальмувати розмноження деяких бактерій, вони стають однією із головних систем захисту організму при бактеріальних інфекціях.

В експерименті було показано, що чистий білок *E.coli* викликає утворення ІФН в курячих ембріонах. ІФН було виявлено в лікворі кролів та у сироватці крові мишей з експериментальним бактеріальним менінгітом, що був викликаний *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*. При інфікуванні тварин *S. pyogenes* у сироватці виявляються ІФН- α та ІФН- β , а в селезінці — ІФН- α , β , γ .

У літературі є відомості про виявлення високих титрів ІФН у дітей у вмісті середнього вуха при гострому середньому отиті, викликаному *Str. pneumoniae*. ІФН також було виявлено в спинномозковій рідині у дітей, хворих на менінгіт, що викликаний *Haemophilus influenzae*. Ліпополісахариди бактерій є стимулятором синтезу ІФН- α . Підвищення синтезу ІФН, підвищення його титрів у вогнищах запалення при бактеріальних інфекціях може підтверджувати його роль в антибактеріальному захисті.

ІФН пригнічують здатність бактерій до інвазії в клітині організму і знижують їх вірулентність. При бактеріальних інфекціях ІФН активують механізми неспецифічного та специфічного захисту організму. Основним механізмом дії ІФН у неспецифічному захисті організму при бактеріальних інфекціях є активація фагоцитозу та збільшення активності НК і цитотоксичності. ІФН підвищують здатність макрофагів руйнувати захоплені бактерії. Т-клітинно залежне знищення бактерій на пізніх стадіях інфекції пов'язується з механізмом інтерфероутворення.

Утворення специфічних антитіл може стимулюватися чи гальмуватися під дією ІФН.

Система ІФН формує захисний бар'єр на шляху вірусів набагато раніше специфічних захисних реакцій імунітету шляхом стимуляції резистентності клітин, роблячи їх непридатними для розмноження вірусів [2]. У рандомізованому дослідженні протягом 4 днів призначали ІФН або плацебо здоровим добровольцям, зараженим риновірусом. Застосування ІФН дозволило запобігти розвитку захворювання в 90% випадків, плацебо при цьому не чинило жодного ефекту [17].

Застосування ІФН в період епідемії впродовж 4 тижнів дозволило знизити захворюваність на ГРВІ на понад 75% порівняно з групою плацебо [18].

Нові технології отримання рекомбінантної ДНК мали революційне значення при отриманні ІФН для медичного застосування. В результаті цього ІФН стали доступними у вигляді чистих препаратів, які мають специфічну активність і не забруднені іншими цитокінами.

Поряд із призначенням протівірусних ЛЗ велике значення в терапії ГРВІ має патогенетичне і симптоматичне лікування. Передусім це лікування спрямоване на ліквідацію таких синдромів і симптомів захворювання, як інтоксикація, лихоманка, закладеність носа, кашель, головний біль, біль у горлі. Проведення даної терапії покращує якість життя хворого, підвищує його працездатність [21].

Однією з актуальних проблем сьогодні є застосування антибіотиків при лікуванні гострих респіраторних інфекцій. За даними фармакоепідеміологічних досліджень, проведених у Росії, із 800 опитаних дільничних лікарів 76,5% використовують або готові використовувати антибіотики, починаючи з перших днів захворювання, нібито з метою попередження бактеріальних ускладнень ГРВІ. Подібна практика в більшості випадків є не тільки неефективною, але й шкідливою. Вона призводить до підвищення мікробної резистентності, пригнічення імунологічної реактивності, розвитку дисбіозу. Крім того, призначення антибіотиків з високим ризиком побічної дії може сприяти ураженню шлунково-кишкового тракту, сенсibiлізації організму, розвитку специфічних для антибіотиків побічних ефектів (ото-, нефро- і гематотоксичності) [3].

Показаннями до антибактеріальної терапії ГРВІ у дітей є [8]:

- збереження температури тіла вище 38° С більше 3 днів;
- наявність задишки без обструкції і асиметрії хрипів;
- лейкоцитоз вище 15x10⁹ / л;
- гострий середній отит;
- тонзиліт стрептококової етіології;
- синусит з больовим синдромом, набряком обличчя;
- бронхіт, спричинений хламідіями та мікоплазмой;
- пневмонія.

Методо нашого дослідження було оцінити ефективність лікування хворих на грип та ГРВІ шляхом включенням до симптоматичної терапії захворювання ліпосомальної форми рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон виробляє ЗАТ «Вектор-Медика», Російська Федерація на замовлення «Ядран» Галенська Лабораторія д.д., Хорватія).

Ліпосомальна форма рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) являє собою ліофілізований порошок для орального застосування. Ліпосомне покриття складається із лецитину і холестерину. Активною речовиною препарату є інтерферон людський рекомбінантний альфа-2b, також до складу входить вітамін Е. Поліпептидна структура молекули, біологічна активність та фармакологічні властивості рекомбінантного білка та людського лейкоцитарного інтерферону альфа-2 ідентичні [6, 9].

Існуючі препарати інтерферонів для системного застосування при ін'єкційному способі можуть викликати небажані побічні ефекти — грипоподібний синдром, погіршення настрою, випадіння волосся, свербіж, висип на шкірі, диспепсію, біль в животі та інші небажані явища [2,17]. При використанні препаратів у формі ректальних супозиторіїв у дітей старше трьох років можна зіткнутися з негативною реакцією дитини на процедуру введення супозиторію.

Оскільки інтерферони належать до високомолекулярних білкових сполук, істотним моментом для їх орального застосування є підвищення біодоступності та безпечності. Одним із таких напрямків є створення ліпосомальних форм.

Ліпосоми — це мікроскопічні сферичні частки, заповнені рідиною, з оболонкою з фосфоліпідів, аналогічні тим, які входять до складу клітинних мембран. Утворення ліпосом пов'язане із здатністю деяких ліпідів за певних умов формувати у водному середовищі концентричні біошари, що відокремлені один від одного водними проміжками. Для запобігання утворенню везикул з великим внутрішнім об'ємом і для стабілізації ліпідної мембрани використовується холестерин. Гідрофільні (водорозчинні) лікарські речовини можуть бути поміщені у внутрішній водний простір ліпосом, тоді як гідрофобні (жиророзчинні) включаються безпосередньо в ліпідну мембрану. За рахунок того, що оболонка ліпосом складається з природних компонентів, вона є повністю біодеградуємою і біосумісною [11].

Включені в ліпосоми лікарські речовини виявляються стійкішими в організмі, оскільки захищені ліпідною мембраною від дії зовнішніх умов, зокрема від руйнування в травному тракті, що дозволяє здійснювати пероральний прийом ліпосомних препаратів [11]. Речовина, що діє, вивільняється з ліпідної плівки шляхом екзоцитозу, унаслідок злиття ліпосоми з клітинною стінкою або в результаті полегшеної дифузії при адсорбції ліпідних везикул на поверхні клітини, що забезпечує доставку активної речовини безпосередньо всередину клітин.

Ліпосоми, як носії лікарських речовин, мають низку переваг: захищають клітини організму від токсичної дії лікарських засобів; пролонгують дію введеного в організм лікарського засобу; захищають лікарські речовини від деградації; сприяють націленій специфічності за рахунок селективного проникнення з крові в тканини; змінюють фармакокінетику лікарських препаратів, підвищуючи їх фармакологічну ефективність; дозволяють створити водорозчинну форму ряду лікарських субстанцій, збільшуючи тим самим їх біодоступність [20].

Препарат ліпосомальної форми рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) за рахунок вмісту ІФН має протівірусну, імунomodulatory, антипроліферативну дію. До його складу також входить антиоксидант —

Таблиця 1
Клінічна симптоматика у хворих на ГРВІ дітей в перший день захворювання (виявлений симптом)

Клінічний симптом	1 група (n=11)		2 група (n=20)		P
	n	%	n	%	
Лихоманка:	11	100,0	18	90,0	>0,05
37–38°С	6	54,5	7	38,9	>0,05
>38–39°С	3	27,3	7	38,9	>0,05
>39°С	2	18,2	4	22,2	>0,05
Ринорея	9	81,8	17	85,0	>0,05
Гіперемія слизової оболонки ротоглотки	10	90,9	18	90,0	>0,05
Кашель	10	90,9	19	95,0	>0,05

Тривалість основних симптомів у дітей, хворих на ГРВІ (дні)

Клінічний симптом	1 група (n=11)			2 група (n=20)			p
	M±m	SD	інтервал	M±m	SD	інтервал	
Лихоманка	2,7±0,3	1,5	[-0,3-7]	3,7±0,4	1,8	[0,1-7,3]	<0,05
Ринорея	5,2±0,6	2,4	[0,4-10]	6,8±0,5	1,4	[4-9,6]	<0,05
Гіперемія слизової оболонки ротоглотки	6,7±0,5	2,3	[2,1-1,3]	7,9±0,2	0,7	[6,5-9,3]	<0,05
Кашель	8,1±0,5	1,7	[4,7-12]	8,5±1,4	5,6	[-2,7-9,7]	>0,05
Загальна тривалість захворювання	9,7±0,8	2,7	[4,3-5,1]	11,9±0,6	6,05	[-0,2-24]	<0,05
Тривалість прийому антибіотиків	7,2±1,3	4,08	[-1-15]	7,4±1,0	2,9	[1,6-13,2]	>0,05
Тривалість госпіталізації	14±0,6	1,0	[12-16]	19±2,3	4,2	[10,6-27,4]	<0,05

вітамін Е. Поєднане застосування інтерферону і вітаміну Е підсилює його протівірусну дію [4, 6, 9, 11].

Препарат призначали перорально. Дози препарату у дітей при грипі та ГРВІ відповідно до інструкції становили: діти віком 3–15 років по 250 000 МО 2 рази на добу; діти старше 15 років по 500 000 МО 2 рази на добу. Кратність введення препарату становила 2 рази на добу з інтервалом 12 годин. Тривалість курсу лікування становила 5–7 днів.

Протипоказання до призначення ліпосомальної форми рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферону): протипоказаний особам, що страждають на тяжкі форми алергічних захворювань та жінкам під час вагітності та годування грудьми; гіперчутливість до інтерферонів та інших компонентів препарату; діти віком до 3 років.

Побічна дія ліпосомальної форми рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферону): індивідуальна непереносимість препаратів інтерферону.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження було включено 31 дитину, хвору на ГРВІ, у віці від 3-х до 18 років, які методом рандомізації були розподілені на дві групи. Дітям 1 групи, крім симптоматичної терапії, призначали ліпосомальну форму рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон). Діти 2 групи отримували лише симптоматичне лікування ГРВІ.

Оцінку ефективності лікування проводили на основі дослідження динаміки основних клінічних симптомів захворювання: тривалість лихоманки, тривалість катарального синдрому.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна симптоматика дітей, хворих на ГРВІ в 1-й і 2-й групі представлена в таблиці 1.

У всіх (100,0%) дітей першої групи та у 90% дітей 2-ї групи в перший день захворювання спостерігалася лихоманка. Ринорея була у 81,8% хворих на ГРВІ дітей 1-ї групи і 85% хворих 2-ї групи. Гіперемія слизової ротоглотки реєструвалася у 90,9% дітей 1-ї групи і 90% хворих 2-ї групи. Кашель спостерігався у 90,9% і 95% дітей відповідно (p>0,05).

Тривалість основних симптомів ГРВІ – гарячки, ринореї, гіперемії слизової оболонки ротоглотки – була меншою в 1-й групі дітей, що приймали ліпосомальну форму рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон), порівняно з 2-ю групою, що приймали лише симптоматичне лікування (p<0,05) (табл. 2). Тривалість кашлю не мала суттєвих відмінностей (p>0,05). У більшості хворих

1-ї групи лихоманка тривала в середньому 2,7 дня (інтервал [-0,3–5,7]). Ринорея у цих дітей продовжувалася в середньому 5,2 дня (інтервал [0,4–10]). Гіперемія слизової оболонки ротоглотки у дітей цієї групи тривала в середньому 6, 7 днів (інтервал [2,1–11,3]). Кашель у 1-й групі дітей зберігався в середньому 8,1 дня (інтервал [4,7–12]). У дітей 2-ї групи лихоманка в середньому тривала 3,7 дня (інтервал [0,1–7,3]); ринорея – 6,8 дня (інтервал [4–9,6]); гіперемія слизової ротоглотки – 7,9 дня (інтервал [6,5–9,3]); кашель – 8,5 дня (інтервал [-2,7–19,7]).

Тривалість ГРВІ у дітей 1-ї групи, що приймали ліпосомальну форму рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон), була меншою (p<0,05) і становила в середньому 9,7 дня (інтервал [4,3–15,1]). Тривалість госпіталізації також була меншою у дітей цієї групи (p<0,05) і становила в середньому 14 днів (інтервал [12–16]). Тривалість прийому антибіотиків істотно не відрізнялася у групах (p>0,05) та в середньому становила у дітей 1-ї групи 7,2 дня у дітей 2-ї групи 7,4 дня.

У дітей 1-ї групи, які приймали ліпосомальну форму рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон), реєструвалася менша кількість ускладнень грипу та ГРВІ порівняно із дітьми 2-ї групи, які отримували лише симптоматичне лікування (p<0,05). У них відмічено ускладнення лише у 18,2% дітей у вигляді обструктивного бронхіту, порівняно із 55% дітей 2-ї групи. У дітей 2-ї групи відмічалася ускладнення ГРВІ у вигляді пневмонії, обструктивного бронхіту, синуситу, гострого середнього отиту.

У ході дослідження побічних ефектів під час прийому ліпосомальної форми рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) не зареєстровано.

Висновки

1. Включення ліпосомальної форми рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) до комплексної терапії ГРВІ у дітей покращує ефективність його лікування.
2. Призначення ліпосомальної форми рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) при ГРВІ має виразну клінічну ефективність.
3. Ліпосомальна форма рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) зменшує тривалість основних симптомів ГРВІ у дітей, таких як лихоманка, ринорея, гіперемія слизової ротоглотки.
4. Ліпосомальна форма рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) зменшує вірогідність розвитку ускладнень ГРВІ у дітей.
5. Ліпосомальна форма рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Ліпоферон) є безпечним препаратом і може застосовуватися в педіатричній практиці для лікування ГРВІ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бережной В. В. Острые респираторные вирусные заболевания у детей и подростков / В. В. Бережной, И. Б. Ершова, Е. Н. Кунегина. — Луганск : Феникс, 2003. — 150 с.
2. Ершов Ф. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев. — М. : ГЭОТАР, 2005. — С. 212; 221—227; 275—277.
3. Карпов О. И. Фармакоэпидемиология острого синусита / О. И. Карпов // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2000. — № 1. — С. 58—62.
4. Лобзин Ю. В. Клінічна ефективність препарату Ліпоферон в комплексній терапії хворих грипом та другими ГРЗ / Ю. В. Лобзин, Н. І. Львов, А. А. Колокольцов // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 14. — С. 220.
5. Молекулярно-биологические особенности действия арбидола — нового противовирусного препарата / Глушков Р. Г., Фадеева Н. И., Ленева И. А. [и др.] // Хим.—фарм. журн. — 1992. — № 2. — С. 8—15.
6. Перспективи використання ліпосомальних препаратів у медичній практиці / Бажутін Н. Б., Золін В. В., Колокольцов А. А., Таргонський С. Н. // Здоров'я України. — 2007. — № 3. — С. 71.
7. Попов В. Ф. Лекарственные формы интерферонов / В. Ф. Попов. — М. : Триада-Х, 2002. — 136 с.
8. Таточенко В. К. Антибиотики при бактериальных заболеваниях дыхательных путей / В. К. Таточенко // Респираторные заболевания в педиатрической практике. — 2001. — № 1. — С. 1—3.
9. Терапевтична ефективність Ліпоферону ліпосомального в профілактиці і лікуванні вірусних інфекцій / Колокольцов А. А., Золін В. В., Таргонський С. Н., Бажутін Н. Б. // Здоров'я України. — 2007. — № 7. — С. 74—75.
10. Шаханина И. Л. Грипп и острые респираторные заболевания — приоритетная социально-экономическая проблема здравоохранения / И. Л. Шаханина Вакцинопрофилактика гриппа. — М. : Медицина, 1998. — С. 10—16.
11. Швець В. І. Ліпосоми в фармації. Продукти нанобіотехнології / В. І. Швець, Ю. М. Краснопольський // Хіміко-фарм. журн. — 2006. — № 3. — С. 36—38.
12. A study of intranasally administered interferon A (rIFN-alpha-2A) for the seasonal prophylaxis of natural viral infections of the upper respiratory tract in healthy volunteers / Tannock G. A., Gillett S. M., Gillett R. S. [et al.] // Epidemiol. Infect. — 1988. — Vol. 101. — P. 611—621.
13. Adamantane resistence among influenza A viruses isolated early during the 2005—2006 in the United States / Bright R. A., Shay D. K., Shu B. [et al.] // JAMA. — 2006. — Vol. 295. — P. 891—894.
14. Antihistamines for the common cold / Sutter A. I., Lemiengre M., Campbell H., Mackinnon H. F. // Cochrane Database Syst Rev. — 2003. — Vol. 3. — CD001267.
15. Centers for Disease Control and Prevention. CDC health alert. CDC recommends against the use of amantadine and rimantadine for the treatment or prophylaxis of influenza in the United States during the 2005—2006 influenza season [Electronic resource]. — Access mode : www.cdc.gov/flu/han011406.htm. — Title from screen.
16. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of influenza: randomized controlled trial / Nicholson K. G., Aoki F. Y., Osterhaus A. D. [et al.] // Lancet. — 2000. — Vol. 335. — P. 1845—1858.
17. Interferon-beta ser as prophylaxis against experimental rhinovirus infection in volunteers / Higgins P. G., Al-Nakib W., Wilman J., Tyrrell D. A. // J. Interferon Res 1986. — Vol. 6. — P. 153—159.
18. Intranasal interferon-alpha-2-beta for seasonal prophylaxis of respiratory infection / Monto A. S., Shope T. C., Schwartz S. A., Albrecht J. K. // J. Infect. Dis. — 1986. — Vol. 154. — P. 128—133.
19. Kaiser L. Impact of zanamivir on antibiotics use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults / L. Kaiser, O. N. Keene, J. Hammond // Arch. Int. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 3234—3240.
20. Liposome forms of interferon in pediatric practice at treatment of acute respiratory viral infection in children / Yershova I. B., Kosenko V. S., Osychnyuk L. M. [et al.] // Клін. педіатрія. — 2009. — № 2. — С. 21 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : www.pediatric.mifua.com. — Назва з екрану.
21. Mossad S. Treatment of the common cold / S. Mossad // Br. Med. J. — 1998. — Vol. 317. — P. 33—36.
22. Oral oseltamivir treatment in children / Whitley R. J., Hayden F. G., Reisinger K. S. [et al.] // Ped. Inf. Dis. — 2001. — Vol. 2. — P. 127—133.

ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2В

С.А. Крамарьов, О.В. Выговская

Резюме. Показана эффективность лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей путем применения липосомальной формы рекомбинантного интерферона-альфа 2в, что проявлялось в уменьшении продолжительности основных симптомов ОРВИ у детей, таких как лихорадка, ринорея, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, и уменьшении вероятности развития осложнений ОРВИ.

Ключевые слова: дети, грипп, ОРВИ, липосома, интерферон, липосомальная форма рекомбинантного интерферона, лечение.

TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN CHILDREN USING THE LIPOSOMAL FORM OF RECOMBINANT INTERFERON ALFA-2B

S. Kramarev, O. Vygovska

Summary. The efficiency of the treatment of acute respiratory infections in children through the use of liposomal form of recombinant interferon alfa-2b in the form of reducing the length of the main symptoms of viral respiratory infections in children, such as fever, catarrhal symptoms, reduce the risk of developing complications of ARVI in children.

Key words: children, influenza, acute respiratory viral infections, liposome, interferon, liposomal form of recombinant interferon, treatment.

ВКЛАД ГЕНІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ У ФОРМУВАННЯ ФЕНОТИПОВИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ПРИКАРПАТТЯ

Л.Я. Литвинець, О.Б. Синовська, О.З. Гнатейко

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ДУ «Інститут спадкової патології МОЗ України», м. Львів

Резюме. Вивчено фенотипові особливості бронхіальної астми у 94 дітей Івано-Франківської області з різними варіантами алельного поліморфізму генів I та II фаз детоксикації ксенобіотиків: mEPXH 1, GSTM1 і GSTT1. Описана асоціація між поліморфізмом даних генів, схильністю до виникнення та тяжкістю перебігу БА у дітей. Встановлено, що на реалізацію БА, як екодетермінованої патології, впливають індивідуальні варіанти метаболічної активності генів детоксикації ксенобіотиків. Доведено, що у хворих із неконтрольованою БА достовірно частіше зустрічались генотипи CC та GG гена mEPXH 1 та del/del по обох генах глутатіон-S-трансферази (GSTM1 і GSTT1).

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, гени детоксикації ксенобіотиків, поліморфізм генів.

Вступ

Загальновідомо, що здоров'я як окремої людини, так і популяції в цілому закладається в дитячому віці, тобто здоров'я дитячого населення — це прогностичний сценарій здоров'я суспільства. Водночас здоров'я дітей є одним із найбільш чутливих показників, що характеризують стан оточуючого середовища. Екологічна ситуація в Україні є доволі несприятливою, що значною мірою відображається при аналізі рівня захворюваності та смертності населення. Зокрема, на сьогодні в Україні удвічі вища, ніж у розвинутих країнах, дитяча смертність, у 3 рази нижчий приріст населення, на 5–7 років менша тривалість життя [1,5,12].

Дослідженнями останніх років чітко доведено, що визначальну роль у зміні стану здоров'я населення відіграє сукупність факторів, які об'єднують генотип популяції, спосіб життя і стан навколишнього середовища [1,5,9,12,18]. Однак оцінка тривало діючих факторів довкілля, впливу яких людина може зазнавати у звичайних умовах, на здоров'я населення залишається новим та мало вивченим аспектом науки.

Відомо, що виникнення екозалежної патології значною мірою визначається дією ксенобіотиків. Ксенобіотики (від грецького *xenos* — чужий і *bios* — життя) — чужорідні для організму сполуки: промислові відходи, препарати побутової хімії, лікарські середники, віруси тощо. Потрапляючи в оточуюче середовище в значних кількостях, ксенобіотики можуть служити причиною багатьох захворювань, впливати на генетичний апарат організмів, викликати їх загибель або мутації, порушувати рівновагу природних процесів у біосфері [9,10,12,17,20]. Існує генетичний поліморфізм популяції людей у їх реакції на дію екологічних факторів довкілля. Водночас існує і генетичний контроль біотрансформації в організмі людини всіх хімічних сполук. Саме генетично запрограмована система біотрансформації, деградації та виведення ксенобіотиків робить унікальним кожного індивідуума щодо його адаптаційних властивостей, тобто стійкості або чутливості до пошкоджуючих зовнішніх факторів. За таких умов причиною генетичних та фенотипових відмінностей різних осіб є поліморфізм відповідних генів.

Еволюційно в організмі сформувалась система захисту від ксенобіотиків, яка регулюється генами детоксикації (ГДК) та представлена трьохетапним процесом, що включає фази активації, нейтралізації і виведення ксенобіотиків з організму [4,7,8,10,15,16]. Збій на якійсь з ланок про-

цесу детоксикації може призводити до накопичення ксенобіотиків в організмі та індукувати розвиток різноманітних патологічних станів.

На сучасному етапі значна увага приділяється вивченню механізмів розвитку та прогресування екозалежних та генетично детермінованих захворювань, одним із яких є БА. На відміну від моногенних хвороб, для виникнення яких достатньо наявності мутацій в структурному гені, БА належить до найбільш численної групи мультифакторних захворювань, в появі яких задіяні як генетичні, так і екзогенні фактори. Зокрема ГДК розглядаються як кандидати для формування БА, тому що беруть участь у метаболізмі медіаторів алергічного запалення та у регуляції механізмів оксидативного стресу, що суттєво в її патогенезі [1,4,6,8,12]. Одним із генів, що можуть бути причетними до розвитку БА, є ген EPXH1, локалізований на хромосомі 1 в локусі 1q 42.1. Ген EPXH1 може знаходитись у двох функціональних станах: «повільному» і «швидкому», які обумовлені однонуклеотидними замінами у 3-му екзоні (мутація T337C) (Tyr113His), генотип S/S і у 4-му екзоні (мутація A415G) (His139Arg), генотип F/F (Zusterzeel et al., 2001).

Також розглядається роль в генерації схильності до БА генів II фази — глутатіон-S-трансфераз — GSTM1 і GSTT1. Ген GSTM1 локалізований на хромосомі 1 в ділянці 1p13, ген GSTT1 — на хромосомі 22 (локус 22q11.2). Поліморфізм цих генів обумовлений наявністю двох алелей: функціонально активного і неактивного ("нульового") [2,5,6,10,12,15,29].

Метою роботи була оцінка розподілу варіантних алелей генів ферментів I та II фаз біотрансформації ксенобіотиків mEPXH1, GSTM1 і GSTT1 у дітей, хворих на БА, залежно від тяжкості перебігу недуги та встановити характер їх поліморфізму в популяції здорових та дітей із БА.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 94 дитини віком від 6 до 18 років, хворих на БА, які лікувалися в алергологічному відділенні ОДКЛ м. Івано-Франківська в 2009–2010 рр. Діагноз БА верифікували згідно із Протоколом діагностики і лікування БА у дітей. Щодо рівня контрольованості БА за результатами застосування тесту контролю астми (GINA, 2010) діти були розподілені наступним чином: 44 (46,8%) із частково контрольованою астмою (ЧКБА), 50 (53,2%) — із неконтрольованою астмою (НБКА). Групу контролю склали діти, відібрані методом випадкової вибірки, що прожива-

Таблиця 1

Розподіл поліморфізму гена mEPHX1 у здорових та хворих на бронхіальну астму дітей

Варіант генотипу	НКБА ¹ (n=50)	ЧКБА ² (n=44)	P ₁₋₂	Здорові ³ (n=157)	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Генотип mEPHX1 T337C						
ТС	14 (31,8%)	23 (46,0%)	0,08	64 (41,0%)	0,042	0,26
ТТ	21 (47,7%)	21 (42,0%)	0,19	69 (44,0%)	0,33	0,40
СС	9 (20,5%)	6 (12,0%)	0,06	24 (15,0%)	0,21	0,28
Генотип mEPHX1 A415G						
GG	6 (13,6%)	5 (10,0%)	0,12	13 (8,0%)	0,001	0,354
AG	17 (38,8%)	21 (42,0%)	0,29	46 (29,0%)	0,051	0,047
AA	21 (47,6%)	24 (48,0%)	0,31	99 (63,0%)	0,001	0,029

Примітки: 1. Всі дані подано у абсолютних цифрах. 2. В дужках подано відсоток осіб з певним генотипом до загальної кількості дітей у групі. 3. P – вірогідність, визначена методом порівняння часток.

Таблиця 2

Частота комбінацій генотипів GSTT1 та GSTM1 у здорових та дітей із різним ступенем контрольованості бронхіальної астми

Варіант генотипу	ЧКБА ¹ (n=44)	НКБА ² (n=50)	P ₁₋₂	Здорові ³ (n=157)	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Генотип GSTT ₁						
del/del	11 (25,0%)	15 (30,0%)	0,29	49 (31,2%)	0,21	0,44
N/N, N/del	33 (75,0%)	35 (70,0%)	0,29	108 (68,8%)	0,21	0,44
Генотип GSTM ₁						
del/del	25 (56,8%)	34 (68,0%)	0,13	72 (45,9%)	0,099	0,003
N/N, N/del	19 (43,2%)	16 (32,0%)	0,13	85 (54,1%)	0,099	0,003

Примітки: 1. Всі дані подано у абсолютних цифрах. 2. В дужках подано відсоток осіб із певним генотипом до загальної кількості дітей у групі. 3. P – вірогідність, визначена методом порівняння часток.

ють в різних районах Івано-Франківської області (157 осіб). Матеріалом генетичних досліджень служила ДНК, виділена із лейкоцитів периферійної крові пацієнтів. Виділення та очистку ДНК проводили за допомогою комерційних наборів DIAtom™ DNA Prep200, GenePak DNA PCR test (ООО «Лаборатория ИзоГен», м. Москва, РФ) згідно рекомендацій виробника. На подальших етапах дослідження проводили ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro*, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для генотипування поліморфних локусів досліджуваних генів використовували різні програми проведення ПЛР та кількість циклів. Поліморфні варіанти генів EPHX1, GSTT1 та GSTM1 визначали за допомогою мультилокусної ПЛР [5]. Математичну обробку результатів проводили з використанням статистичної програми Statistica. Достовірність різниці в розподілі частот алелей, генотипів і фенотипів між групами визначали за критерієм X². У випадку попарного порівняння вибірок за частотою однієї ознаки використовували точний критерій Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведений комплексний аналіз поліморфізму гена EPHX1 виявив ряд закономірностей (табл. 1).

Аналіз частоти комбінацій генотипів mEPHX1 ГДК у дітей з різним ступенем контрольованості БА показав, що фенотипічний варіант БА значною мірою визначається станом генотипу. Зокрема гомозиготна мутантна делеція CC (His113His) на 8,5% частіше зустрічалась у обстежених із НКБА. Порівняння частот алелей і генотипів ТС (Tyr113His) у дітей з різним ступенем контролю БА виявило, що у дітей з НКБА гетерозиготні склали 31,8% проти 46,0% у дітей з ЧКБА, причому спостерігалась вірогідна різниця із аналогічним показником у здорових (pN<0,05). Частота нормального гомозиготного алеля ТТ (Tyr113Tyr) у дітей з різними фенотипами БА та у здорових теж достовірно не відрізнялась.

Щодо наявності поліморфних варіантів локусу A415G гена mEPHX 1 у дітей з різним ступенем контролю недуги отримано наступні дані: у дітей із НКБА – гомозиготний

варіант GG фіксувався частіше, причому його частота вірогідно перевищувала таку у здорових (pN<0,05). Відомо, що переважання гомозиготного варіанту GG вказує на збільшення активності ферментів, що кодується mEPHX 1, до 20,0%. Можна припустити, що у дітей з тяжчим перебігом БА, незважаючи на високу активність ферментів, тяжкість перебігу недуги визначається недостатньою активністю продуктів генів II фази ДТК. Водночас зростання активності ферментів, що кодується mEPHX 1, індукує накопичення активних інтермедіатів, сприяє виникненню оксидативного стресу і, як наслідок, розвитку захворювання.

Гомозиготний варіант AA (His139 His) у дітей із ЧКБА та НКБА був практично на однаковому рівні та зустрічався значно рідше, ніж у здорових (pN<0,05). Гетерозиготний варіант AG (His139Arg) частіше був зафіксований у дітей з ЧКБА, втім різниця не була вірогідною. Водночас у здорових цей варіант зустрічався частіше, ніж у дітей з БА (pN<0,05).

Проведений нами комплексний аналіз поліморфізму генів, які кодують ферменти II фази біотрансформації ксенобіотиків (GSTT1, GSTM1), виявив ряд закономірностей у дітей із БА залежно від ступеня контрольованості недуги (табл. 2).

Зокрема гомозиготна делеція нульового алеля гена GSTT1 на 5% частіше зустрічалась у обстежених із НКБА. Частота алелей N/del та N/N гена GSTT1 у дітей із БА була на рівні загальнопопуляційних.

Гомозиготна делеція (del/del) нульового алеля гена GSTM1 на 11,2% частіше зустрічалась у обстежених із НКБА (pN<0,05). При цьому гетерозиготний варіант N/del у пацієнтів із БА зустрічався значно рідше, ніж у групі здорових (pN<0,05).

Припускаємо, що делеційні форми генів GSTT1 та GSTM1 призводять до відсутності функції відповідних ферментів або появи ферментів із більш низькою порівняно із нормою активністю, а їх наявність можна вважати одним із факторів ризику виникнення та прогресування БА.

Встановлено, що наявність нефункціональних по зазначених ферментах генотипів GSTM1 і GSTT1 підвищує ризик маніфестації БА залежно від умов зовнішнього

Частота комбінацій генотипів GSTT1, GSTM1 та mEPHX1 у здорових та дітей із різним ступенем контрольованості бронхіальної астми

Генотип	ЧКБА ¹ (n=44)	НКБА ² (n=50)	P ₁₋₂	Здорові ³ (n=157)	P ₁₋₃	P ₂₋₃
del/del (GSTT1+GSTM1)	9 (20,5%)	15 (30,0%)	0,31	1 (0,6%)	0,09	0,07
CC+GG (mEPHX1)	5 (11,4%)	6 (12,0%)	0,92	-(0%)	0,12	0,10
del/del(GSTT1,GSTM1)+CC-GG (mEPHX1)	5 (11,4%)	6 (12,0%)	0,92	-(0%)	0,12	0,10

Примітка: 1. Всі дані подано у абсолютних цифрах. 2. В дужках подано відсоток осіб з певним генотипом до загальної кількості дітей у групі. 3. P – вірогідність, визначена методом порівняння часток.

середовища та визначає тяжкість перебігу захворювання. У дітей із успадковано ослабленим генотипом інактивація ксенобіотиків відбувається особливо повільно і, відповідно, умови несприятливого впливу шкідливих метаболітів на організм особливо реальні.

Водночас ми припускаємо, що гетерозиготний варіант (N/del) може слугувати протекторним варіантом, тобто носії цього алельного варіанту мають більші шанси уникнути екологічно детермінованої патології, зокрема БА. Аналізуючи отримані нами дані, слід звернути увагу на те, що у дітей із БА частіше зустрічались «нульові» алелі генотипів GST та їх комбінації, що на рівні фенотипів проявляються відсутністю білкових продуктів – важливих компонентів системи детоксикації.

Аналіз частоти комбінацій генотипів ГДК I та II фаз у дітей із різним ступенем контролю над БА показав, що частота нефункціональних по зазначених ферментах генотипів GSTM1 і GSTT1 та мутантних делецій CC та GG гена mEPHX1 зафіксовані частіше у дітей із НКБА, хоч така відмінність і не була вірогідною (табл. 3).

За таких умов можна вважати, що наявність гомозиготної мутантної делеції CC локуса T337C та GG локуса A415G гена mEPHX1 з високою ймовірністю передбачає неконтрольований перебіг БА. Гетерозиготний варіант

TC локуса T337C з високою ймовірністю детермінує частковий контроль над недугою. Гетерозиготний варіант AG локуса A415G визначає підвищену схильність до захворювання, чітко не впливаючи на його фенотиповий варіант. При цьому гомозиготний варіант AA алеля локуса A415G, гомозиготна TT та гетерозиготна TC делеції алеля T337C є протекторними щодо розвитку БА у дітей.

Висновки

1. На реалізацію БА як екодетермінованої патології впливають індивідуальні варіанти метаболічної активності генів детоксикації ксенобіотиків.
2. Прогностично несприятливими є генотип del/del по гену GSTM1 та комбінація нульових алелей за двома генами: GSTM1 і GSTT1 та CC і GG за геном mEPHX 1, що у дітей з БА з високою ймовірністю (p<0,05) передбачає її неконтрольований перебіг.
3. Генетичне тестування дітей із БА дозволяє виявити наявні у геномі тенденції до появи БА та розвитку захворювання певного ступеня тяжкості, намітити шляхи ранньої профілактики і з допомогою корекції послабити несприятливі ефекти функціонально неповноцінних та патологічних алелей генів схильності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин И. И. Вчера, сегодня и завтра детской аллергологии / И. И. Балаболкин // Педиатрия. — 2002. — № 5. — С. 38—43.
2. Баранов В. С. Тестирование генов системы детоксикации в профилактике некоторых мультифакториальных болезней / В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, Е. В. Баранова // Журн. акушерства и женских болезней. — 2003. — Т. III, № 2. — С. 11—16.
3. Віштак Н. В. Алельний поліморфізм гена mEPHX як маркера схильності до формування екологічно детермінованих станів у дітей / Н. В. Віштак, О. З. Гнатейко // Довкілля та здоров'я. — 2011. — № 2. — С. 15—19.
4. Геном человека и гены «предрасположенности» / В. С. Баранов, В. Е. Баранова, Т. Э. Иващенко, М. В. Асеев // Введение в предиктивную медицину. — СПб., 2000. — 272 с.
5. Гнатейко О. З. Екогенетичні аспекти патології людини, спричинені впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища / О. З. Гнатейко, Н. С. Лук'яненко // Здоров'я ребенка. — 2007. — № 6. — С. 36—40.
6. Значение генетических предиктов для первичной профилактики бронхиальной астмы у детей с atopическим дерматитом / Л. М. Огородова, О. С. Федорова, Е. Ю. Брагина [и др.] // Педиатрия им. Сперанского. — 2005. — № 6. — С. 4—6.
7. Иващенко Т. Э. Анализ полиморфных аллелей генов, кодирующих ферменты 1-й и 2-й фаз детоксикации у больных эндометриозом / Т. Э. Иващенко, Н. Ю. Швед, Н. А. Крамарева // Генетика. — 2003. — Т. 39, № 4. — С. 539—545.
8. Мазурина С. А. Роль полиморфизма генов-кандидатов в развитии atopической бронхиальной астмы / С. А. Мазурина, В. А. Казначеев // Рос. аллергологич. журн. — 2011. — № 3. — С. 14—22.
9. Мизерницкий Ю. Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей / Ю. Л. Мизерницкий // Пульмонолог. — 2002. — № 1. — С. 56—62.
10. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобіотиків GSTT1, GSTM1, CYP2E1 і CYP2C19 у больных atopической бронхиальной астмой / Е. Ю. Брагина, М. Б. Фрейдин, И. А. Тен, Л. М. Огородова // Бюл. СО РАМН. — 2005. — № 3 (117). — С. 121—125.
11. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобіотиков: взаимосвязь с риском развития рака гортани / О. Ю. Шилова, Л. Н. Уразова, П. А. Гервас [и др.] // Сибирский онкологич. журн. — 2008. — № 2 (26). — С. 62—65.
12. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей / М. Е. Дрожжев, Н. С. Лев [и др.] // Пульмонолог. — 2002. — № 1. — С. 42—46.
13. Тюменцева Е. С. Использование молекулярно-генетических методов исследования наследственных основ предрасположенности к atopическим болезням у детей / Е. С. Тюменцева, Н. В. Петрова, И. И. Балаболкин // Рос. аллергологич. журн. — 2011. — № 3. — С. 48—55.
14. Фрейдин М. Б. Синтропные гены аллергических заболеваний / М. Б. Фрейдин, В. П. Пузырев // Генетика. — 2010. — Т. 46. — № 2. — С. 224—229.
15. Air pollution and asthma in children / J. Just, L. Nisakinovic, Y. Laoudi, A. Grimfeld // Arch. Pediatr. — 2006. — Vol. 7. — P. 1055—1060.
16. London S. J. Gene-air pollution interactions in asthma / S. J. London // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2007. — Vol. 3. — P. 217—220.
17. Marsha Wills-Karp. Генетика астмы и гены семейства TIM / Wills-Karp Marsha // Астма. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 19—22.
18. Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchial hyperresponsiveness and athma / A. A. Fryer, A. Bianco, M. Hepple [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161. — P. 1437—1442.
19. Qutsu A. Genetic and environmental factors of athopy / A. Qutsu, T. Shirakawa, A. Qutsu // Allergol. Int. — 2002. — Vol. 51. — P. 213—219.
20. The genetics of asthma / J. W. Holloway, H. Jongepier, B. Beghe [et al.] // Eur. Resp. Mon. — 2003. — Vol. 23. — P. 26—56.

**ВКЛАД ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ
В ФОРМИРОВАНИЕ ФЕНОТИПИЧНЫХ
ОСОБЕННОСТЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
У ДЕТЕЙ ПРИКАРПАТЬЯ**

Л. Я. Литвинец, О. Б. Синоверская, О. З. Гнатеико

Резюме. Изучены фенотипические особенности бронхиальной астмы у 94 детей Ивано-Франковской области с различными вариантами аллельного полиморфизма генов I и II фаз детоксикации ксенобиотиков: mEPXH1, GSTM1 и GSTT1. Описана ассоциация между полиморфизмом представленных генов, предрасположенностью к возникновению и тяжестью течения БА у детей. Установлено, что на реализацию БА, как экодетерминированной патологии, влияют индивидуальные варианты метаболической активности генов детоксикации ксенобиотиков. Доказано, что у больных с неконтролируемой БА достоверно чаще встречались генотипы CC и GG mEPXH1 и del/del по обоим генам глутатион-S-трансферазы (GSTM1 и GSTT1).

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, гены детоксикации ксенобиотиков, полиморфизм генов.

**CONTRIBUTION OF GENES OF XENOBIOTICS
DETOXIFICATION TO THE FORMATION
OF PHENOTYPE CHARACTERISTICS OF BRONCHIAL
ASTHMA IN PRECARPATHIAN CHILDREN**

L.Ya. Lytvynets, O.B. Synoverska, O.Z. Gnateyko

Summary. The phenotype characteristics of bronchial asthma in 94 children from the Ivano-Frankivsk region with different variations of allelic gene polymorphism of the 1-st and 2-nd phases of xenobiotics detoxification: mEPXH1, GSTM1 and GSTT1 have been studied. The association between the polymorphism of such genes, liability to developing and severity of asthma in children has been described. It has been determined that the implementation of asthma as ecodetermined pathology is affected by individual variations of metabolic activity of genes of xenobiotics detoxification. It's proved that in patients with uncontrolled asthma genotypes CC and GG of the gene mEPXH1 and del/del on both genes glutathione-S-transferase (GSTM1 and GSTT1) were met much more common.

Key words: bronchial asthma, children, genes of xenobiotics detoxification, genes polymorphism.

НОВОСТИ

**Курение во время беременности повышает
риск астмы у двух поколений потомков**

Негативный эффект воздействия никотина на плод передается через поколение — не только у детей, но и у внуков женщин, куривших во время беременности, повышен риск развития астмы в раннем возрасте. Такое предположение выдвинули ученые из Медицинского центра при университете штата Калифорния, изучая последствия влияния никотина на потомство крыс. Работа опубликована в журнале *BMC Medicine*.

Выяснилось, что и у первого поколения животных, подвергнувшегося воздействию никотина в перинатальном периоде, и у его потомства, развивавшегося в нормальных условиях, отмечено совершенно аналогичное снижение легочной функции, сопровождающееся повышенной экспрессией фибронектина, коллагена и никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в легочной ткани. В то же время уровень экспрессии рецепторов PPAR γ , регуляторов здоровья легочной функции, был понижен и у детей, и у внуков.

Авторы объясняют обнаруженный феномен с точки зрения эпигенетики. Никотин провоцирует эпигенетические изменения, такие как варьирование уровней метилирования ДНК и деацетилирования гистонов (механизмы, которые служат для подавления экспрессии генов) в различных органах и системах организмов поколения детей, в том числе в их гонадах. Поэтому эти изменения сохраняются и наследуются следующими поколениями при мейозе.

Авторы работы полагают, что сделанное ими открытие полностью меняет существующее ныне представление о механизме возникновения астмы у детей, что должно повлечь за собой коренные изменения в методике ее профилактики и лечения. Так, в ходе исследования было установлено, что в том случае, когда подопытная самка получала во время беременности помимо никотина синтетический аналог PPAR γ , то происходила нормализация легочной функции как и ее непосредственного потомства, так и у последующего поколения.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИЗОТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА НАТРИЯ ХЛОРИДА С ПРОПОЛИСОМ ДЛЯ ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко, И.И. Редько, Н.В. Жихарева, И.В. Самохин
ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Резюме. Применение для назальных ирригаций изотонической морской воды с 0,5% водным раствором прополиса для терапии остро инфекционного риносинусита и аденоидита у детей с рекуррентной патологией респираторного тракта продемонстрировало достаточную клиническую эффективность в отношении купирования основной клинической симптоматики (укорочение длительности заложенности носа и ринореи), уменьшение общей длительности заболевания и количества осложнений. Результаты лабораторных исследований показали регенераторное (восстановление структуры назального эпителия), барьерное (увеличение концентрации sIgA), противовоспалительное (снижение на слизистой носа количества нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, лимфоцитов), saniрующее и деконтаминирующее (уменьшение бактериального и грибкового обсеменения носоглотки) действие препарата.

Ключевые слова: дети, риносинусит, аденоидит, натрия хлорид, прополис.

Введение

Терапия острых заболеваний носоглотки у детей традиционно включает лекарственные средства интраназального применения. При этом данные препараты, кроме достаточной эффективности, должны обладать высокой безопасностью в условиях повышенных резорбционных свойств слизистых оболочек ребенка. В связи с этим привлекает внимание использование назальных ирригаций изотоническим (0,9%) раствором натрия хлорида или растворами, приготовленными на основе очищенной морской воды, дополнительно содержащей минералы, оздоравливающие мукозальные поверхности.

В мире среди всех препаратов, назначаемых для облегчения симптомов ринита при простудных заболеваниях у детей в возрасте до 5 лет, капли на основе изотонических солевых растворов назначаются в 98% случаев [2]. Использование назальных ирригаций изотоническим раствором морской воды способствует более быстрому разрешению симптомов ринита в острый период заболевания и снижению частоты возникновения повторных эпизодов [3]. Ирригация изотоническим солевым раствором полости среднего уха в момент ЛОР-вмешательства является эффективным средством профилактики послеоперационной гнойной оторреи [4].

Одним из комбинированных средств для назальных ирригаций является сочетание стерильной изотонической морской воды с 0,5% водным раствором прополиса с технологически извлеченными воском и пыльцой, что предупреждает возникновение аллергических реакций. Известно, что прополис обладает противогрибковым, антивирусным, антибактериальным, регенераторным, противовоспалительным, обезбаливающим действием [1].

Использование комбинации изотонического солевого раствора и прополиса позволяло предположить, что терапевтический эффект обоих компонентов будет иметь синергизм и повысит эффективность лечения заболеваний носоглотки у детей.

Цель исследования: оптимизация терапии острого инфекционного риносинусита у детей с рекуррентной патологией респираторного тракта.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 2-х до 5-ти лет, случайно распределенных в 2 группы наблюдения по 30 детей в каждой. Группы наблюдения: 1) дети с острым инфекционным риносинуситом на фоне рекуррентной патологии респираторного тракта (риносинусит, аденоидит),

получавшие назальные ирригации изотонической морской воды с 0,5% водным раствором прополиса; 2) дети с острым инфекционным риносинуситом на фоне рекуррентной патологии респираторного тракта (риносинусит, аденоидит), получавшие назальные ирригации натрия хлорида 0,9%.

Все дети, участвующие в исследовании, на момент включения имели длительность острого респираторного заболевания до 3-х суток. Этиологический фактор не верифицировался. Основной симптоматикой при поступлении были: малопродуктивный кашель — 42 (70%) ребенка, лихорадка — 40 (66,7%), заложенность носа и ринорея — 60 (100%), астенический синдром — 60 (100%). Стандартная терапия включала постельный и питьевой режимы, антипиретики (парацетамол, ибупрофен) при лихорадке выше 38,5°C, топические назальные деконгестанты (фенилэфрин, оксиметазолин) по показаниям. При развитии бактериальных осложнений использовалась антибактериальная терапия (пероральный амоксициллин 60 мг/кг/сутки не более 5 суток), муколитическая терапия (амброксол).

Клинический метод исследования состоял из оценки клинической картины заболевания, общеклинических методов обследования (общий анализ крови, общий анализ мочи). Микробиологическое исследование поверхности слизистой носа проводилось путем посева материала на кровяной агар с последующей оценкой полученных изолированных колоний. Забор материала для цитоморфологического анализа слизистой оболочки носа производился утром до приема пищи путем взятия мазков ватным тампоном. Количественное определение секреторного sIgA проводилось на фотометре-анализаторе Sunrise («ТЕСАН» Австрия) с использованием ИФА тест-систем «Секреторный sIgA-ИФА» («Вектор-Бест», Россия).

Полученные результаты обрабатывались посредством непараметрических критериев — критерия знаков G, критерия U Манна—Уитни. Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта использовался угловой критерий Фишера ф.

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинской Декларацией, и Качественной Клинической Практикой (GCP).

Результаты исследования и их обсуждение

Средние показатели длительности течения клинической симптоматики острого инфекционного риносинусита у детей групп наблюдения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Средние показатели длительности течения клинической симптоматики острого инфекционного риносинусита у детей групп наблюдения

Признак	Группа детей	
	№ 1	№ 2
Средняя длительность лихорадки (сут.)	2,4	3,4
Средняя длительность заложенности носа (сут.)	2,6*	4,4
Средняя длительность ринореи (сут.)	3,5*	5,1
Средняя длительность кашля (сут.)	4,2	5,5
Среднее количество осложнений (отит, синусит, бронхит)	2*	8
Средняя длительность заболевания (сут.)	6,1*	8,3

Примечание: * достоверность различий от группы 2 (p<0,05).

Таблица 2

Данные цитоморфологического исследования слизистой носа (количество детей с диагностическими показателями)

Показатель	Группа наблюдения			
	№1 (n=30)		№2 (n=30)	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Эритроциты, фибрин	7 (23,3%)	2 (6,7%)	6 (20,0%)	3 (10,0%)
Эозинофильные гранулоциты	5 (16,7%)	2 (6,7%)	6 (20,0%)	2 (6,7%)
Нейтрофильные гранулоциты	30 (100,0%)	9 (30,0%)	30 (100,0%)	15 (50,0%)
Ассоциация эозинофилы/нейтрофилы	5 (16,7%)	0 (0,0%)	6 (20,0%)	2 (6,7%)
Лимфоциты	20 (66,7%)	5 (16,7%)	18 (60,0%)	10 (33,3%)
Дистрофически измененный эпителий	26 (86,7%)	4 (13,3%)*	25 (83,3%)	17 (56,7%)
Микрофлора (кокки, бациллы)	24 (80,0%)	5 (16,7%)*	25 (83,3%)	14 (46,7%)
Мицелий и/или споры грибов	11 (36,7%)	3 (10,0%)	10 (33,3%)	8 (26,7%)

Примечание: * достоверность различий с группой 2 после терапии (p<0,05).

Таблица 3

Данные микробиологического обследования пациентов в динамике наблюдения

Микроорганизм	Число пациентов с показателем более 10 ⁵			
	Группа 1 (n=30)		Группа 2 (n=30)	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 (23,3%)	3 (10,0%)	8 (26,7%)	5 (16,7%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	7 (23,3%)	3 (10,0%)	7 (23,3%)	5 (16,7%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10 (33,3%)	5 (16,7%)	11 (36,7%)	8 (26,7%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (26,7%)	4 (13,3%)	7 (23,3%)	5 (16,7%)

Примечание: достоверность различий с группой 2 после терапии (p<0,05).

Как видно из представленных в таблице 1 данных, клинически острое респираторное заболевание (ОРЗ) в виде острого инфекционного риносинусита у детей 1-й группы протекало менее длительно и более легко, чем у детей 2-й группы.

Прежде всего, это касается назальной симптоматики. Так, у детей 1-й группы достоверно уменьшилась длительность заложенности носа и ринореи. При этом важной особенностью течения ринита у данных детей было то, что в процессе терапии конгестивных нарушений требовалось значительно реже применять сосудосуживающие капли. Это крайне важный аспект терапии ОРЗ в детском возрасте, когда использование топических назальных деконгестантов вообще нежелательно, как с позиций нарушения трофики слизистой носа, так и со стороны повышения вероятности развития негативных системных эффектов.

Укорочение сроков ринореи, вероятно, было связано с благоприятным действием изотонической морской воды с 0,5% водным раствором прополиса на мукоцилиарный аппарат. При этом более высокая эффективность была реализована за счет наличия в растворе морской воды микроэлементов, активно участвующих в кинетике микротубулярного аппарата ресничек назального эпителия.

Важным аспектом клинической эффективности терапии ОРЗ в 1-й группе явилось уменьшение числа бактериальных осложнений (отит, синусит, бронхит), а также общей длительности заболеваний, что, возможно, было связано с saniрующим действием прополиса, входящего в состав препарата. Кроме того, наличие прополиса способ-

ствовало регенерации слизистой оболочки носа, а следовательно, ее защитных барьерных характеристик. Это также приводило к более быстрому купированию воспалительного процесса в носоглотке, что подтверждали результаты исследования состояния цитоархитектоники назальных мукозальных поверхностей.

Характеристика состояния локальных защитных механизмов слизистой оболочки носа приведена на основании цитоморфологического и микробиологического исследования (табл. 2, 3).

Данные, представленные в таблицах 2 и 3, демонстрируют, что препарат изотонической морской воды с 0,5% водным раствором прополиса действует сразу на несколько звеньев функционирования мукозального иммунитета — барьерное, очищающее, деконтаминирующее (исключающее), регенераторное действие.

Снижение количества дегенеративных и дистрофически измененных эпителиоцитов обеспечило высокие барьерные характеристики мукозального слоя носоглотки, что способствовало уменьшению экзогенного поступления микробных патогенов в верхние отделы респираторного тракта и более быстрой локализации чужеродных биологических субстратов. Такое преимущество в скорости регенерации у детей 1-й группы не отмечалась у детей 2-й группы.

Следующим этапом позитивного действия изотонической морской воды с 0,5% водным раствором прополиса являлось более эффективное очищение слизистой от вирусно-бактериальных частиц и достоверное уменьшение числа бактериальных клеток в анализах риноцито-

Данные исследования секреторного sIgA в слюне в динамике наблюдения

Показатель	Данные в группах наблюдения				
	Референтные значения	№1 (n=30)		№2 (n=30)	
		до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Секреторный sIgA, г/л	2,0	1,2	1,8*	1,2	1,4
Количество детей с увеличением sIgA после терапии		22*		9	

Примечание: достоверность различий с группой 2 после терапии (p<0,05).

граммы, что связано с антимикробным действием прополиса. Это подтверждалось данными микробиологического исследования, которые демонстрировали уменьшение количества патогенной и условно-патогенной микрофлоры на назальных мукозальных поверхностях (табл. 3). Более значительное у детей 1-й группы снижение количества нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, лимфоцитов указывает на местное противовоспалительное действие препарата «Атомер Прополис» как следствие установленной антимикробной активности.

Статистически значимое повышение концентрации секреторного sIgA в слюне детей, получавших раствор изотонической морской воды с 0,5% водным раствором прополиса является показателем эффективного усиления местной защиты слизистых оболочек, что может использоваться в профилактических целях (табл. 4).

Таким образом, применение изотонической морской воды с 0,5% водным раствором прополиса в виде спрея для назальных ирригаций с целью терапии острого инфекционного риносинусита у детей с рецидивирующей патологией респираторного тракта продемонстрировало достаточную клиническую эффективность в отношении купирования основной симптоматики.

Результаты, полученные в процессе клинического наблюдения, подтверждались лабораторными показателями, которые указывали на saniрующее, деконтаминирующее,

регенераторное действие изотонической морской воды с 0,5% водным раствором прополиса, основанное на усилении барьерных и местных защитных механизмов колонизационной резистентности. Аллергических реакций не отмечалось как по данным клинического наблюдения, так и на основании контроля уровня назальной эозинофилии.

Выводы

1. Применение изотонической морской воды с 0,5% водным раствором прополиса в виде спрея для назальных ирригаций с целью терапии острого инфекционного риносинусита у детей с рецидивирующей патологией респираторного тракта продемонстрировало достаточную клиническую эффективность в отношении купирования основной клинической симптоматики (укорочение длительности заложенности носа и ринореи), уменьшение общей длительности заболевания и количества осложнений.

2. Результаты лабораторных исследований (цитоморфологического и микробиологического) показали регенераторное (восстановление структуры назального эпителия), барьерное (увеличение концентрации sIgA), противовоспалительное (снижение на слизистой носа количества нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, лимфоцитов), saniрующее и деконтаминирующее (уменьшение бактериального и грибкового обсеменения носоглотки) действие препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хисматулина Н. З. Апитерапия / Н. З. Хисматулина. — Пермь : Мобиле, 2005. — 296 с.
 2. Das B. Medication use for pediatric upper respiratory tract infections B. Das, C. Sarkar, A. G. Majumder // Fundam. Clin. Pharmacol. — 2006. — Vol. 20 (4). — P. 385—390.
 3. Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children / Slapak I., Skoup J., Strnad P., Hornak P. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2008. — Vol. 134 (1). — P. 67—74.
 4. Preventive therapy for postoperative purulent otorrhea after ventilation tube insertion / Kocaturk S., Yardimci S., Yildirim A., Incesulu A. // Am. J. Otolaryngol. — 2005. — Vol. 26 (2). — P. 123—127.

ВИКОРИСТАННЯ ІЗОТОНІЧНОГО РОЗЧИНУ НАТРІЮ ХЛОРИДУ З ПРОПОЛІСОМ ДЛЯ ТЕРАПІЇ РЕСПІРАТОРНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ

Л.С. Овчаренко, А.О. Вертегел, Т.Г. Андрієнко, І.І. Редько, Н.В. Жихарева, І.В. Самохін

Резюме. для назальних іригацій ізотонічної морської води з 0,5% водним розчином прополісу для терапії гострого інфекційного риносинуситу і аденоїдиту у дітей з рекурентною патологією респіраторного тракту продемонструвало достатню клінічну ефективність відносно купування основної клінічної симптоматики (скорочення тривалості закладеності носа і ринореї), зменшення загальної тривалості захворювання і кількості ускладнень. Результати лабораторних досліджень показали регенераторну (відновлення структури назального епітелію), бар'єрну (збільшення концентрації sIgA), протизапальну (зниження на слизовій оболонці носа кількості нейтрофілних і еозинофілних гранулоцитів, лімфоцитів), сануючу і деконтамінуючу (зменшення бактеріального і грибкового обсіменіння носоглотки) дію препарату.

Ключові слова: діти, риносинусит, аденоїдит, натрію хлорид, прополіс.

THE USE OF ISOTONIC SALINE WITH PROPOLIS FOR THERAPY OF RESPIRATORY PATHOLOGY IN CHILDREN

L.S. Ovcharenko, A.A. Vertegel, T.G. Andrienko, I.I. Red'ko, N.V. Zhikhareva, I.V. Samokhin

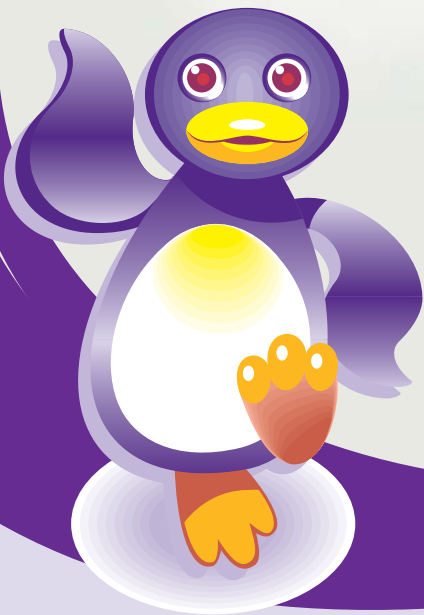
Summary. The application of isotonic sea water with 0.5% aqueous solution of propolis for nasal irrigations for therapy of acute infectious rhinosinusitis and adenoiditis in children with respiratory tract recurrent pathology showed sufficient clinical efficiency in regard to decrease of general clinical symptoms (shortening of duration of the mode of nasal obstruction and rhinorrhea), diminishing of disease duration and complication. The results of laboratory researches showed a regenerator (restructuring of nasal epithelium), barrier (increase of concentration of sIgA), anti-inflammatory (decline amount of neutrophils, eosinophils and lymphocytes on the nasal mucous membrane), decontamination (diminishing of nasopharynx bacterial and mycotic semination).

Key words: children, rhinosinusitis, adenoiditis, sodium chloride, propolis.

Цефодокс

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

Ін'єкції вже в минулому



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

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг. Лікарська форма: порошок для оральної суспензії, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: протимікробні засоби для системного застосування, інші β-лактамні антибіотики, цефалоспорины III покоління. Код АТС J01D D13. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи гострий середній отит, синусит, тонзиліт, фарингіт); Цефодокс слід призначати для лікування хронічних або рецидивуючих інфекцій, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи пневмонію, гострий бронхіт або бронхіоліт, ускладнений бактеріальною суперінфекцією або загострення хронічного бронхіту); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання: підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринов, пеніцилінів, дитячий вік до 5 місяців (суспензія) або до 12 років (таблетки); суспензія: спадкова непереносимість галактози, дефіцитом лактази або синдром мальабсорбції глюкози/галактози. Спосіб застосування та дози: слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Дітям віком від 5 місяців до 12 років призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у два прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: інфекції ЛОР-органів: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції сечовивідних шляхів: верхніх (гострий пієлонефрит) – 200 мг двічі на добу; нижніх (цистит) – 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) – 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретрит – 200 мг одноразово. Побічні реакції: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, нечутливими до цефподоксиму, еозинфілія, гіперчутливість, анафілактичні реакції, зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла, міальгія, вертиго, астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит, діарея, відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт, холестатичне ураження печінки, висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макулозні висипання, грибковий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гематурія, інфекції сечових шляхів, метроррагія, дисурія, часті сечовиділення, протейурія, вагінальний кандидоз, застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене 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, псевдодопозитивна 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.

P...:№UA/4152/01/01, №UA/4152/02/01, №UA/4152/01/02, №UA/4152/02/02

 **МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

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

ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ СРП ВИСОКОЇ ЧУТЛИВОСТІ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

I.B. Романкевич

Резюме. У статті показано результати дослідження рівня СРПhs як маркера ендотеліальної активації та пошкодження, а також серцево-судинної патології. У дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА) спостерігаються ознаки ендотеліальної дисфункції у зв'язку з наявністю системного запального процесу. Визначення рівня СРПhs проводилось у 22 дітей з ЮРА та 19 дітей групи контролю. Рівень СРПhs у здорових дітей становив $0,0084 \pm 0,0072$ мг/л проти $0,07725 \pm 0,05$ мг/л у дітей з ЮРА ($p=0,01$). У дітей з I ст. активності ЮРА СРПhs був у середньому $0,08 \pm 0,035$ мг/л, II та III ст. – $0,089 \pm 0,076$ мг/л і $0,144 \pm 0,00063$ мг/л відповідно. За відсутності активності процесу рівень СРПhs становив $0,0095 \pm 0,007$ мг/л. При поліартриті рівень протеїну був всередньому $0,140 \pm 0,055$ мг/л, а у дітей з oligoартритом – $0,067 \pm 0,045$ мг/л ($p=0,01$). У дітей із системним перебігом захворювання концентрація СРПhs становила $0,12 \pm 0,005$ мг/л, при переважно суглобовій формі була на нижчому рівні і складала $0,086 \pm 0,04$ мг/л ($p=0,01$). Не встановлено залежності від тривалості захворювання, впливу віку та статі на показники СРПhs. Також був виявлений сильний негативний зв'язок ($r=-0,92$) між рівнем СРПhs та величиною ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії у дітей з ЮРА. Достовірне підвищення рівня СРПhs у дітей відмічалось і при негативному результаті СРП, визначеному якісним методом.

Ключові слова: СРПhs, ювенільний ревматоїдний артрит, ендотелій, запалення.

Вступ

С-реактивний протеїн (СРП) – білок гострої фази запалення, який відіграє важливу роль у запальних реакціях організму та роботі імунної системи.

СРП в організмі людини виділяється у двох формах: нативній та мономерній. Саме з мономерним СРП пов'язані всі властивості протеїну як гострофазового білка [3]. Серед важливих біологічних ефектів СРП можна виділити наступні: активація класичного каскаду системи комплементу, посилення фагоцитозу антигенів через зв'язок з Fc-рецепторами, підвищення концентрації компонентів активної запальної відповіді та активація імунних клітин, посилення фагоцитозу [3,7]. Рівень СРП може підвищуватись під час некрозу тканин, вірусних та бактеріальних інфекцій, сепсисі, метастазуванні пухлин та ревматологічних захворюваннях [3]. Інтенсивні фізичні навантаження, порушення сну, синдром хронічної втоми, депресія, вагітність на пізніх термінах, вживання алкоголю, пероральних контрацептивів та гормональних препаратів із замісною метою також можуть призводити до підйому рівня протеїну [3].

СРП є дуже чутливим маркером запального процесу. Його концентрація може збільшуватись у понад 100 разів після початку розвитку запалення та знижується на 50% протягом доби при поліпшенні стану пацієнта [4].

З часу використання СРП лише як маркера запального процесу в організмі людини межі використання цього лабораторного показника розширилися і набули нових значень.

На даний час в широкій медичній практиці гострофазові показники, зокрема СРП та СРП високої чутливості (СРП high sensitivity, СРПhs), використовуються не лише в діагностиці запальних процесів, але й для визначення ризику та прогресування серцево-судинної патології [18,24,34]. Згодом рівень СРП був визнаний незалежною ознакою ризику серцево-судинних уражень [14,32]. СРП використовується як біомаркер атеросклерозу судин [11]. Важливим є факт, що протеїн може визначати ризик сер-

цевих подій у асимптоматичних осіб із середніми рівнями холестерину в крові [26].

Великою кількістю досліджень було встановлено підвищення рівня СРП при артеріальній гіпертензії, інсулінорезистентності та цукровому діабеті 2 типу, інфаркті міокарда, серцевій недостатності, ішемічному інсульті [16,21,28]. Також є дані про незалежний зв'язок СРП та розвитку атеросклерозу. Вважається, що він бере одну з ключових ролей у розвитку локального запалення в судинній стінці, бере участь у формуванні, дестабілізації та руйнуванні атеросклеротичної бляшки [11,23].

Останнім часом активно переглядається положення про ризик розвитку судинного ураження залежно від рівня СРПhs. Так, рівень >1 мг/л асоціювався з атеросклерозом, а люди з СРПhs <1 мг/л не мали ризику розвитку серцево-судинної патології. Проте проведені дослідження дозволили виявити, що СРПhs передбачає майбутні ризики і при вмісті в крові <1 мг/л, які пропорційно підвищуються при зростанні СРПhs [7].

Основним місцем синтезу протеїну є печінка [17]. Інтерлейкін-6 (Іл-6) є найсильнішим індуктором синтезу СРП в організмі людини, в меншій мірі це здійснює Іл-1 [11]. Є невелика кількість наукових даних, які свідчать про можливість ендотеліальних клітин продукувати СРП після стимуляції їх Іл-6 та Іл-1 [27]. В атеромах концентрація мРНК СРП у понад 10 разів перевищує концентрацію її в крові [31]. Отже, не вся кількість гострофазового протеїну «надходить» в судини з печінки.

Ендотелій відіграє ключову роль у взаємодії запального процесу та розвитку серцево-судинної патології [6].

Ендотеліальна дисфункція є першою стадією атеросклеротичного ураження судин та ініціює його розвиток [2,6,35]. Першим етапом в розвитку ендотеліальної дисфункції є активація та пошкодження ендотеліальних клітин [9]. Ендотеліальна дисфункція проявляється не лише порушенням біодоступності NO (зниження його синтезу, посилене руйнування, зменшення кількості рецепторів на поверхні ендотеліоцитів, активація яких призводить до

посилення продукції NO), але й посиленням синтезу вазоконстрикторних речовин, агрегантів, коагулюючих та проатерогенних факторів, що призводить до генералізованого порушення функції ендотелію з розвитком порушення його цілісності та констриктивних змін судин [3].

Серед впливів СРП на ендотеліальну клітину можна виділити їх активацію, порушення функціонування та пошкодження. V. Pasceri, J. T. Willerson et al. виявили 10-разове підвищення синтезу ендотеліальними клітинами молекул адгезії ICAM-1 після 24-годинної інкубації і статистичне підвищення рівня VCAM-1 та E-селектину після 6-годинної інкубації клітин в розчині СРП з концентрацією розчину 10 мг/мл (2000) [17]. За силою ефекту СРП на ендотеліоцити не відрізнявся від дії інтерлейкіну-1 β . СРП активує ендотеліальні клітини через взаємодію з поверхневими протеогліканами та поверхневим протеїном Fc γ Rs; далі через взаємодію з ліпідними холестеринними зшивками він посилює синтез клітиною цитокінів та активних форм кисню [13]. Протеїн також причетний до синтезу активованими ендотеліальними клітинами моноцитарного хемоатрактивного фактора 1 (викликає міграцію, адгезію моноцитів до інтими та проникання в судинну стінку), фактора Вілбранта, інтерлейкіну-8 [32].

При різних концентраціях СРП в крові можливі різні ефекти на судинний ендотелій: ≤ 5 мг/л чинить пряму прозапальну дію на ендотелій; в концентрації ≤ 15 мг/л пригнічує диференціацію клітин-попередників ендотеліоцитів та їх «виживання» [19].

Окрім локальних прозапальних ефектів СРП зменшує кількість NO та його біодоступність, знижує активність NO-синтази (NOS) та ендотелійзалежну дилатацію судин. Протеїн пригнічує виділення як базального, так і стимульованого NO [11]. Travis W. Heina, Uma Singh et al. під час дослідження впливу СРП на функціональний стан судин виявили достовірне зниження вмісту NO, тетрагідроптерину, співвідношення eNOS димер/мономерної форм та цГМФ і активності NOS. Механізмами пошкоджуючої дії автори вважають накопичення супероксиду, мембранною транслокацією p47phox з розвитком порушення активності НАДФ-оксидази (2009) [22]. Проте в своєму дослідженні В. R. Clapp, G. M. Hirschfield et al. виявили, що очищений людський СРП підвищує синтез NO та експресію ГМФ-циклогідролази-1 *in vitro* (2005) [5].

СРП також сприяє більш активному поглинанню ліпідів макрофагами в судинній стінці з утворенням пінистих клітин, підвищує активацію рецепторів до ангіотензину II типу на гладком'язових клітинах в судинній стінці з підвищенням їх міграції та проліферації, зниження концентрації простагліцину і тканинного активатора плазміногену [11,31].

Закономірна залежність між СРП та функцією ендотелію виявлена не тільки у дорослого населення, але й у дитячій популяції. M.J. Jarvisalo, A. Harmeinen et al. виявили достовірне зменшення ендотелійзалежної дилатації плечової артерії та збільшення товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) загальних сонних артерій у здорових дітей при підвищенні СРП в крові (2002) [12]. Ендотелійзалежна вазодилатація плечової артерії, КІМ загальних сонних артерій, поряд із судинною жорсткістю та кальцифікацією коронарних артерій визнані маркерами судинного ураження [8].

Порушення ендотеліальної функції широко вивчено у хворих з ревматоїдним артритом. При цьому встановлено підвищення рівня СРП у дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом [20]. Рівень СРП є чутливим предиктором передчасної смерті від серцево-судинної патології у хво-

рих з поліартритом незалежно від важкості захворювання [15]. Виявлений прямий зв'язок між рівнем СРП та ендотелійзалежною дилатацією плечової артерії у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА) [26]. Також встановлена залежність між СРП та товщиною КІМ загальних сонних артерій у хворих з РА [1].

M. Urban, E. Pietrewicz et al. виявили підвищення рівня СРП у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом порівняно із здоровими дітьми, відповідно 1,97 мг/л проти 0,08 мг/л (2009). Додатково було встановлено пряму залежність між величиною СРП та КІМ загальних сонних артерій у даної категорії хворих. В іншому дослідженні був виявлений зв'язок між ендотелійзалежною дилатацією плечової артерії та рівнем СРП у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом [9].

Є достатня кількість даних про початок розвитку судинного ураження в дитячому та молодому віці, яке маніфестує після 30 років життя [25]. У дітей з ЮРА додатково присутній сильний та незалежний фактор розвитку атеросклерозу — хронічний запальний процес. Саме тому дана патологія потребує ретельного вивчення на ранніх етапах розвитку для розвитку своєчасних профілактичних заходів.

У дітей з ювенільним ревматоїдним артритом є обмежена кількість даних про ураження судин та зв'язок їх з рівнем СРПs. Переважна кількість досліджень використовує СРП лише в якості маркера запального процесу. Практично відсутні роботи з досліджень СРПs як фактора, що дозволяє оцінити стан судинного русла.

Мета дослідження: дослідити рівень серологічного маркера СРПs як незалежного фактора розвитку судинної патології у дітей з ЮРА та порівняти отримані результати з показниками традиційного якісного визначення рівня протеїну і величиною ендотелійзалежної дилатації плечової артерії.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 43 дитини — 24 хворі на ЮРА та 19 здорових. Групу контролю склали 10 дівчаток та 9 хлопчиків, середній вік $13 \pm 1,91$ року. Серед хворих на ЮРА було 13 (54,2%) дівчаток та 11 (45,8%) хлопчиків, середній вік групи склав $11,7 \pm 2,25$ року. Переважно суглобова форма ЮРА спостерігалась у 22 хворого (91,7%) — з олігоартритом у 6 (26%) та поліартритом у 16 (73%), суглобово-вісцеральна у 2 (8,3%) дітей. Перший ступінь активності був у 6 (25%), другий у 6 (25%), третій у 4 (16,6%) дітей, відсутність активності процесу спостерігалось у 8 (35,4%) дітей (рис. 1). Середня тривалість захворювання склала $3,26 \pm 2,7$ року. Спостерігалось ураження колінних, гомілковостопних, ліктьових та променевозап'ясних суглобів, дрібних суглобів кисті. Хворі діти отримували препарати

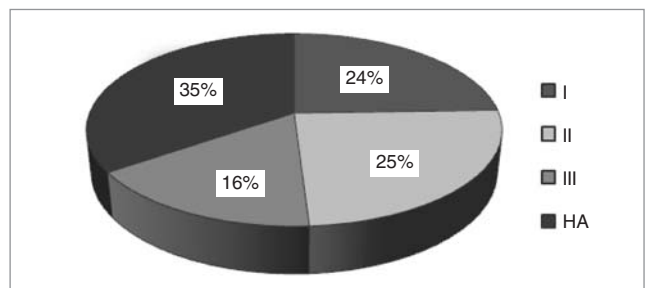


Рис. 1. Розподіл хворих з ЮРА за ступенем активності запального процесу: I — перший ступінь активності, II — другий ступінь активності, III — третій ступінь активності, NA — відсутність активності

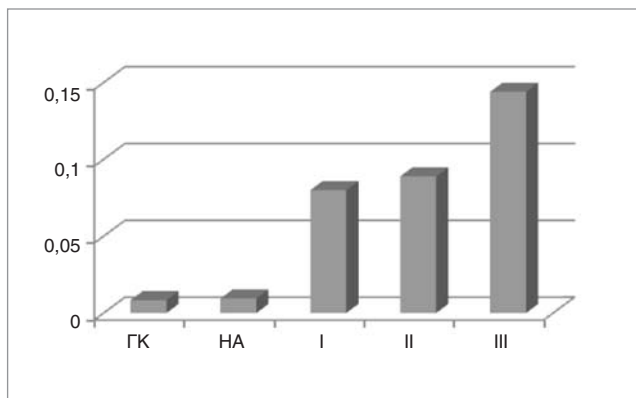


Рис. 2. Рівні СРПш в основній та контрольній групі: ГК — група контролю, НА — відсутність активності, I — перший ступінь активності, II — другий ступінь активності, III — третій ступінь активності

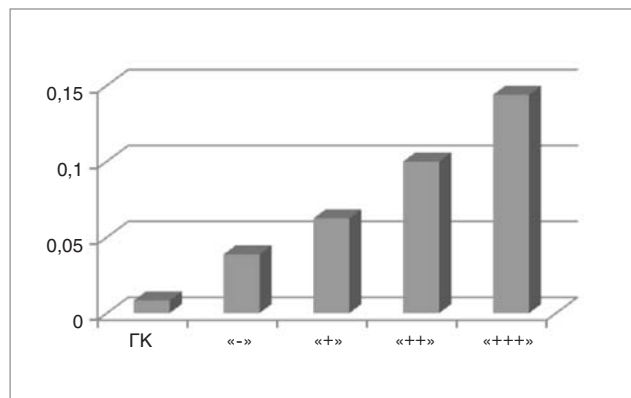


Рис. 3. Показники рівня СРПш у здорових та хворих на ЮРА дітей залежно від показника СРП, визначеного якісним методом: ГК — група контролю, «-» — перша група, «+» — друга група, «++» — третя група, «+++» — четверта група дітей з ЮРА

базисної терапії: метотрексат, преднізолон, фолієву кислоту, НПЗЗ (вольтарен, моваліс). Через відсутність активності запального процесу 4 (16,6%) дитини не отримували препарати базисної терапії.

Визначення рівня СРПш здійснювалося за допомогою набору ІФА високої чутливості для кількісного визначення у сироватці крові людини СРП виробництва DIAMEB (США). Якісне визначення СРП проводилось реакцією аглютинації за допомогою латексного діагностичного комплексу. Додатково ендотеліозалежна дилатація плечової артерії досліджувалась ультразвуковим сканером En Visor 5000 (Philips) згідно з рекомендаціями Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents, Recommendations for Standard Assessment for Clinical Research: A Scientific Statement From the American Heart Association.

Статистичний аналіз здійснювався за допомогою програми Microsoft Excel Статистика.

Результати дослідження та їх обговорення

Рівень СРПш у здорових дітей склав $0,0084 \pm 0,0072$ мг/л проти $0,0725 \pm 0,05$ мг/л у дітей з ЮРА ($p=0,01$). Найвищий рівень протеїну було виявлено у дітей з III ст. активності ЮРА — в середньому $0,144 \pm 0,00063$ мг/л. При II ст. активності рівень протеїну в середньому становив $0,089 \pm 0,076$ мг/л, I ст. — $0,08 \pm 0,035$ мг/л. За неактивності процесу рівень СРПш становив $0,0095 \pm 0,007$ мг/л (рис. 2). Не знайдено достовірних відмінностей між показником СРП у здорових дітей та пацієнтів без активності запального процесу ($p=0,9$), але вже у хворих з активністю I ст. рівень протеїну був статистично підвищений порівняно з дітьми із відсутністю активності процесу та здоровими ($p=0,0004$).

Результати досліджень показали, що на рівень протеїну впливала не лише активність захворювання, але й кількість уражених суглобів. Так, при поліартриті рівень протеїну у середньому склав $0,140 \pm 0,055$ мг/л, а у дітей з олігоартритом та моноартритом — $0,067 \pm 0,045$ мг/л ($p=0,01$). У дітей з системним перебігом захворювання концентрація СРПш становила $0,12 \pm 0,005$ мг/л, при переважно суглобовій формі була на нижчому рівні і складала $0,086 \pm 0,04$ мг/л ($p=0,01$).

Нами не встановлено залежності показників СРПш від тривалості захворювання, віку та статі.

Також був виявлений сильний негативний зв'язок ($r=-0,92$) між рівнем СРПш та величиною ендотеліоза-

лежної вазодилатації плечової артерії у дітей з ЮРА, яка складала в середньому 8,4%, в той час як у здорових дітей — 13,1% ($p=0,02$).

Згідно недавніх робіт P.H. Dessen, G.R. Norton et al. (2007), які досліджували особливості рівнів СРП та СРПш у хворих з РА, у близько 40% хворих звичайними тестсистемами не вдається виявити підвищення рівня протеїну, що може перебувати нижче рівня її чутливості. В результаті дослідження було виявлено підвищення СРПш понад порогом визначення лише у 52% хворих та 8% хворих з ремісією його рівень становив ≥ 8 мг/л [12].

Одним із завдань нашого дослідження було вивчення співвідношення показників СРПш та якісного визначення СРП, яке найбільш широко використовується у медичній практиці в Україні. Якісне визначення СРП дозволяє виявити його підвищення більше 10 мг/мл сучасними імунотурбидиметричними методиками — рівень у сироватці крові більше 6 мг/мл [4,5].

Ми розподілили хворих з ЮРА на чотири групи за кількісним рівнем СРП, вираженим в плюсах, незалежно від форми та активності захворювання. В першій групі протеїну не виявлявся, у другій його рівень відповідав «+», третій — «++», четвертій — «+++». Кількість дітей в першій групі налічувала 14 (53,8%) та середнє значення СРПш $0,0388 \pm 0,04$ мг/л з мінімальним значенням $0,0015$ мг/л до $0,112$ мг/л. Друга група налічувала 4 (15,4%) дитини з рівнем $0,0625 \pm 0,0361$ мг/л в середньому ($p=0,04$). Третю групу склали 2 (7,7%) пацієнти, у яких СРПш був на рівні $0,1 \pm 0,007$ мг/л ($p=0,019$), четверта група — 6 (23%) хворих з СРПш $0,1439 \pm 0,001$ мг/л ($p=0,003$) (рис. 3).

Як видно з отриманих результатів, у хворих дітей з негативним результатом СРП, визначеним якісним методом, виявлено статистичне підвищення рівня СРПш порівняно з групою контролю, незважаючи на відсутність у них активного запального процесу за результатами традиційного лабораторного дослідження.

Висновки

1. У дітей з ЮРА виявлено статистично достовірне підвищення СРПш порівняно із здоровими дітьми.
2. Підвищення СРПш спостерігається у хворих дітей навіть за відсутності та при мінімальній активності захворювання.
3. Виявлено сильний негативний зв'язок між СРПш та розвитком ендотеліальної дисфункції у дітей з ЮРА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вельков В. В. С-белок — структура, функции, методы определения / В. В. Вельков // Лаб. Медицина. — 2006. — № 8.
2. Значення С-реактивного білка при статинотерапії: від стабільних форм ішемічної хвороби серця до її дестабілізації (уроки великих багатоцентрових досліджень) // Фах кардіологія — 2009. — № 2 (58). — С. 31—32.
3. Клименко М. О. Атеросклероз як запалення / М. О. Клименко, Ю. О. Атаман // Эксперимент. та клін. медицина. — 2007. — № 4. — С. 4—12.
4. Коваленко В. М. Практичні навички в ревматології: [навч. посібн.] / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба. — К., 2008. — С. 108—109.
5. Лабораторные тесты (клиническое использование): [справ. врача]. — ИД «Здоровье Украины», 2008. — С. 221.
6. Лупинская З. А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока / З. А. Лупинская // Вестн. Кыргызского Российского славянского ун-та. — 2003. — № 7. — С. 14—18.
7. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / Абрагамович О. О., Файник А. Ф., Нечай О. В. [та ін.] // Укр. кардіолог. журн. — 2007. — № 1. — С. 81—87.
8. AHA Scientific Statement, Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents, Recommendations for Standard Assessment for Clinical Reserch: A Scientific Statement From the American Heart Association / Urbina E. M., Williams R. V., Alpert B. S. [et al.] // Hypertension. — 2009. — Vol. 54. — P. 919—950.
9. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year follow up study of a primary care-based inception cohort / Goodson N. J., Symmons D. P., Scott D. G. [et al.] // Arthritis and Rheumatism. — 2005. — Vol. 52, № 8. — P. 2293—2299.
10. Correlation between intima-media thickness in carotid artery and markers of epithelial cell dysfunction in patients with juvenile idiopathic arthritis / Urban M., Pietrewicz E., Girska A., Baran M. // Med. Wieku. Rozwoj. — 2009. — Vol. 13 (4). — P. 277—82.
11. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / Ridker P. M., Hennekens C. H., Buring J. E. [et al.] // New English Journal of Medicine. — 2000. — Vol. 342. — P. 836—843.
12. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis / Galarraga B., Khan F., Kumar P. [et al.] // Oxford Journal of Rheumatology. — 2008. — Vol. 47. — Issue 12. — P. 1780—1784.
13. CRP promotes monocyte-endothelial cell adhesion via Fcγ receptors in human aortic endothelial cells under static and shear flow conditions / Devaraj S., Davis B., Simon S. I., Jialal I. // Heart. — 2006. — Vol. 291, № 3.
14. Deanfield J. E. Endothelial Function and Dysfunction / J. E. Deanfield, J. P. Halcox, T. J. Rabelink // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 1285—1295.
15. Dessein P. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis / P. Dessein, B. Joffe, S. Singh // Arthritis Research & Therapy. — 2005. — № 7. — P. 634—643.
16. Differences in Atherosclerotic Coronary Heart Disease Between Subjects with and without Rheumatoid Arthritis / Aubry M., Maradit-Kremers H., Reinalda M. S. [et al.] // The Journal of Rheumatology. — 2007. — Vol. 34. — P. 937—942.
17. Elevated Serum C-Reactive Protein Levels and Early Arterial Changes in Healthy Children / Jarvisalo M. J., Harmoinen A., Hakanen M. [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. — 2002. — Vol. 22. — P. 1323—1328.
18. Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: A Multiparametric Analysis Using Imaging Techniques and Laboratory Markers of Inflammation and Autoimmunity / Kerekes G., Szekanecz Z., Der H. [et al.] // The Journal of Rheumatology. — 2008. — Vol. 35. — P. 398—406.
19. Endothelial Dysfunction and C-Reactive Protein Are Risk Factors for Diabetes in Essential Hypertension / Perticone F., Maio R., Sciacqua A. [et al.] // Diabetes. — 2008. — Vol. 57, № 1. — P. 167—171.
20. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease / Cleland S. J., Sattar N., Petrie J. R. [et al.] // Clinical Science. — 2000. — Vol. 98 (5). — P. 531—5.
21. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis is associated with a reduced number and impaired function of endothelial progenitor cells / Herbrig K., Haensel S., Oelschlaegel U. [et al.] // Annals of Rheumatic Disease. — 2006. — Vol. 65. — P. 157—163.
22. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis / Gonzalez-Gay M. A., Gonzalez-Juanatey C., Lopez-Diaz M. J. [et al.] // Arthritis Care & Research. — 2007. — Vol. 57, Issue 1. — P. 125—132.
23. Human C-reactive protein induces endothelial dysfunction and uncoupling of eNOS in vivo / Heina T. W., Singhb U, Vasquez-Vivarc J. [et al.] // Atherosclerosis. — 2009. — Vol. 206, Issue 1. — P. 61—68.
24. Independent Role of Conventional Cardiovascular Risk Factors as Predictors of C-Reactive Protein Concentrations in Rheumatoid Arthritis / Dessein P. H., Norton G. R., Woodiwiss A. J. [et al.] // The Journal of Rheumatology. — 2007 Vol. 34, № 4. — P. 681—688.
25. Inflammation and Endothelial Function Direct Vascular Effects of Human C-Reactive Protein on Nitric Oxide Bioavailability / Clapp B. R., Hirschfield G. M., Storry C. [et al.] // Circulation. — 2005. — Vol. 111. — P. 1530—1536.
26. Monomeric C-reactive protein activates endothelial cells via interaction with lipid raft microdomains / Ji Shang-Rong, Ma Le, Cai-Juan Bai [et al.] // The FASEB Journal. — 2009. — Vol. 23, № 6. — P. 1806—1816.
27. New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation, Part I / Szmitko P. E., Wang C., Weisel R. D. [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 1917—1923.
28. Packard R. S. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction / R. S. Packard, P. Libby // Clinical Chemistry. — 2008. — Vol. 54, № 1. — P. 24—38.
29. Pasceri V. Direct Proinflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells / V. Pasceri, J. T. Willerson, Edward T. H. Yeh // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 2165—2168.
30. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus / Westerweel P. E., Luyten R., Koomans H. A. [et al.] // Arthritis and Rheum. — 2007. — Vol. 56, Issue 5. — P. 1384—1396;
31. Relation of C-reactive protein to oxidative stress and to endothelial activation in essential hypertension / Cottone S., Mule G., Nardi E. [et al.] // Americal Journal of Hypertension. — 2006. — Vol. 19 (3). — P. 313—8.
32. Relation of Left Ventricular Hypertrophy With Systemic Inflammation and Endothelial Damage in Resistant Hypertension / G. F. Salles, R. Fiszman, C. R. L. Cardoso, E. S. Muxfeldt // Hypertension. — 2007. — Vol. 50. — P. 723—728.
33. Screening for Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis. Comperioson of Two in Vivo Tests of Vascular Function / Van Doornum S., McColl G., Jenkins A. [et al.] // Arthritis & Rheum. — 2003. — Vol. 48. — P. 72—80.
34. Sherine Gabriel Heart Disease in Rheumatoid Arthritis: Changing the Paradigm of Systemic Inflammatory Disorder / Sherine Gabriel // The Journal of Rheumatology. — 2007. — Vol. 34, № 1. — P. 220—223.

35. Taylor K. E. C-Reactive Protein-Induced In Vitro Endothelial Cell Activation Is an Artefact Caused by Azide and Lipopolysaccharide / K.E. Taylor, J.C. Giddings, van den C.W. Berg // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2005. — Vol. 25. — P. 1225—1230.
36. Venugopal S. K. Macrophage conditioned medium induces the expression of C-reactive protein in human aortic endothelial cells / S. K. Venugopal, Devaraj, Jialal I. // *American Journal of Pathology*. — 2005. — Vol. 166. — P. 1265—1271.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ СРП ВЫСОКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

И.В. Романкевич

Резюме. В статье показаны результаты исследования уровня СРПhs как маркера эндотелиальной активации и повреждения, а также риска развития сердечно-сосудистой патологии. У детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) возможно наличие эндотелиальной дисфункции в связи с наличием системного воспаления. Ранняя профилактика даст возможность уменьшить риск атеросклероза и продолжить жизнь больных с РА. Определение уровня СРПhs проводилось у 22 детей, больных ЮРА, и 19 детей группы контроля. Уровень СРПhs у здоровых детей составил $0,0084 \pm 0,0072$ мг/л против $0,07725 \pm 0,05$ мг/л у детей с ЮРА ($p=0,01$). У пациентов с I ст. активности болезни СРПhs был в среднем $0,08 \pm 0,035$ мг/л, II и III ст. $0,089 \pm 0,076$ мг/л и $0,144 \pm 0,00063$ мг/л соответственно. При отсутствии активности процесса — $0,0095 \pm 0,007$ мг/л. При полиартрите средняя концентрация протеина составила $0,140 \pm 0,055$ мг/л, у детей с олигоартритом — $0,067 \pm 0,045$ мг/л ($p=0,001$). У детей с системным течением заболевания СРПhs определялся на уровне $0,12 \pm 0,005$ мг/л, при суставной форме — $0,086 \pm 0,04$ мг/л ($p=0,001$). Нами не найдено зависимости между длительностью болезни, возрастом, полом и показателями СРПhs. Была обнаружена сильная отрицательная связь ($r=-0,92$) между уровнем СРПhs и эндотелийзависимой вазодилатацией плечевой артерии у детей с ЮРА. Достоверное увеличение уровня СРПhs у детей с ЮРА было обнаружено и при отрицательном результате определения СРП качественным способом.

Ключевые слова: СРПhs, ювенильный ревматоидный артрит, эндотелий, воспаление.

DETECTION LEVELS OF CRPHs IN CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

I. V. Romankevych

Summary. CRPHs is well recognized marker of vascular damage. He causes in vascular wall numbers of proatherogenic effects. Endothelial dysfunction is a first stage of atherosclerosis. detection for signs of endothelial activation and injury is important because cardiovascular pathology is the leading cause of death in patients with rheumatoid arthritis (RA). In children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) possible presence of endothelial dysfunction in connection with the presence of systemic inflammatory process. Early prevention will reduce the risk of atherosclerosis and prolong life in patients with RA. Determining the level CRPHs performed in 22 children with JRA and 19 control healthy children. CRPHs in healthy children was $0,0084 \pm 0,0072$ mg/L vs $0,07725 \pm 0,05$ mg/L in children with JRA ($p=0,01$). In children with I degree of disease activity CRPHs was around average $0,08 \pm 0,035$ mg/L, II and III $0,089 \pm 0,076$ mg/L and $0,144 \pm 0,00063$ mg/L respectively. In patients with absence of activity of the process level CRPHs responsible $0,0095 \pm 0,007$ mg/L. CRPHs level is $0,140 \pm 0,055$ mg/l in children with polyarthritis vs $0,067 \pm 0,045$ mg/l ($p=0,01$) in patients with oligoarthritis and $0,12 \pm 0,005$ mg/l in systemic form vs $0,086 \pm 0,04$ mg/l in non-systemic disease ($p=0,01$). Disease duration, age, gender don't influence on CRPHs level. Endothelial dysfunction (endothelium dependent dilation of the brachial artery) was associated with CRPHs ($r=-0,92$) in children with JRA.

Key words: CRPHs, juvenile rheumatoid arthritis, endothelium, inflammation.

АРИТМОГЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.В. Пшеничная, Д.С. Хапченкова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. В статье представлены данные о распространенности, методах диагностики и лечения аритмогенной дисплазии правого желудочка. Приведено собственное клиническое наблюдение ребенка с аритмогенной дисплазией правого желудочка, первым клиническим проявлением которой была желудочковая экстрасистолия.

Ключевые слова: аритмогенная дисплазия правого желудочка, дети, аритмия.

Жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма сердца являются основной причиной внезапной сердечной смерти — грозного и необратимого проявления сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее злокачественно некоронарогенные желудочковые аритмии протекают у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка (АДПЖ).

АДПЖ — патология мышцы сердца неясной этиологии, характеризующаяся фиброзно-жировым замещением миокарда правого желудочка (ПЖ), которое может быть как минимальным, выявляемым только при гистологическом исследовании, так и выраженным, с разной степенью вовлеченности в процесс межжелудочковой перегородки и миокарда левого желудочка [6,9,15].

Впервые на данное заболевание указали G. Fontaine et al. в 1977 году. Авторы описали 6 случаев стойкой желудочковой тахикардии (ЖТ) при отсутствии явной сердечной патологии. В 1980 г. G. Fontaine ввел термин «аритмогенная дисплазия правого желудочка», ставший наиболее распространенным среди клиницистов [8]. В 1982 г. F. Marcus et al. предложил термин «аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия» или «аритмогенная болезнь правого желудочка» [9].

Распространенность АДПЖ мало изучена в связи с тем, что это недавно идентифицированное заболевание часто протекает бессимптомно. Частота его встречаемости составляет в разных этнических группах 6:10000 — 44:10000; наиболее распространено в популяции северо-восточной Италии, где встречается 1:10000 населения. Первые клинические проявления могут появиться в юношеском возрасте, однако в 80% случаев АДПЖ впервые диагностируют в возрасте до 40 лет, редко — после 40 лет, чаще у мужчин. По данным G. Thiene et al., у 20% пациентов из 60 умерших внезапно в возрасте до 35 лет выявлены гистологические признаки АДПЖ [7]. D. Corrado et al. считают аритмогенную дисплазию причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) у 26% детей и подростков до 20 лет, умерших от сердечно-сосудистых причин [7]. E. Larsson et al. проанализировали данные аутопсии 16 внезапно скончавшихся молодых шведских спортсменов, при этом АДПЖ была выявлена у каждого четвертого [11].

Причина обсуждаемой патологии до настоящего времени остается неясной. В 1982 г. F.I. Marcus et al. обратили внимание на возможный семейный характер дисплазии [9]. A. Nava et al. в 1988 г. обследовали 72 члена 9 семей в двух-трех поколениях и высказали гипотезу об аутосомно-доминантном типе наследования с различной степенью проявления и пенетрации [12]. В последующем были выявлены генетические нарушения в пяти семьях с АДПЖ в хромосоме 14q23-24 [10]. D. Li et al. считают причиной патологии нарушение в хромосоме 10p12-p14

[14]. Тем не менее, большинство пациентов не имеют семейного анамнеза или фактов внезапной смерти у ближайших родственников.

Выделяют следующие вероятные патогенетические варианты жирового перерождения стенки правого желудочка [1,2]:

1. Врожденная аномалия развития миокарда ПЖ.
2. Дисплазия, обусловленная метаболическими нарушениями с прогрессирующим замещением миоцитов.
3. Дисплазия как следствие миокардита, когда инфекционный процесс не оставляет «следов» первичного воспаления (воспалительная теория).

Большинство исследователей, изучающих патогенез АДПЖ, едины во мнении, что одной из причин жирового перерождения стенки ПЖ является изолированный апоптоз кардиомиоцитов этого отдела сердца с последующим замещением поврежденных клеток жировой и фиброзной тканью. Апоптотическая дегенерация является признаком генерализованного процесса, для которого, в отличие от некроза, характерно не очаговое, а мозаичное поражение клеток. Для реализации апоптотического перерождения клетки необходимы энергетические затраты с активацией белкового синтеза и ферментативных процессов, в исходе которого формируются апоптотические антитела, представляющие собой участки дегенерации, отделенные мембраной от остальной части клетки [2,16–18].

При аутопсии у больных с АДПЖ макроскопически выявляли локальную или генерализованную дилатацию ПЖ с истончением миокарда в этих областях [18]. Типичная локализация изменений — верхушка, приточный отдел и задне-базальная стенка, что соответствует «треугольнику дисплазии» [2,9].

По данным микроскопических исследований выделяют два гистологических варианта АДПЖ [2]:

- липоматозный (40%) — с первичной дилатацией выводного отдела или тотальной дилатацией ПЖ;
- фиброзно-липоматозный (60%) — с аневризмами выводного отдела, стенки правого желудочка в области нижне-задней створки трехстворчатого клапана, верхушки и/или приточного тракта.

При первом варианте чаще выявляется отягощенный семейный анамнез, аритмии манифестируют в раннем возрасте и имеют более злокачественное течение. При гистологическом исследовании миокарда правого желудочка преобладают адипоциты.

При втором варианте дебют заболевания, как правило, происходит после 25 лет, в семье не прослеживается отягощенной наследственности. В 100% случаев в биоптатах выявляется лимфоцитарная инфильтрация, чаще обнаруживаются очаги фиброза в левом желудочке и межжелудочковой перегородке. Вероятно, этот вариант связан с

Критерии диагностики АДПЖ (W.J. McKenna et al., 1994)

Критерии	Большие признаки	Малые признаки
Семейный анамнез	• случаи АДПЖ, доказанные аутопсией или эндомикардиальной биопсией	• случаи ВСС в молодом возрасте; • случаи АДПЖ, доказанные клинически
ЭКГ	– наличие волны «ε» (эпсилон); – QRS 110 мс V1-V3	– частые желудочковые экстрасистолы (>1000/24 ч); – эпизоды мономорфной ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса; – нарушение реполяризации в V1-V3 у пациентов старше 12 лет, не имеющих блокаду правой ножки пучка Гиса
Гистологические данные	– фиброзно-жировая инфильтрация (содержание жировой ткани 40%)	– увеличение содержания жировой ткани 3%; – лимфоцитарные инфильтраты в биоптате
Дисфункция желудочков	– значимая дилатация, снижение фракции выброса ПЖ; – сегментарное поражение ПЖ с вовлечением левого желудочка; – аневризмы ПЖ	– умеренная дилатация ПЖ без снижения фракции выброса

Таблица 2

Диагностическое значение показателей, отражающих степень внутрижелудочковой блокады у больных с АДПЖ (%)

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %
QRS>110	55	100
QRS V2/QRS V4>1,1	93	100
(QRS V1+QRS V3)/(QRS V4+QRS V6) >1,1	93	100

инфекционным и/или иммунным поражением сердца и является следствием приобретенного поражения миокарда, реализовавшегося на фоне генетической предрасположенности [2].

В последние годы получены данные, свидетельствующие о том, что заболевание нельзя отнести к изолированному поражению мышцы только ПЖ, и корректнее говорить об аритмогенной дисплазии сердца с преимущественным поражением одного из желудочков, чаще правого. Наиболее признанным в мировой литературе является мнение о том, что АДПЖ — это прогрессирующая патология сердечной мышцы, которая имеет следующие клинико-морфологические варианты [15]:

- «немые» аномалии развития миокарда ПЖ у асимптомных жертв внезапной смерти;
- «манифестирующая» патология, характеризующаяся сегментарными или глобальными структурными изменениями ПЖ, часто связанная только с гистологическими проявлениями вовлечения в процесс левого желудочка и симптоматичными желудочковыми аритмиями;
- «терминальная стадия» бивентрикулярного поражения, представляющего собой дилатационную кардиомиопатию, приводящую к некурабельной прогрессирующей сердечной недостаточности и требующей трансплантации сердца.

Доминирующим клиническим признаком АДПЖ являются злокачественные желудочковые аритмии. Дебютирует АДПЖ обычно экстрасистолией различных градаций, короткими «пробежками» желудочковой тахикардии. В этой группе больных часто встречаются устойчивые пароксизмы ЖТ, сопровождающиеся синкопальными состояниями, чаще и быстрее развивается резистентность к эффективному ранее антиаритмическим препаратам. Характерен полиморфизм эктопических желудочковых комплексов как свидетельство существования множества аритмогенных очагов на далеко зашедших стадиях заболевания. Субстратом для возникновения желудочковой аритмии является, как правило, компенсаторно гипертрофированный миокард, расположенный вокруг зон жировой и/или фиброзной ткани [2,5].

Прижизненная диагностика АДПЖ удается не более чем у 15–20% пациентов. У трети больных при тщательном сборе анамнеза могут быть выявлены случаи внезапной смерти в молодом возрасте и наличие желудочковых аритмий у родственников [2].

В 1994 г. W.J. McKenna et al. предложили диагностические критерии АДПЖ (табл. 1), принятые Европейской Ассоциацией Кардиологов [20]. Диагноз АДПЖ считается достоверным при сочетании двух больших критериев, 1-го большого и 2-х малых критериев или 4-х малых критериев.

Для диагностики АДПЖ большое значение имеют электрокардиография, эхокардиография, радиоизотопная ангиография, магнитно-резонансная томография.

Большую диагностическую ценность имеет стандартная 12-канальная ЭКГ: инверсия зубца Т в правых грудных отведениях — один из наиболее частых ЭКГ-признаков АДПЖ — обнаруживается у 70–75% больных, перенесших хотя бы один пароксизм ЖТ. Поскольку наибольшее количество жировой ткани находится в выводном отделе ПЖ, его свободной стенке и перегородке, это приводит не только к изменению конечной части желудочкового комплекса, но и удлиняет время внутрижелудочкового проведения в правых грудных отведениях. По данным G. Fontaine et al., увеличение длительности QRS — 110 мс — относится к симптомам, имеющим высокую чувствительность (55%), специфичность (100%) и выявляется у 70% пациентов с развернутой клинической картиной заболевания [21]. Длительность QRS в правых грудных отведениях может превышать длительность желудочковых комплексов в левых грудных отведениях (табл. 2). К электрокардиографическим критериям диагностики АДПЖ относятся ε-волна в отведении V1, отражающая замедленную деполаризацию правого желудочка и представляющая собой «зазубрину» на сегменте ST. Она выявляется в 30% случаев [3,5,8,22].

Поздние желудочковые потенциалы, отражающие задержанную желудочковую деполаризацию, регистрируются, по мнению разных авторов, в 50–91% случаев АДПЖ [23–25].

При проведении вентрикулографии выявляют расширение выводного отдела ПЖ, аневризматическое выпячи-

вание стенок ПЖ, чаще локализующееся в заднем подклапанном и переднем инфундибулярном пространстве, участки гипо- и дискинеза, наличие поперечно-направленных гипертрофированных трабекул в области верхушки дистальнее модераторного тяжа. Выявление комбинации этих признаков при проведении правой вентрикулографии свидетельствует о наличии дисплазии с 96% специфичностью и 88% чувствительностью. У больных с АДПЖ выявляют соотношение конечно-диастолического диаметра 0,5 для ПЖ/ЛЖ: чувствительность — 86%, специфичность — 93%, положительная диагностическая значимость для выявления АДПЖ — 86%. При сочетании сцинтиграфии миокарда и эхокардиографии все пациенты с АДПЖ имели соотношение конечно-диастолического объема ПЖ/ЛЖ более 1,8 и фракцию выброса правого желудочка во время нагрузки менее 50% [24]. R. Scognamiglio et al. [27] исследовали возможность эхокардиографической диагностики АДПЖ у асимптомных пациентов: 40 (29,4%) из 136 пациентов с семейным анамнезом АДПЖ или желудочковой экстрасистолией имели признаки кардиомиопатии ПЖ — умеренную дилатацию ПЖ, локальное выпячивание и дискинезию нижне-базальной стенки, выраженный модераторный тяж, изолированную дилатацию выходного тракта или дискинезию верхушки, трабекулярную дезорганизацию. По данным В.М. Седова и др., рутинная эхокардиография не выявила АДПЖ. Только после постановки диагноза более детальный анализ позволил предположить патологию ПЖ. Наблюдалось увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического размеров ПЖ, в одном случае при ангиокардиографии удалось подтвердить аневризму выводного тракта [4].

Известно, что магнитно-резонансная томография позволяет оценить увеличение содержания жировой и/или фиброзной ткани в миокарде, ее очаговое расположение, истончение стенок уже на ранних стадиях заболевания [29]. В настоящее время считается, что данный метод является объективным критерием диагностики АДПЖ наряду с ангиографией ПЖ и биопсией миокарда [30].

Эндомиокардиальная биопсия обычно проводится в области соединения перегородки и передней стенки ПЖ. Критерием диагностики АДПЖ является соотношение доли фиброзной и жировой ткани в биоптате. При АДПЖ доля жировой ткани составляет более 3%, а фиброзной — менее 40%. По данным A. Angelini et al. [28], чувствительность этой методики составляет 67%, а специфичность — 92%.

В связи с широким применением вентрикулографии и МРТ миокарда, высокой диагностической надежностью этих методик, биопсия все реже применяется для верификации АДПЖ и других заболеваний миокарда. Ее диагностическая надежность, по данным разных авторов, не превышает 37–45%, а необходимый (не менее чем из 6 участков) забор биоптатов сердечной мышцы в области свободной стенки ПЖ крайне травматичен для пациента и связан с риском перфорации и тампонады сердца.

В настоящее время лечение больных с АДПЖ включает медикаментозные и оперативные методы. Медикаментозное лечение проводится как симптоматическое и предусматривает устранение и предотвращение жизнеугрожающих аритмий, реже — проявлений застойной сердечной недостаточности. По данным T. Wichter et al. [3,31], лучшие результаты получены при использовании соталола (83%) в сравнении с верапамилом, эффективность которого составила 50%, бета-блокаторами (29%), амиодароном (25%). В случаях рефрактерности к терапии и при высоком риске развития синдрома внезапной сердечной смерти прибегают к неинвазивным методам лечения: имплантации дефи-

брилятора-кардиовертера или радиочастотной абляции. У больных со стойкими потенциально фатальными желудочковыми аритмиями, особенно в сочетании с дисфункцией левого желудочка и застойной сердечной недостаточностью, эффективно хирургическое лечение — вентрикулотомия, обеспечивающая прерывание циркуляции патологической волны возбуждения в ПЖ. Трансплантация сердца может быть рекомендована больным со стойкими нарушениями или рефрактерной к лечению правожелудочковой недостаточностью [2–5]. Однако, ввиду многих причин, она производится единично, и данные по этому поводу в литературе встречаются редко.

Прогноз жизни у больных АДПЖ зависит от объема поражения и развития жизнеугрожающих аритмий. До 20% детей умирают внезапно во время синкопе от фибрилляции желудочков. Смерть может наступить также от прогрессирующей аритмогенной сердечной недостаточности, циркуляторного шока или эмболии легочной артерии. Наиболее высокий риск внезапной сердечной смерти имеет место у детей с синкопальными состояниями и семейными случаями внезапной сердечной смерти [2].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Ребенок Михаил О., 15 лет, поступил в отделение детской кардиологии и кардиохирургии ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» НАМН Украины (ИНВХ) 02.04.12 г. с жалобами на колющую боль в области сердца, возникающую преимущественно на фоне физических (подъем по лестнице на 3-й этаж, игра в футбол около 30 минут) и эмоциональных нагрузок и исчезающую после 3–5-минутного отдыха. Отмечает нечастые головокружения при быстрой перемене положения тела.

Из анамнеза известно, что аритмичная сердечная деятельность впервые была выявлена участковым врачом во время аускультации предсердечной области при обращении по поводу острого респираторного заболевания летом 2011 г. В октябре 2011 г. обратились к врачу в связи с появлением боли в области сердца. На проведенной стандартной ЭКГ (12.10.11) выявлена одиночная монотопная желудочковая экстрасистолия по типу квадригеминии. Находился на стационарном лечении по месту жительства с диагнозом: неревматический кардит с нарушением сердечного ритма. Показатели периферической крови, уровень антистрептолизина О, острофазовых показателей — в пределах нормы. При УЗИ сердца выявлены пролапс митрального клапана с регургитацией 0–1 ст., аномально расположенная хорда в левом желудочке. Получал лечение: ортофен в возрастной дозе в течение 2 нед., кардонат, алора, АТФ-лонг, в/в рибоксин. На фоне терапии кардиалгии исчезли, на ЭКГ сохранялась одиночная монотопная желудочковая экстрасистолия по типу квадригеминии. Рекомендована консультация в ИНВХ, за которой не обращались. Чувствовал себя удовлетворительно до января 2012 г., когда рецидивировали кардиалгии прежней степени выраженности, в связи с чем был вновь госпитализирован в стационар по месту жительства. Обследован: показатели периферической крови, уровень антистрептолизина О — в пределах нормы, С-реактивный белок — положительный ++. ЭКГ 23.03.12: монотопная желудочковая экстрасистолия по типу бигеминии. Холтеровское мониторирование трех отведений ЭКГ по месту жительства — выраженная желудочковая эктопическая активность. УЗИ органов ЖКТ — в пределах нормы. Диагностирован неревматический кардит с нарушением сердечного ритма. Получил лечение: алора, кардонат, ортофен, бициллин-3, в/в глюкоза, аскорбиновая кислота,

милдронат. В связи с отсутствием субъективного и объективного эффекта от лечения направлен на консультацию в ИНВХ.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от II беременности, протекавшей с угрозой прерывания, анемией, обострением хронического пиелонефрита, внутриутробной гипотрофией плода. Воздействия вредных факторов во время беременности мать отрицает. Роды II, в срок, физиологические. Масса при рождении — 2450 г, рост — 48 см. Рос и развивался по возрасту. Привит по календарю. Детскими инфекциями не болел. Аллергических реакций не отмечает. Наблюдался по поводу хронического тонзиллита, в 5 лет перенес тонзиллэктомию. У матери гипертоническая болезнь, дедушка по материнской линии также страдает гипертонической болезнью, имеет нарушение ритма сердца (вероятно, атриовентрикулярную блокаду 2 ст.). Отец мальчика погиб в возрасте 32 лет, со слов матери, в пьяной драке, однако нельзя исключить внезапную смерть.

Объективно при поступлении: состояние мальчика средней степени тяжести, самочувствие хорошее. Астенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Перкуторно над легкими — легочный звук, дыхание везикулярное. ЧД — 16 в мин. Границы сердца не смещены. Деятельность сердца аритмичная за счет экстрасистолии по типу би-, три-, квадригеминии. Тоны приглушены, короткий систолический шум в I и V точках. ЧСС — 80 уд/мин. Количество экстрасистол лежа — 2–3/мин, стоя — 4/мин. АД — 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул и диурез не нарушены.

Клинический анализ крови: эритроциты — 4,8 Т/л, гемоглобин — 140 г/л, лейкоциты — 4,9 Г/л, СОЭ — 3 мм/час, нейтрофилы: палочкоядерные — 2%, сегментоядерные — 48%; эозинофилы — 2%, лимфоциты — 39%, моноциты — 9%.

Уровень глюкозы крови, билирубина, азотистых оснований, аминотрансфераз, острофазовые показатели, электролиты крови, уровень гормонов щитовидной железы в пределах возрастной нормы.

Общий анализ мочи — без патологии.

На стандартной ЭКГ — одиночная желудочковая монорморфная правожелудочковая экстрасистолия по типу бигеминии, ε-волна в конечной части комплекса QRS, отклонение электрической оси вправо. Угол альфа — +101°. P — 0,08 с, PQ — 0,14 с, QRS — 0,10 с, QT — 0,32 с.

УЗИ щитовидной железы — без патологии.

При триплексном сканировании брахиоцефальных сосудов выявлена незначительная экстравазальная компрессия позвоночных артерий, ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи констатировала гипоперфузию по мозговым артериям больше справа.

Во время эхокардиографии документированы: пролапс передней створки митрального клапана, дополнительная хорда в полости левого желудочка, сократительная способность удовлетворительная (фракция выброса — 63%), давление в легочной артерии — 20 мм рт. ст.; пограничное увеличение полости левого желудочка (КДО — 145 мл, КДИ — 90 мл/м², КСР — 3,6 см, КДР — 5,2 см), задняя стенка левого желудочка — 0,8 см, межжелудочковая перегородка — 0,9 см. Во время обследования обращено внимание на частые экстрасистолы.

12-канальное мониторирование по Холтеру — ЧСС в течение суток в пределах возрастной нормы. ЧСС днем средняя — 95 уд/мин, минимальная — 66 (06:48 6 апр), максимальная — 175 (16:30 5 апр); ЧСС ночью средняя — 74 уд/мин минимальная — 58 (02:27 6 апр), максимальная — 96 (03:36 6 апр); ЧСС при нагрузках — 140 уд/мин, минимальная — 119 (12:00 5 апр), максимальная — 175 (16:30 5 апр). Циркадный индекс 1,28. Циркадный индекс ЧСС в пределах нормы. В течение суток субмаксимальная ЧСС достигнута (85% от максимально возможной для данного возраста). Регистрировались одиночные монорморфные желудочковые экстрасистолы с предэкзотопическим интервалом от 296 до 556 (в среднем 381) мсек.: всего: 39664. (1751 в час), днем: 30048. (2044 в час), ночью: 9616. (1210 в час); парные желудочковые монорморфные экстрасистолы с предэкзотопическим интервалом от 319 до 412 (в среднем 370) мсек.: всего: 159. (7 в час), днем: 156. (11 в час), ночью: 3. (менее 1 в час). Плотность эктопии — 34%. Желудочко-

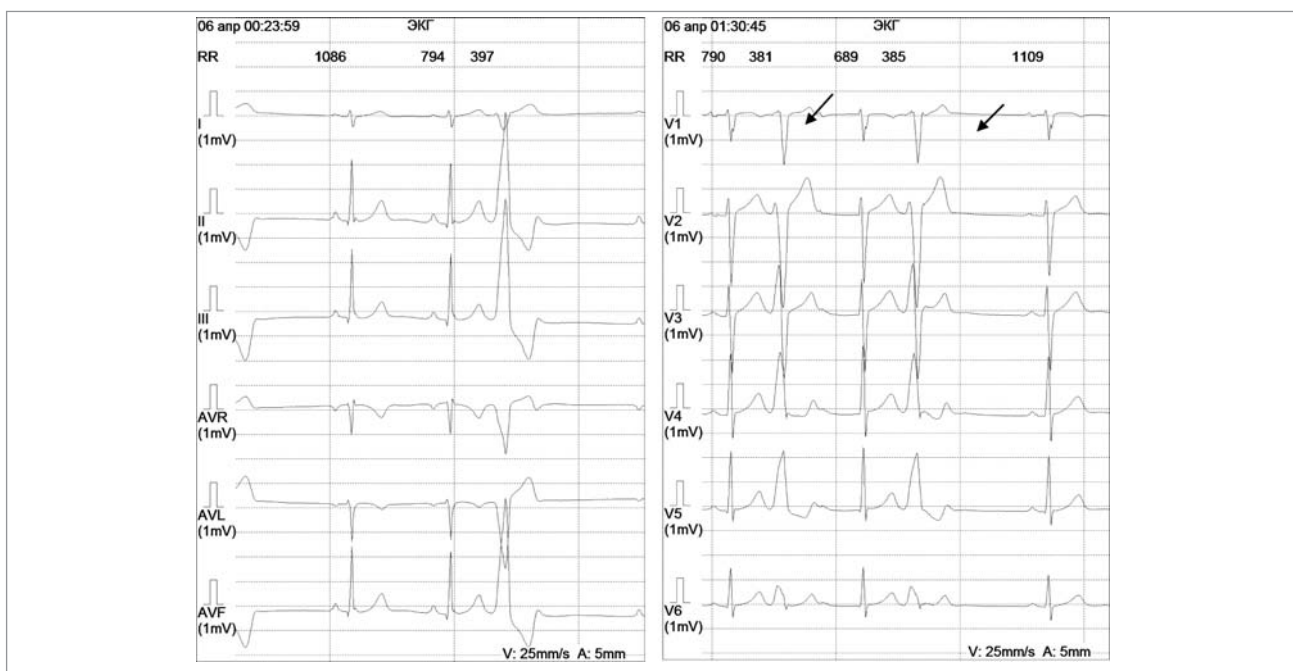


Рис. Фрагмент 12-канального мониторирования ЭКГ по Холтеру Михаила О., 15 лет. Стрелками указана ε-волна.

вая экстрасистолия 4а по градации Руан. Эктопические комплексы широкие (140 мсек), измененные по типу блокады левой ножки пучка Гиса, ε-волна на восходящем колене QRS (рис.). Желудочковая эктопическая активность преобладает днем. Толерантность к нагрузке «ниже средней», нагрузка не привела к возникновению ишемических изменений ЭКГ. Ишемические изменения на ЭКГ не обнаружены. Значимых изменений QT-интервала в течение суток не выявлено.

Полученные данные, прежде всего наличие ε-волны, широкий эктопический комплекс по типу блокады левой ножки пучка Гиса, высокая плотность эктопической активности стали основанием для диагностики у ребенка аритмогенной дисплазии правого желудочка (2 больших, 2 малых критерия по W.J. McKenna et al., 1994).

В терапию включен соталол 40 мг 2 раза/сут. Выписан из отделения в удовлетворительном состоянии.

За период 2-месячного наблюдения мальчик отмечает хорошее самочувствие, жалоб не предъявляет. При осмотре аускультативно определяется ритмичная сердечная деятельность, приглушенность сердечных тонов, короткий систолический шум в I и V точках. АД — 110/70 мм рт.ст. На стандартной ЭКГ — синусовый ритм, ЧСС — 75 уд/мин.

С целью проведения МРТ сердца для подтверждения диагноза ребенок направлен в Научно-практический центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины г. Киев.

Таким образом, в настоящее время в изучении АДПЖ достигнуты определенные результаты, однако присутствие «белых пятен» в этиологии, диагностике, тактике ведения пациентов с данным заболеванием свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований.

На сегодняшний день в детской аритмологии остается много нерешенных, требующих активного изучения, проблем и актуальных вопросов. Поздняя диагностика и неадекватная оценка прогноза ряда заболеваний сердца у детей лежат в основе внезапной сердечной смерти. Драматизм ситуации заключается в том, что в большинстве случаев ВСС является первым клиническим проявлением заболевания, происходит без свидетелей или дома при невозможности оказания неотложной помощи. Достаточная информированность врачей о заболеваниях, сопряженных с риском ВСС у детей, их своевременная диагностика лежат в основе успеха профилактических программ, напрямую зависящего от их ранней реализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кардиомиопатии и миокардиты / Джанашия П. Х., Круглов В. А., Назаренко В. А., Николенко С. А. — М., 2000. — С. 66—69.
2. Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости сердца у детей: Учебное пособие / под редакцией М. А. Школьниковой, Д. Ф. Егоровна. — СПб: Человек, 2012. — С. 124—205.
3. Коваленко В. Н. Некоронарогенные болезни сердца : [практич. рук-во] / В. Н. Коваленко, Е. Г. Несукай. — К. : МОРИОН, 2001 г. — 480 с.
4. Седов В. М. Аритмогенная дисплазия/кардиопатия правого желудочка / В. М. Седов, С. М. Яшин, Ю. В. Шубик // Вестн. аритмол. — 2000. — № 20. — С. 23—30.
5. Аритмогенная дисплазия правого желудочка / Фомина И. Г., Синицын В. Е., Синицына М. Г. [и др.] // Вестн. аритмол. — 2003. — № 31. — С. 80—86.
6. Marcus F.I., Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review // PACE. — 1995. — Vol. 8, № 6. — P. 1298—1314.
7. Thiene G., Nava A., Corrado D. et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people // N. Engl. J. Med. — 1988. — №318. — P. 129—133.
8. Fontaine G., Guiraudon G., Frank R. et al. Stimulation studies and epicardial mapping in VT: Study of mechanisms and selection for surgery // In HE Kulbertus (ed.): Reentrant Arrhythmias. Lancaster: MTP Publishers. — 1977. — P. 334—350.
9. Marcus F.I., Fontaine G., Guiradon G. et al. Right ventricular dysplasia: A report of 24 cases // Circulation. — 1982. — Vol. 65. — P. 384—399.
10. Blomstrom-Lundqvist C., Hirsch I., Olsson S.B. Quantitative analysis of the signal-averaged QRS in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia // Eur. Heart J. — 1988. — Vol. 9. — P. 301—312.
11. Larsson E., Wesslen L., Lindquist O. et al. Sudden unexpected cardiac death among young Swedish orienteers-morphological changes in heart and other organs // APMIS. — 1999. — Vol. 107 (3). — P. 325—336.
12. Nava A., Thiene G., Canciani B., et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: A study involving nine families // J. Am. Coll. Cardiol. — 1988. — Vol. 12. — P. 1222—1228.
13. Rampazzo A., Nava A., Danieli G.A. et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24 // Hum. Mol. Genet. — 1994. — Vol. 3. — P. 959—962.
14. Li D., Ahmad F., Gardner M.J. et al. The locus of a novel gene responsible for arrhythmogenic right-ventricular dysplasia characterized by early onset and high penetrance maps to chromosome 10p12-p14 // Am. J. Hum. Genet. — 2000. — Vol. 66 (1). — P. 148—156.
15. Corrado D., Basso C., Thiene G. et al. Spectrum of clinico-pathologic manifestation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study // J. Am. Coll. Cardiol. — 1997. — Vol. 30, №6. — P. 1512—1520.
16. Mallat Z., Tedgui A., Fontaliran F. et al. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1190—1196.
17. Valente M., Calabrese F., Angelini A. et al. Apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (abstract) // Circulation. — 1996. — Vol. 94 Suppl. — P. I 1—1471.
18. Lobo F.V., Heggveit H.A., Butany J. et al. Right ventricular dysplasia: Morphological findings in 13 cases // Can. J. Cardiol. — 1992. — Vol. 8. — P. 261—268.
19. Olsson S.B., Edvardsson N., Emanuelsson H. et al. A case of arrhythmogenic right ventricular dysplasia with ventricular fibrillation // Clin. Cardiol. — 1982. — Vol. 5. — P. 591—596.
20. McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // Br. Heart. J. — 1994. — Vol. 71. — P. 215—218.
21. Fontaine G., Umemura J., Di Donna P. et al. La duree des complexes QRS dans la dysplasie ventriculaire droite arythmogene. Un nouveau marqueur diagnostique non invasif // Ann. Cardiol. Angeiol. — 1993. — Vol. 42. — P. 399—405.
22. Frank R., Fontaine G., Vedel J. et al.: Electrocardiologie de quatre cas de dysplasie ventriculaire droite arythmogene // Arch. Mal. Coeur. — 1978. — Vol. 71. — P. 963—972.
23. Haissaguerre M., Le Metayer P., D'ivernois C. et al.: Distinctive response of arrhythmogenic right ventricular disease to high dose isoproterenol // PACE. — 1990. — Vol. 13. — P. 2119—2125.
24. Oselladore L., Nava A., Buja G. et al.: Signal-averaged electrocardiography in familial form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Am. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 75. — P. 1038—1041.
25. Wichter T., Hindricks G., Lerch H. et al. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic

- right ventricular cardiomyopathy. An analysis using 123I-Meta-Iodobenzylguanidine scintigraphy // *Circulation*. — 1994. — Vol. 89. — P. 667—683.
26. Manyary D.E., Duff H.J., Kostuk W.J. et al. Usefulness of noninvasive studies for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia // *Am. J. Cardiol.* — 1986. — Vol. 57. — P. 1147—1153.
27. Scognamiglio R., Fasoli G., Nava A. et al. Relevance of subtle echocardiographic findings in early diagnosis of the concealed form of right ventricular dysplasia // *Eur. Heart. J.* — 1989. — Vol. 10 (Suppl. D). — P. 27—28.
28. Angelini A., Thiene G., Boffa G.M. et al. Endocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardio-
- myopathy. (abstract) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1993. — Vol. 21. — P. 259A.
29. Blake L.M., Scheinman M.M., Higgins C.B. MR features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia // *Am. J. Radiol.* — 1994. — Vol. 162. — P. 809—812.
30. Auffermann W., Wichter T., Breithardt G. et al. Arrhythmogenic right ventricular disease: MR imaging versus angiography // *Am. J. Radiol.* — 1993. — Vol. 161. — P. 549—555.
31. Wichter T., Borggreffe M., Haverkamp W. et al. Efficacy of anti-arrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and non-inducible ventricular tachycardia // *Circulation*. — 1992. — Vol. 86. — P. 29—37.

АРИТМОГЕННА ДИСПЛАЗІЯ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНЕ КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ.

Пшенична О.В., Хапченкова Д.С.

Резюме. У статті наведена інформація про поширеність і методи діагностики та лікування аритмогенної дисплазії правого шлуночка. Наведено власне клінічне спостереження дитини з аритмогенною дисплазією правого шлуночка, першою клінічною ознакою якої була шлуночкова екстрасистоія.

Ключові слова: аритмогенна дисплазія, діти, аритмія.

ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA: A REVIEW OF THE LITERATURE AND OWN OBSERVATION

Pshenichnaya E.V., Khapchenkova D.S.

Summary. The article presents information on the prevalence, methods of diagnosis and treatment arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Own clinical observation of the child with arrhythmogenic right ventricular dysplasia powered, the first clinical sign of which were ventricular premature beats.

Key words: arrhythmogenic right ventricular dysplasia, children, arrhythmia.

НОВОСТИ

Врачи категорически против детских пустышек

Соски-пустышки стали использоваться еще в древности, они служат удовлетворению естественной потребности ребенка в периодическом сосании. Однако ученые из США предупреждают, что даже самые современные модели пустышек являются рассадниками бактерий.

Даже регулярное промывание пустышек не избавляет их от одной неприятной особенности: несмотря на использование самых современных материалов, такие соски являются идеальной средой для размножения опасных микроорганизмов.

Ученые из университета американского штата Оклахома (Oklahoma State University) собрали 10 пустышек, которые по их просьбе им отдали мамы детей, находившихся в детской клинике на излечении.

Исследователи отсекали у сосок резиновые кончики и пластиковые защитные насадки, измельчили их и поместили полученный порошок в лабораторные чашки. Таким же образом они поступили с 10 новыми, не бывшими в употреблении сосками-пустышками.

Ученые изучали развитие бактерий во всех чашка 24 и 48 часов спустя после начала эксперимента.

Из 10 бывших в употреблении сосок 5 оказались очень сильно загрязненными — на них обнаружилось до 100 миллионов колониеобразующих единиц бактерий на 1 грамм вещества. В то же время на новых сосках этот показатель не превышал 100 колониеобразующих единиц бактерий на 1 грамм.

Среди 40 различных видов микроорганизмов, которые обитали на сосках, были обнаружены 4 штамма опаснейшего золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus*. При этом многие болезнетворные штаммы обладали устойчивостью к пенициллину и метициллину.

Авторы рекомендуют вообще отказаться от использования пустышек, но если такой возможности нет, то менять их не реже 1 раза в 2 недели, содержать соски в специальном растворе и всегда иметь несколько пустышек при себе во время прогулки или визита в поликлинику на тот случай, если соска упадет не землю.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

К ВОПРОСУ ОБ ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Л.Н. Боярская, Ю.В. Котлова, Л.В. Кравец, С.В. Потапенко
Запорожский государственный медицинский университет

Резюме. Изучалась вариабельность сердечного ритма с использованием суточного мониторирования по Холтеру у детей — пациентов отделения патологии новорожденных. Установлено, что вегетативный статус недоношенных детей характеризуется повышением симпатического тонуса на фоне снижения парасимпатической модуляции, а также смещением вегетативного равновесия в сторону преобладания симпатического звена.

Ключевые слова: вариабельность ритма, новорожденные, адаптация.

Введение

Неонатальный период относят к критическим периодам в жизни человека, так как он характеризуется значительным напряжением адаптационных механизмов [5]. При переходе организма на качественно новый уровень функционирования — без влияния материнских регуляторных систем — адаптация его к меняющимся внешнесредовым условиям зависит от взаимодействия собственной эндокринной и вегетативной нервной систем (ВНС) и особенно напряжена у детей, рожденных преждевременно.

Работы последних лет показывают, что истоки многих вегето-висцеральных синдромов и сердечно-сосудистых заболеваний у детей старшего возраста и взрослых лежат в антен- и перинатальном периодах, так как патология этих периодов нарушает формирование и функционирование вегетативных центров [2]. Широкое распространение вегетативных нарушений в популяции — до 80% (А.М. Вейн, 2003) — определяет актуальность исследования вегетативной сферы в раннем возрасте [1].

Адекватный ответ функциональных систем на внешние стимулы обеспечивается интегрированностью физиологических функций во времени — биологическими ритмами [6]. Учитывая данные, накопленные в хронобиологии и хрономедицине за последние несколько десятилетий, представляется важным изучение особенностей функционирования тех или иных систем у новорожденных детей с учетом формирования их биологических ритмов, особенно у недоношенных детей [6].

Вопросы, касающиеся постнатального функционального развития таких важных сфер, как ВНС у доношенных и недоношенных младенцев, далеки от окончательного понимания. Изучение их является актуальным для последующего улучшения диагностики и лечения новорожденных детей с перинатальной патологией, родившихся в разных сроках гестации.

У новорожденных детей, особенно недоношенных, высшие вегетативные центры развиты недостаточно, в том числе симпатическая система спинного мозга, пограничного симпатического ствола и парасимпатические ядра среднего мозга [8]. В связи с этим значительно возрастает роль гипоталамуса и лимбико-ретикулярной системы (паравентрикулярные и супраоптические ядра,

гипокамп и миндалевидное ядро), как наиболее адекватно функционирующих к моменту рождения центров парасимпатического звена.

Постнатальное преобразование жизненно важных систем у недоношенных детей по сравнению с доношенными имеет существенные отличия, причем не только в длительности процесса адаптации, но и в отношении механизмов этого процесса. Неблагоприятные условия внутриутробного развития, постнатальные повреждения, в том числе и перинатальное поражение центральной нервной системы, как правило, нарушают процессы становления механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы.

Функцию вегетативной нервной системы у новорожденного можно оценить по балансу влияний симпатических и парасимпатических структур вегетативной нервной системы [4].

До настоящего времени среди методов прогнозирования адаптационных возможностей организма в норме и при патологии наиболее адекватным для новорожденных являлась кардиоинтервалография (КИГ).

В последнее время с помощью холтеровского мониторирования получена возможность не только проследить изменения сердечной деятельности новорожденного в течение суток с помощью КИГ, но и оценить реакцию сердечного ритма на различные стрессовые факторы, дать оценку вегетативной организации суточного ритма [5].

Исследование вариабельности ритма сердца дает возможность: выделить и количественно оценить влияние на ритм сердца каждого из звеньев (центрального, вегетативного, гуморального, рефлекторного) и дать на этой основе оценку адаптационных резервов организма, дифференциально-диагностических критериев сердечно-сосудистой патологии, оценить прогноз заболевания, выработать рекомендации по подбору оптимальной терапии с последующим контролем над проводимым лечением [7].

Цель работы: изучить особенности вариабельности сердечного ритма (ВСР) у новорожденных, используя суточное мониторирование по Холтеру («ХАИ-медика» CardioSense, г. Харьков).

Данный материал представляет фрагмент исследования вегетативного статуса новорожденных и детей младшего возраста, особенностей развития и функциональных возможностей адаптационных механизмов, которые обес-

Таблица 1

Структура групп наблюдения

№ п/п	n	Гестационный возраст (неделя)	Скорректированный возраст (неделя)	Масса тела (г)	
				min	max
Группа 1	46	32–34	36–38 (в/у)	1200	2000
Группа 2	6	39–40	4 нед. жизни	3100	3600

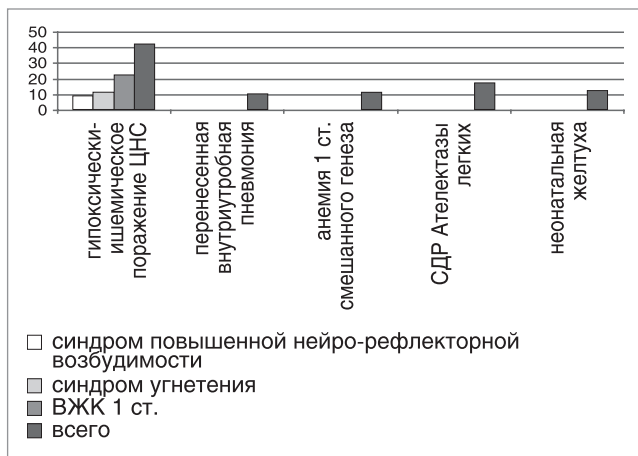


Рис.1. Структура заболеваний в группе наблюдения

печивает вегетативная нервная система, а также факторов, влияющих на формирование циркадности процессов адаптационных систем.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением за период с 2009 по 2011 гг. находилось 52 ребенка — пациента отделений патологии новорожденных Запорожской городской детской многопрофильной больницы №5 (зав. отделением ОПН 1 — Т.В. Сидорова, зав. отделением ОПН 2 — Т.И. Курочкина). Среди наблюдаемых новорожденных было 46 недоношенных детей, гестационный возраст которых при рождении соответствовал 31–34 неделям (группа наблюдения) и 6 доношенных детей (группа сравнения) (табл. 1).

Мониторирование проводилось на 4 неделе жизни детей.

Группа исключения — дети с врожденными пороками развития, асфиксией тяжелой степени, органическим поражением головного мозга, инфекционным процессом в остром периоде на момент исследования.

В структуре заболеваний группы наблюдения преобладало перинатальное поражение ЦНС (рис. 1).

Анализ variability сердечного ритма проводился при помощи временного (SDNN, RMSSD, pNN50), частотного (LF, HF и LF\HF) методов и метода вариационной пульсометрии (Mo, aMo, ΔX).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25–75%). При сравнении показателей использовали критерий Манна–Уитни (критерий U (Z,p)).

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении холтеровского мониторинга в группе наблюдения нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано.

Циркадный индекс в обеих группах наблюдения находился в пределах 0,98–1,1 (1,07–1,12 в пересчете с

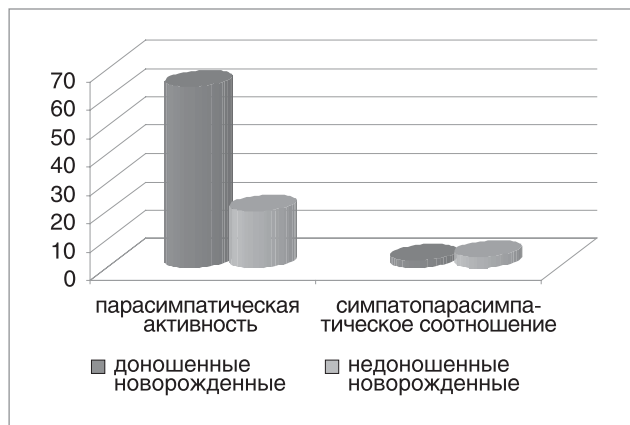


Рис.2. Сравнение показателей частотного анализа variability ритма

учетом периодов сна и бодрствования). Полученные нами данные согласуются с ранее проведенными исследованиями (М.В. Нароган, Москва, 2007; О.В. Суликовская, Киев, 2005; О.О. Куприяновна, Москва, 2002; Л.М. Макаров) [3,4,5].

Вместе с тем показатели variability сердечного ритма у недоношенных детей, статистически достоверно (p<0,05) отличались от таковых у доношенных.

По данным спектрального анализа: на фоне общего снижения напряжения вегетативной регуляции, в большей степени за счет снижения парасимпатической активности HF 10 мс² (8,0; 20,0), у преждевременно рожденных детей наблюдается увеличение вагосимпатического соотношения LF/HF 4,0 [3,2;4,8].

Тогда как у доношенных детей в меньшей степени было выражено снижение парасимпатической активности HF 56,0 мс² (48,0; 64,0), вагосимпатический индекс находился в пределах референтных значений для данного возраста LF/HF 2,6 (2,5; 2,7).

По данным временного анализа: на фоне общего снижения напряжения парасимпатической модуляции в группе недоношенных детей наблюдается снижение показателей динамического ряда кардиоинтервалов.

В группе доношенных детей вышеперечисленные изменения были менее выражены (табл. 2).

При помощи полученных показателей вариационной пульсометрии нами был рассчитан индекс напряжения и произведена оценка ритмограммы в баллах.

В группе недоношенных: 4,66 (4,66; 4,66) баллов, что соответствует выраженной симпатикотонии. В группе доношенных новорожденных — 4,0 (3,66; 4,33) балла, что соответствует умеренной симпатикотонии и имеет статистически значимые различия с показателями детей группы наблюдения (критерий U: Z=3,4, p=0,0007).

Нами прослежена дальнейшая динамика клинических проявлений вегетативных дисфункций и произведена оценка вегетативного статуса (при помощи КИГ) детей

Таблица 2

Сравнение показателей временного анализа

Показатель	Медиана, интерквартильный размах		Критерий U
	недоношенные	доношенные	
pNN50	0,1 [0,1; 0,3]	3,2 [1,4; 3,3]	Z=-2,7 P=0,006
SDNN	23,5 [20,0; 27,0]	36,0 [32,0; 47,0]	Z=-3,6 P=0,0003
rMSSD	9,0 [7,0; 9,0]	18,5 [16,0; 20,0]	Z=-3,4 P=0,0007

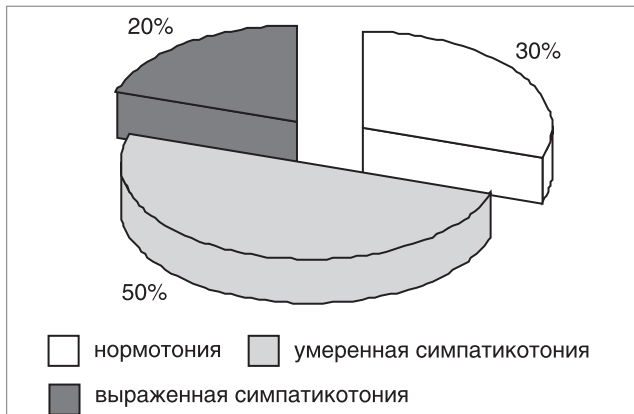


Рис. 3. Характеристика вегетативного статуса группы наблюдения по данным КИГ

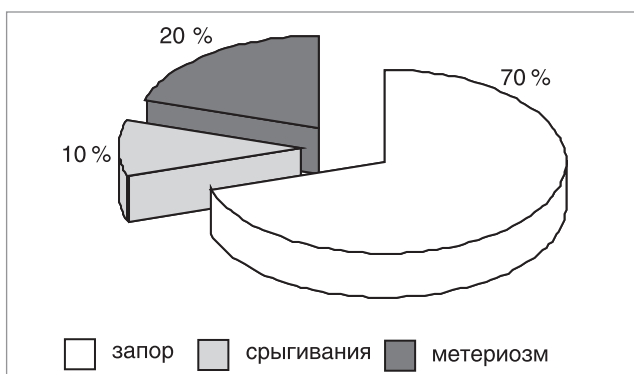


Рис. 4. Структура диспептических явлений в группе наблюдения

группы наблюдения в первые 6 месяцев жизни (скорректированный возраст 3–4 месяца) (рис. 3).

У 70% детей группы наблюдения сохраняются признаки повышения симпатического тонуса: у 50% умеренная симпатикотония, у 20% — выраженная симпатикотония.

Клинически диагностированы функциональные нарушения ЖКТ (запор, регургитация, метеоризм) у 99% детей как признаки сохраняющейся симпатикотонии.

Обнаруженные изменения вероятнее всего связаны, с одной стороны, с незрелостью адаптационных механизмов и механизмов вегетативной регуляции у преждевременно рожденных детей и носят устойчивый характер. С другой стороны, преждевременные роды могут явиться причиной повреждения центрального парасимпатического сегмента. Целесообразно проведение дальнейших исследований и наблюдения для решения вопроса о необходимости и степени коррекции таких состояний.

Выводы

1. Использование комбинации методов временного, частотного анализа и вариационной пульсометрии позволяет оценить направленность и характер симпатико-парасимпатического соотношения у новорожденных.

2. Вегетативный статус недоношенных детей характеризуется повышением симпатического тонуса на фоне снижения парасимпатической модуляции.

3. Установлено, что у недоношенных новорожденных смещение вагосимпатического соотношения в сторону преобладания симпатического звена более выражено по сравнению с доношенными.

4. Несмотря на изменения, в группе наблюдения сохраняется правильный циркадный профиль, что является прогностически благоприятным признаком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безкаравайный Б. А. Особенности сердечного ритма у недоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы / Б. А. Безкаравайный, Г. А. Соловьева // Неонатология. — 2010. — № 3 (24).
2. Гнусаев С. Ф. Диагностическое значение холтеровского мониторирования в выявлении нарушений сердечного ритма и вегетативной дисрегуляции у новорожденных детей, перенесших перинатальную гипоксию / С. Ф. Гнусаев, А. Н. Шибаев // Вестн. аритмол. — 2006. — № 43. — С. 48–52.
3. Куприянова О. О. Вариабельность сердечного ритма у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы / О. О. Куприянова, Т. А. Домарева // ВА. — 2002. — № 24. — 2 марта. — С. 35.
4. Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. — 2-е изд. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 340 с.
5. Нароган М. В. Особенности вегетативной регуляции и энергетического обмена у новорожденных детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / М. В. Нароган. — М., 2007.
6. Язык Г. В. Вегето-висцеральные нарушения у новорожденных детей с перинатальными поражениями / Г. В. Язык // Лечащий Врач. — 2002. — № 10. — С. 24. — (Педиатрия и неонатология).
7. Dindi? J., Monitoring of neurological parameters in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy // Med Pregl. — 2006. — Vol. 59 (11–12). — P. 531–8.
8. Holter monitoring in healthy children during first days of life / Makarov L. M., Komoliatova V. N., Zeval'd S. V. [et al.] // Kardiologija. — 2009. — Vol. 49 (10). — P. 27–30.

ДО ПИТАННЯ ПРО ОЦІНКУ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ НА ПІДСТАВІ ВИВЧЕННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Л.М. Боярська, Ю.В. Котлова, Л.В. Кравець, С.В. Потепенко

Резюме. Вивчалася варіабельність серцевого ритму з використанням добового моніторингу за Холтером у дітей — пацієнтів відділення патології новонароджених. Встановлено, що вегетативний статус народжених передчасно дітей характеризується підвищенням симпатичного тону на тлі зниження парасимпатичної модуляції, а також зміщенням вегетативної рівноваги в бік переважання симпатичної ланки.

Ключові слова: варіабельність ритму, новонароджені, адаптація.

TO THE PROBLEM ABOUT ESTIMATION OF FUNCTIONAL ABILITY OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN NEWBORNS ON THE BASIS OF HEART RATE STUDY

L.N. Boyarskaya, Yu.V. Kotlova, L.V. Kravets, S.V. Potapenko

Summary. The heart rate variability with the use of daily monitoring by Holter in children — patient of pathology of newborns department is studied. It is found that vegetative state of premature infants is characterized by increased sympathetic tone against decrease in parasympathetic modulation, and also by displacement in the vegetative balance to the way of predominance of sympathetic management.

Key words: heart rate variability, newborns, adaptation.

ВМІСТ ЕНДОТЕЛІНУ-1, ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ $\beta 1$ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ, ТА ЇХ РОЛЬ У ПРОЦЕСАХ РЕМОДУЛЮВАННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

О.С. Пашкова, Г.О. Леженко

Запорізький державний медичний університет

Резюме. У роботі наведено результати дослідження вмісту ендотеліну-1 та трансформуючого фактору росту $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) у сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз. Встановлено вірогідне підвищення даних показників у пацієнтів з муковісцидозом порівняно із практично здоровими дітьми. Виявлено тісний взаємозв'язок між вмістом у сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз, ендотеліну-1 і ТФР- $\beta 1$ та розвитком кардіогемодинамічних розладів та ремоделюванням міокарда лівого шлуночка.

Ключові слова: ендотелін-1, трансформуючий фактор росту $\beta 1$, ремоделювання міокарда лівого шлуночка, муковісцидоз, діти

Вступ

У дітей, хворих на муковісцидоз, велике значення має своєчасне виявлення серцево-судинної патології, легеневої гіпертензії на початкових стадіях, що має провідне значення у профілактиці розвитку міокардіодистрофії, хронічного легеневого серця, а також серцевої недостатності. Формування серцево-судинних розладів тісно асоціюється з ремоделюванням міокарда лівого шлуночка та розвитком ендотеліальної дисфункції. Важлива роль в регуляції цих процесів належить активації ряду нейрогуморальних систем, у тому числі ендотелінової [1]. Ендотеліни — це група біологічно активних пептидів широкого спектра дії, що є одним з найважливіших регуляторів функціонального стану ендотелію. З одного боку, ендотеліни морфологічно пов'язані з кров'ю, а з іншого — з м'язовою стінкою судин. Їх вазоконстрикторні ефекти супроводжуються змінами системної та регіональної гемодинаміки. Найбільш відомий з ендотелінів — ендотелін-1 — на даний час розглядають як маркер функції ендотелію при серцево-судинній патології та предиктор тяжкого перебігу ішемічної хвороби серця, порушень серцевого ритму, легеневої та системної гіпертензії, атеросклеротичних та специфічних уражень судин [2]. Результати багатьох досліджень свідчать про тісний позитивний зв'язок між ступенем дисфункції міокарда лівого шлуночка та активністю ендотеліну-1 [6,12,13].

Останніми роками також активно вивчається роль імунних механізмів у розвитку структурно-функціональних змін серця та судин [5]. Одним із патогенетичних факторів, що призводить до активації процесів фіброзування та гіпертрофії міокарда, є трансформуючий фактор росту $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) [10]. З активацією ТФР- $\beta 1$ пов'язують фенотипову неоднорідність міофібробластів, а значить, і можливість утворення ними сполучної тканини, тому що ці клітини здатні синтезувати глікопротеїди та всі типи колагену [11]. З дією цього ростового фактору пов'язують розвиток інтерстиціального фіброзу, а також зниження еластичних властивостей міокарда та судин [12].

Ендотелін-1 та ТФР- $\beta 1$ безпосередньо потенціюють процеси росту та диференціювання тканин. Існують докази участі цих пептидів у процесах оксидантного стресу та апоптозу. Оцінка вмісту даних ростових факторів може використовуватися з метою визначення груп високого ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень [3]. У зв'язку з цим вивчення взаємозв'язку рівня ендотеліну-1 та трансформуючого фактору росту $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) з процесами ремоделювання міокарда лівого шлуночка у дітей,

хворих на муковісцидоз, може мати велике практичне значення для визначення механізмів прогресування захворювання, визначення груп ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та оптимізації терапії таких пацієнтів.

Мета дослідження: вивчити рівні ендотеліну-1 та трансформуючого фактору росту $\beta 1$ у сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз, та визначити їх значення у процесах ремоделювання міокарда лівого шлуночка.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 56 дітей, хворих на муковісцидоз з панкреатичною недостатністю, у віці від 3 до 15 років (середній вік склав $9,8 \pm 0,5$ року). Тяжкість стану хворих на муковісцидоз оцінювали за шкалою Швахмана [14]. Контрольну групу склали 42 здорові дітини, репрезентативні за віком та статтю.

Ультразвукове дослідження серця проводили в положенні лежачі на спині та лівому боці при спокійному диханні із парастернального, апікального та субкостального акустичних доступів з використанням еходопплерокардіографа «Medison. 8000» з фазованим датчиком 2–5 ф АС (США). Морфометричні показники серця та систолічна функція оцінювалися за допомогою наступних показників: кінцеводіастолічний (КДР) та кінцевосистолічний розміри (КСР) лівого шлуночка, кінцеводіастолічний (КДО) та кінцевосистолічний (КСО), товщина міокарда задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП), об'єм лівого шлуночка, ударний об'єм (УО), фракція викиду (ФВ) та їх відповідні індекси в перерахунку на площу поверхні тіла. Площу поверхні тіла розраховували за формулою Мостеллера: $BSA = \text{sq}r((W \cdot H) / 3600)$, де W — маса дитини в кг, H — зріст дитини в метрах. Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) визначали в грамах (г) за формулою: $0,80 \times [1,04(TMШП + TЗСЛШ + KДРЛШ)^3] - \{KДРЛШ\}^3 - 0,6$ згідно з The Fourt Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents [16]. З метою вивчення процесів ремоделювання міокарда розраховували індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), за відношенням $ММЛШ / \text{зріст}$ в метрах^{2,7} [16]. 99 перцентиль для ІММЛШ у педіатричних пацієнтів для дівчаток становить $44,38 \text{ г/м}^{2,7}$, для хлопців — $47,58 \text{ г/м}^{2,7}$, 95 перцентиль — $36,88 \text{ г/м}^{2,7}$, для хлопчиків — $39,36 \text{ г/м}^{2,7}$, 90 перцентиль — відповідно $34,11 \text{ г/м}^{2,7}$ та $36,69 \text{ г/м}^{2,7}$ [9]. Визначався також показник ремоделювання — відносна товщина стінок лівого шлуночка (ВТС). $ВТС = ТМШП + ТЗСЛШ / КДР$.

Таблиця

Показники Ехо-доплерографічного дослідження міокарда лівого шлуночка у дітей, хворих на муковісцидоз

Показник	Хворі на муковісцидоз (n=56)	Контрольна група (n=42)
ІКДР, см/м ²	2,21±0,22*	1,62±0,15
ІКДО, мл/м ²	42,58±3,8*	32,85±1,59
ІКСР, см/м ²	1,40±0,14*	1,0±0,09
ІКСО, мл/м ²	12,21±1,06*	8,71±0,54
КДО/КДР, у. о.	20,2±0,6	21,35±0,7
КСО/КСР, у. о.	9,3±0,3	9,5±0,3
УО, мл	59,2±3,0	64,2±3,6
УІ, мл/м ²	28,3±1,8	24,1±1,3
ФВ, %	69,0±0,8	69,9±0,9
ІММЛШ, г/м ^{2,7}	43,0±3,1*	30,7±1,4
ВТС, %	37,8±0,8*	34,2±0,9

Примітка: * – p<0,05 достовірність різниці порівняно з аналогічними показниками контрольної групи.

Лівощлуночкова геометрія класифікована як концентрична, концентричне ремоделювання, ексцентрична та нормальна. Геометрія визначалась за співвідношенням ІММ та відносної товщини стінок (ВТС), яка в нормі менша 0,41 [9]: ВТС 0,41 відповідає 95 перцентилі здорових дітей та підлітків. При цьому: нормальна геометрія лівого шлуночка визначалась при значеннях ІММЛШ і ВТС менше 95 перцентилі; концентричне ремоделювання: ІММЛШ<95 перцентилі, ВТС>0,41; концентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка: ІММЛШ>95 перцентилі, ВТС>0,41; ексцентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка: ІММЛШ>95 перцентилі, ВТС<0,41.

Вміст ендотеліну-1 визначався методом ІФА за допомогою тест-наборів (фірма Peninsula Laboratories, Inc, США). Рівень трансформуючого фактору росту бета (ТФР-β1) у сироватці крові було визначено методом ІФА з використанням комерційного набору TGF-β1 Elisa (DRG).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз параметрів центральної гемодинаміки виявив деякі її особливості у дітей, хворих на муковісцидоз.

Як видно з таблиці, у дітей, хворих на муковісцидоз, спостерігалися ехоморфологічні зміни міокарда лівого шлуночка, що виражалося у збільшенні як його об'ємів (ІКДО та ІКСО), так і розмірів (ІКДР та ІКСР), порівняно з контрольною групою (p<0,05). Також параметри ехоморфології серця в даній групі пацієнтів характеризувалися збільшенням ВТС порівняно з контрольною групою (p<0,05). Зазначені зміни з боку лівого шлуночка у дітей, хворих на муковісцидоз, призводили до збільшення індексу маси міокарда. Тобто у пацієнтів з муковісцидозом визначався помірний паралельний розвиток дилатації порожнини лівого шлуночка і потовщення міокарда його стінок.

За даними літератури, збільшення показників ІММЛШ та товщини стінок лівого шлуночка можна розглядати як прояв його ремоделювання. Відомо, що в багатьох випадках ремоделювання лівого шлуночка передують клінічним проявам серцевої недостатності, обтяжуючи систолічну і діастолічну дисфункцію шлуночків [8]. Проведене ехо-доплерокардіографічне дослідження показало, що у всіх дітей контрольної групи визначалась нормальна геометрія лівого шлуночка, тоді як у групі хворих на муковісцидоз тільки 15 (26,8%) пацієнтів мали нормальний відповідний показник, у 10 (17,8%) пацієнтів морфометричні параметри міокарда лівого шлуночка відповідали критеріям концентричного ремоделювання міокарда лівого шлуночка, у 15 (26,8%) пацієнтів відзначено ексцентричну гіпертрофію, у 16 (28,6%) – концентричну гіпертрофію міокарда лівого шлуночка. Наявність усіх варіантів геометрії лівого шлуночка у дітей, хворих на муковісцидоз, може свідчити, що ремоделювання міокар-

да лівого шлуночка відбувалося як за рахунок гіпертрофії міокарда, так і за рахунок фіброзного перетворення м'язових волокон і збільшення об'єму лівого шлуночка.

Слід зазначити, що в групі пацієнтів, хворих на муковісцидоз, спостерігалися зміни міокардальної кровотоку, що виражались у помірній регургітації при середній швидкості близько 2,32±0,04 см/с проти 1,78±0,05 см/с у групі контролю (p<0,05). Це свідчило про підвищення тиску в системі легеневої артерії, що в середньому у групі склало 32,2±1,5 мм рт. ст. (норма – 17,4±0,6 мм рт. ст., p<0,05).

На сьогодні в розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка й легеневої гіпертензії, що вважаються предикторами несприятливих серцево-судинних подій, центральна роль відводиться дисфункції ендотелію [7]. Результати дослідження вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові показали достовірно більшу його концентрацію у дітей, хворих на муковісцидоз, порівняно з показниками контрольної групи. Так, якщо в контрольній групі рівень ендотеліну-1 склав 0,36±0,09 нг/мл, то у пацієнтів, хворих на муковісцидоз, його вміст дорівнював 1,42±0,27 нг/мл (p<0,05).

Також було виявлено більш високий вміст ТФР-β1 у сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз (879,6±149,2 пмоль/л), порівняно з його значеннями в контрольній групі (509,6±28,2 пмоль/л, p<0,05). При порівнянні концентрації ТФР-β1 у хворих на муковісцидоз з різною тяжкістю перебігу встановлено, що найбільші його значення притаманні хворим з тяжким перебігом муковісцидозу. Коефіцієнт кореляції між вмістом ТФР-β1 та бальною оцінкою стану хворих на муковісцидоз за Швахманом склав r=-0,68. Також у хворих на муковісцидоз встановлена пряма кореляційна залежність між рівнем у сироватці крові ТФР-β1 та ендотеліну-1 (r=+0,66), що опосередковано підтверджує дані про здатність ТФР-β1 стимулювати експресію ендотеліну-1 [4,17].

Результати проведеного дослідження свідчили про наявність тісного взаємозв'язку процесів ремоделювання міокарда лівого шлуночка у дітей, хворих на муковісцидоз, з вмістом ендотеліну-1 та ТФР-β1 у сироватці крові. Кореляційний аналіз залежності між рівнем ендотеліну-1 та ехо-доплерографічними параметрами міокарда лівого шлуночка виявив позитивний зв'язок з ІКДР (r=+0,38) та ІКСР (r=+0,40). Крім того, високі концентрації ендотеліну-1 супроводжувалися зниженням ударного об'єму (r=-0,38) та збільшенням градієнту тиску на легеневій артерії (r=+0,45) та ІММЛШ (r=+0,44). Тобто рівень даного пептиду у сироватці крові підвищувався відповідно до наростання проявів систолічної дисфункції та ремоделювання міокарда лівого шлуночка.

Також в групі пацієнтів з муковісцидозом було встановлено позитивний зв'язок між вмістом ТФР-β1 та ІММЛШ (r=+0,46). При цьому збільшення маси міокарда

лівого шлуночка відбувалося, вперш за все, за рахунок гіпертрофії його стінок, про що свідчить отримана пряма кореляційна залежність між рівнем ТФР- β 1 та відносною товщиною стінки міокарда лівого шлуночка ($r=+0,34$) та зворотна — з ІКДО ($r=-0,34$) і ІКСО ($r=-0,45$). Слід зазначити, що високі значення ТФР- β 1 реєструвалися при підвищенні тиску в легеневій артерії ($r=+0,58$).

Таким чином, проведені дослідження дозволило встановити тісний взаємозв'язок між вмістом у сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз, ендотеліну-1 і ТФР- β 1 з розвитком кардіогемодинамічних розладів та ремоделюванням міокарда лівого шлуночка.

Висновки

1. Для дітей, хворих на муковісцидоз, характерно ремоделювання міокарда лівого шлуночка, переважно за рахунок ексцентричної та концентричної гіпертрофії.

2. Підвищення концентрації ендотеліну-1 та ТФР- β 1 у дітей, хворих на муковісцидоз, відображає ступінь дисфункції міокарда лівого шлуночка та призводить до структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка.

3. Визначення рівня ТФР- β 1 в сироватці крові у дітей, хворих на муковісцидоз, може бути використано як маркер формування легеневої гіпертензії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Визир В. А. Взаимосвязь процессов ремоделирования миокарда и нейрогуморальной активации у больных сердечной недостаточностью / В. А. Визир, А. Е. Березин // Клини. медицина. — 2001. — № 9. — С. 21—27.
2. Карпов Ю. А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы / Ю. А. Карпов // Сердечная недостаточность. — 2005. — № 3. — С. 22—24.
3. Ликов В. Ф. Взаимосвязь содержания эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β 1 с процессами ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с истинной полицитемией / В. Ф. Ликов, М. А. Степченко // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2007. — № 1. — С. 42—44.
4. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции / Г. А. Романовская, Е. В. Акатова, Г. Н. Гороховская [и др.] // Фарматека. — 2005. — № 9. — С. 31—37.
5. Шляхто Е. В. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни (обзор) / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, О. И. Моисеева // Тер. арх. — 2004. — № 6. — С. 51—58.
6. Barsukov A. E. The endothelium dysfunction: principles of diagnosis and clinical significance in obliterating atherosclerosis of the peripheral arteries / A. E. Barsukov, N. A. Makhnov // Vestn. Khir. Im I I Grek. — 2005. — Vol. 164. — P. 102—104.
7. Budhiraja R. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension / R. Budhiraja, R. M. Tuder, P. M. Hassoun // Circulation. — 2004. — Vol. 109 (2). — P. 159—165.
8. deSimone G. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight / G. deSimone, S. R. Daniels, Devereux R. B. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 20. — P. 1251—1260.
9. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease / S. R. Daniels, T. R. Kimball, J. A. Morrison [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 76. — P. 699—701.
10. Laviades C. Transforming growth factor beta in hypertensives with cardiorenal damage / C. Laviades, N. Varo, J. Diez // Hypertension. — 2000. — Vol. 36 (4). — P. 517—522.
11. Leask A. TGFbeta, cardiac fibroblasts, and the fibrotic response / A. Leask // Cardiovasc. Res. — 2007. — Vol. 74 (2). — P. 207—212.
12. Munter K The role of endothelin receptor antagonists in cardiovascular pharmacotherapy / K. Munter, M. Kirchengast // Expert. Opin. Emerg. Drugs. — 2001. — Vol. 6. — P. 3—11.
13. Rothermund L. Cardiac endothelin system impairs left ventricular function in rennin-dependent hypertension via sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake / L. Rothermund, Y. M. Pinto, B. Hoher [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 1582—1588.
14. Shwachman H. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five-to fourteen-year period / H. Shwachman, L. Kulczycki. // Am. J. Dis. Child. — 1958. — Vol. 96. — P. 6—15.
15. TGF-beta1 mediates the hyper-trophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II / Jel. J. Schultz, S. A. Witt, B. J. Glascock [et al.] // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 109. — P. 787—796.
16. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents // Pediatrics. — 2004. — Vol. 114 (2). — P. 555—576.
17. Weber K. T. Cardioreparation in hypertensive heart disease / K. T. Weber // Hypertension. — 2001. — Vol. 38. — P. 588—591.

СОДЕРЖАНИЕ ЭНДОТЕЛИНА-1, ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА β 1 У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ И ИХ РОЛЬ В ПРОЦЕССАХ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Е.Е. Пашкова, Г.А. Леженко

Резюме. В работе представлены результаты исследования содержания эндотелина-1 и трансформирующего фактора роста β 1 (ТФР- β 1) в сыворотке крови детей, больных муковисцидозом. Установлено достоверное повышение данных показателей у пациентов с муковисцидозом по сравнению с практически здоровыми детьми. Обнаружена тесная взаимосвязь между содержанием в сыворотке крови детей, больных муковисцидозом, эндотелина-1 и ТФР- β 1 и развитием кардиогемодинамических расстройств и ремоделированием миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: эндотелин-1, трансформирующий фактор роста β 1, ремоделирование миокарда левого желудочка, муковисцидоз, дети.

CONTENTS ENDOTHELIN-1, TRANSFORMING GROWTH FACTOR β 1 IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS AND THEIR ROLE IN THE REMODELING OF LEFT VENTRICULAR

O.E. Pashkova, G.A. Lezhenko

Summary. This paper present results of research content of endothelin-1 and transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) in blood serum of children with cystic fibrosis. Established a significant increase this rates in patients with cystic fibrosis in contrast to healthy children. Identified a strong correlation between the content in the blood serum of children with cystic fibrosis, endothelin-1 and TGF- β 1 and development cardiohemodynamic disorders and remodeling of the left ventricular myocardium.

Key words: endothelin-1, transforming growth factor β 1, remodeling of left ventricular, cystic fibrosis, children.

МАЛА ХОРЕЯ У ДІТЕЙ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

О.Р. Боярчук

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме. Проведено аналіз перебігу малої хорей у 41 пацієнта з гострою ревматичною лихоманкою віком від 4 до 16 років. Показано низьку активність показників запального процесу на тлі симптомів хронічної інтоксикації у дітей з ізольованою ревматичною хореею. Вказано на необхідність просвітницької роботи серед батьків дітей з ізольованими формами ревматичної хорей для збільшення їх прихильності до тривалої антибактеріальної терапії.

Ключові слова: гостра ревматична лихоманка, ревматична хорей, діти.

Вступ

Симптоми малої хорей були описані ще 320 років тому Томасом Сиденгамом, однак патогенетичні аспекти та принципи лікування досі остаточно не зрозумілі [19].

Мала хорей зустрічається нечасто — від 6% до 30%, в середньому у 12,9% пацієнтів з гострою ревматичною лихоманкою (ГРЛ) [1,16,18]. Частіше хворіють дівчатка віком від 6 до 15 років [2,6,16]. Клінічні прояви пов'язані із запальними процесами базальних гангліїв та каудальних ядер центральної нервової системи. Дослідження показали наявність антитіл до нейронів базальних гангліїв у пацієнтів з хореею Сиденгама [5]. Знайдено компоненти мембрани клітин стрептокока, антитіла до яких перехресно реагують з гангліозидами клітинної мембрани нейронів базальних гангліїв [11]. Проте не тільки запальний процес та пошкодження нейронів зумовлюють характерну клінічну симптоматику. Гангліозиди беруть участь в передачі нервових імпульсів, тому при їх втягненні в патологічний процес відбувається порушення нейронних шляхів, що також пояснює незвичні рухи при хорей.

Літературні дані вказують на труднощі, які виникають в диференційній діагностиці малої хорей з іншими неврологічними захворюваннями, які перебігають з гіперкінезами [1,3]. Окрім того, латентний період між проявами стрептококового фарингіту та клінічними проявами ревматичної хорей коливається від 2 до 4 місяців, а інколи і біля року [6], що також утруднює діагностику ГРЛ. Класичними проявами малої хорей є гіперкінези, які посилюються при хвилюванні та зникають під час сну; м'язова гіпотонія; розлади статичної та координаційної судинної дистонії та психоемоційні порушення: нестійкість настрою, дратівливість, плаксивість [1,2]. Особливі труднощі виникають у діагностиці малої хорей, коли вона перебігає ізольовано, без інших великих ознак ГРЛ.

Не менш складним питанням залишається проблема лікування малої хорей. Описані випадки спонтанного розрешення симптомів хвороби [6], проте частіше вони можуть тривати кілька місяців, іноді років. У лікуванні малої хорей можна виділити три етапи. Перший етап становить базова терапія, що включає антибактеріальні середники та ліжковий режим. Другий етап становить симптоматична терапія. Третій етап включає допоміжні, підтримуючі (соціальні) аспекти лікування хворих. При легких проявах хорей рекомендують лише лікувально-охоронний режим і уникнення фізичних та емоційних стресів [6]. При виражених гіперкінезах приєднують протисудомні препарати, зокрема фенобарбітал [2]. Деякі автори вказують на можливість застосування карбамазепіну, вальпроату [6]. Антиконвульсанти можна поєднувати з препаратами бромі, вітамінами групи В [2,4]. Експерти ВООЗ не рекомендують нестероїдні протизапальні засоби для лікування хорей [20]. Позитивний

вплив гормонів на перебіг малої хорей показано в дослідженнях останніх років [12,15]. Враховуючи запальні зміни мозкових структур при малій хорей, призначення глюкокортикоїдів має логічне підтвердження [16]. Хоча прогрес дегенеративних змін, який спостерігається при рецидивній хорей, не надає переваг преднізолону в даній групі пацієнтів.

Метою нашої роботи було виявити особливості перебігу малої хорей у дітей з ГРЛ для покращення її діагностики, надання своєчасного лікування та проведення адекватної вторинної профілактики.

Матеріал і методи дослідження

Проведено аналіз перебігу малої хорей у 41 пацієнта з ГРЛ, які знаходилися та стаціонарному лікуванні за останні 20 років. Вік дітей становив від 4 до 16 років. Для виявлення особливостей перебігу хвороби всіх дітей було поділено на дві групи. В першу групу ввійшло 20 дітей, в яких мала хорей зустрічалася ізольовано. У другій групі (21 дитина) мала хорей мала місце поряд з іншими великими критеріями ГРЛ: кардитом, артритом чи ревматичними вузликами. У 15 (71,4%) дітей зустрічалася мала хорей та ревматичний кардит, у 3 (14,3%) хворих мала хорей поєднувалася з поліартритом та у 3 (14,3%) дітей спостерігалось 3 великі критерії ГРЛ. Ревматичні вузлики виявляли лише в одній дитині у поєднанні з кардитом. Обидві групи були репрезентативні за віком та статтю.

Діагностику ГРЛ проводили на основі критеріїв Киселя—Джонса, з 2005 р. використовували клінічну класифікацію ГРЛ Асоціації ревматологів України [4]. Крім загальноприйнятих методів обстеження, всім дітям було проведено визначення гострофазових показників запалення, електрокардіографію, ехокардіографію, електроенцефалографію (ЕЕГ).

Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи програми «Microsoft Excel» та «Statistica-6,0». Вірогідність середніх величин визначали за допомогою критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Перші прояви захворювання спостерігалися у дітей у віці від 4 до 13 років (рис. 1). Найчастіше малу хореею виявляли у віці 9–12 років (у 56,1%). Пік захворюваності при-

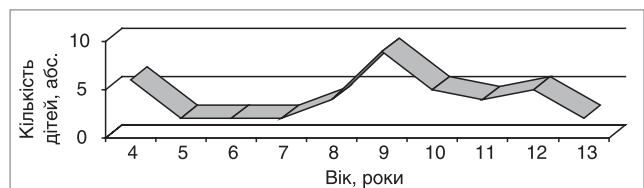


Рис. 1. Розподіл дітей з малою хореею за віком (на момент перших проявів)

Таблиця 1

Клінічні прояви малої хорей у дітей з ГРЛ

Ознака	I група (ізольована хорей)		II група (мала хорей + інші критерії ГРЛ)	
	абс.	%	абс.	%
Гіперкінези:	20	100,0	21	100,0
- покліпування	7	35,0	8	38,1
- підморгування	4	20,0	4	19,1
- шморгання носом	2	10,0	2	9,5
- посмикування м'язів плечового поясу	10	50,0	5	23,8
- посмикування мимічних м'язів обличчя	7	35,0	3	14,3
- відкривання рота і висовування язика	2	10,0	1	4,8
- витягування губ	-	-	1	4,8
- закидання голови	1	5,0	-	-
- тремтіння рук	1	5,0	1	4,8
М'язова гіпотонія	16	80,0	18	85,7
Розлади статки та координації:	12	60,0	12	57,1
- порушення ходи	2	10,0	4	19,0
- нестійкість в позі Ромберга	12	60,0	9	42,3
Судинна дистонія	7	35,0	8	38,1
Психоемоційні порушення	8	40,0	11	52,4

Таблиця 2

Порівняльна характеристика лабораторних показників у дітей з ГРЛ з проявами малої хорей (M±m)

Показник	I група (n=20)	II група (n=21)	p
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,69±0,26	6,99±0,49	<0,05
Паличкоядерні нейтрофіли, %	3,20±0,34	6,89±1,16	<0,01
Сегментоядерні нейтрофіли, %	48,10±1,84	47,63±3,44	>0,05
Лімфоцити, %	43,10±1,62	37,00±2,36	<0,05
ШОЕ, мм/год	5,70±1,08	7,00±1,56	>0,05
Серомукоїд, од.	0,22±0,03	0,27±0,04	>0,05
Сіалові кислоти, ОД	153,43±7,94	181,06±10,26	<0,05
АСЛ-О, ОД	203,84±15,28	240,71±27,85	>0,05
Підвищений СРБ, %	10,00±6,71	52,4±10,90	<0,01

падає на 9 років (22,0% дітей), з подальшим поступовим зниженням.

Половина дітей першої групи тривало лікувалися у невролога (від 6 місяців до 3-х років) з діагнозом неврозоподібний тік. Частина дітей не зверталася за допомогою, оскільки гіперкінези не були виразними. Лише за відсутності ефекту від лікування чи наростанні симптоматики діти були скеровані на стаціонарне лікування. Попередні інфекції, ймовірно стрептококової етіології, вдалося виявити у 13 (31,7%) дітей. Частіше спостерігався гострий фарингіт, рідше ангіна, в одному випадку скарлатина, які передували появі гіперкінезів за 3–4 тижні, в поодиноких випадках за 2 місяці. Клінічна симптоматика найчастіше проявлялася гіперкінезами у вигляді покліпування чи підморгування (у 23–56,1% дітей) та посмикування м'язів плечового поясу (у 15–36,6% дітей). Рідше зустрічалось шморгання носом, посмикування мимічних м'язів обличчя, спонтанне відкривання рота і висовування язика, витягування губ, закидання голови, тремтіння рук. У 3 випадках мали місце виразні гіперкінези за типом «рухової бурі». Насильницькі рухи посилювалися при хвилюванні, у громадських місцях, на уроках в школі, виступах в дитячому садку. У 5 (12,3%) дітей спостерігалось порушення мови у вигляді гугнявості, невиразності, скандованості. М'язову гіпотонію різного ступеня виявляли у 34 (82,9%) дітей. Симптом «м'явих плечей» спостерігали в поодиноких випадках, при виразних проявах хорей. Розлади статки та координації характеризувалися порушенням ходи, неможливістю їсти, нестійкістю в позі Ромберга, неспроможністю чіткого виконання пальце-носової та п'ятково-колінної проб. Прояви судинної дистонії спостерігалися у 15 (36,6%) пацієнтів. Вони проявлялися болем голови, в окремих випадках мігреноподібного характеру, запамороченням, частіше зниженим артеріальним тиском. Психо-

емоційні порушення у вигляді емоційної лабільності, дратівливості, підвищеної збудливості, плаксивості, порушення сну виявляли у 19 (46,3%) дітей. Суттєвої різниці у симптоматиці проявів малої хорей між обома групами не відмічалось (табл. 1). Лише у дітей з ізолюваною хореею у понад двічі переважали насильницькі рухи мимічних м'язів та м'язів плечового поясу.

Серед інших клінічних проявів спостерігали болі в ділянці серця, болі в суглобах. Дані симптоми переважали у другій групі хворих та відповідали топіці уражених органів. Підвищення температури до субфебрильних цифр спостерігали лише в одного пацієнта першої групи, тоді як у більшості дітей другої групи (61,9%) спостерігалася фебрильна температура. Водночас скарги на загальну слабкість, швидку стомлюваність відмічали більшість дітей обох груп.

Аналіз лабораторних показників показав переважання окремих показників активності запального процесу у крові дітей другої групи (табл. 2). У дітей з ізолюваною малою хореею спостерігалися вірогідно нижчі показники кількості лейкоцитів ($p < 0,05$) та паличкоядерних нейтрофілів ($p < 0,01$). Водночас компенсаторно підвищувалась кількість лімфоцитів ($p < 0,05$). Серед гострофазових показників у дітей першої групи були достовірно нижчими показники сіалових кислот. Зростання С-реактивного протеїну відмічено у 10,0% дітей з ізолюваною хореею та у більшій частині дітей (52,4%) другої групи, ($p < 0,01$).

Таким чином, у дітей з ізолюваною хореею активність запального процесу нижча, ніж у дітей з ГРЛ та іншими критеріями хвороби, що утруднює діагностику захворювання. Водночас при низьких показниках активності запалення спостерігали прояви інтоксикаційного синдрому у вигляді загальної слабості, швидкої втомлюваності у більшості пацієнтів.

На ЕЕГ найчастіше спостерігалися ознаки подразнення нейронів мозку (у 34,1%), в тому числі і підкоркових відділів, ознаки судомної готовності (у 24,4%), високий поріг збудливості нейронів (у 14,6%). Рідше мали місце дифузні зміни біопотенціалів головного мозку без чітко локалізованого вогнища, дисфункція в діенцефально-стовбурових структурах, дезорганізація ЕЕГ. Симптоматика однаково часто спостерігалася в обох групах.

Літературні дані вказують на можливість використання магнітно-резонансної томографії мозку (МРТ) для встановлення причин рухових, поведінкових та мовних порушень [16]. Ранні повідомлення МРТ-дослідження мозку у дітей з гострою хореєю Сиденгама показали підвищення інтенсивності сигналу в каудальних ядрах, компонентах базальних гангліїв, які поєднувалися з набряком та зміщенням речовини мозку [17]. Ці зміни відповідали патологічним знахідкам запалення судин мозку, оклюзії чи некрозу на ранніх стадіях захворювання та дегенеративним змінам при рецидивній хореї, які були описані раніше. Подальші дослідження підтвердили порушення в каудальних ядрах, інколи з розвитком кістозних змін [8], та показали ураження підкоркової білої речовини, що може бути причиною поведінкових розладів та порушення мови [7].

В останні роки описаний PANDAS — синдром (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders associated with group A Streptococcal infection), при якому також спостерігаються хорейні гіперкінези, пов'язані зі стрептококовою інфекцією [9,13]. Для захворювання характерний гострий початок та швидкий регрес неврологічної симптоматики під впливом антибактеріальної терапії [1,10]. Залишається остаточно не вирішеним питання належності даного синдрому до ГРЛ чи виокремлення його в окрему нозологічну форму [1]. Своєрідність психіатричних аспектів (нав'язливість думок, рухів) та повне відновлення при застосуванні антибіотиків схиляють на користь окремого захворювання.

Часто у педіатрів, кардіоревматологів та неврологів виникають труднощі при диференційній діагностиці малої хореї з транзиторними тиками інфекційно-токсичного генезу. Тики, на відміну від гіперкінезів, характеризуються гармонійністю та скоординованістю, яка характерна для довільних рухів [3]. Вони менше порушують рухову поведінку та соціальну адаптацію. Для транзиторних тиків характерна поетапна міграція рухів по різних групах м'язів. Проте дебют та найчастіша локалізація, зазвичай, спостерігаються в м'язах обличчя. Для тиків не будуть характерними порушення статички та координація, гіпотонія м'язів та пов'язані з ними специфічні симптоми малої хореї.

Лікування малої хореї у дітей полягало в призначенні базової терапії (лікувально-охоронний режим, антибактеріальні середники) для всіх пацієнтів обох груп. Більшість хворих (29–70,7%) отримували пеніцилін внутрішньом'язово, решта — макроліди, частіше пацієнти першої групи. Специфічне лікування найчастіше полягало у прийомі ноотропів з транквілізуючими властивостями (фенібуту), рідше — транквілізаторів з протисудомним ефектом (гідазепаму). З допоміжних заспокійливих середників найчастіше призначали магне В6, препарати гліцину, персен, вітаміни групи В. Рідше діти отримували новопасит, бром-валеріанову мікстуру, екстракт валеріани, кальцію гопантенат. Нестероїдні протизапальні засоби отримували всі діти другої групи та 15 (75,0%) пацієнтів першої групи. Метаботропні препарати (кардонат, АТФ-лонг, рибоксин) отримували більш частина дітей обох груп. Преднізолон був використаний при виразних гіперкінезах у 2-х дітей першої групи та у 3-х дітей другої групи.

Проте у 2-й групі гормонотерапія була зумовлена тяжкістю кардиту.

Останніми роками проведено подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з використання преднізолону в лікуванні малої хореї [12]. Показано легший перебіг хвороби та швидший регрес клінічної симптоматики при призначенні преднізолону в дозі 2 мг/кг протягом 4-х тижнів з подальшою поступовою відміною. Суттєва різниця визначалася вже після першого тижня лікування та утримувалася до кінця дослідження. При використанні преднізолону ремісії вдалося досягти через 54,3 дня, тоді як у другій групі — через 119,9 дня ($p < 0,001$). Рецидиви спостерігалися у 13,6% дітей першої групи та у 26,7% хворих другої групи, що не мало достовірного значення.

Позитивна динаміка, яка проявлялася, насамперед, у зменшенні гіперкінезів, спостерігалася через $10,17 \pm 1,87$ дня у дітей першої групи та через $8,72 \pm 0,90$ дня у дітей другої групи, $p > 0,05$. Через 3 тижні від початку лікування відсутність гіперкінезів спостерігалася у 30,0% дітей першої групи та у 52,4% хворих другої групи, $p > 0,05$. У двох дітей першої групи, які отримували преднізолон, зменшення клінічних проявів хореї було на 7-й та 10-й день, в однієї дитини на 12-й день гіперкінези були відсутні, друга дитина була виписана на вимогу батьків на 12-й день з покращанням стану, рідкими гіперкінезами.

Вторинна профілактика ревматизму проводилася в обох групах, однак у 80% дітей першої та у 47,6% хворих другої групи проведення безперервної біцилінопрофілактики не відповідало Протоколу діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей [4]. Короткотривалий (1–3 роки) курс цілорічної антибактеріальної терапії спостерігали у 25,0%, нерегулярність введення біциліну — у 40,0%, відсутність введення — у 15% хворих першої групи. Основною причиною цих порушень була низька прихильність пацієнта до терапії. Відсутність вторинної профілактики у 4 (14,1%) дітей другої групи була пов'язана у 3-х випадках із алергічними реакціями на препарати пеніциліну, в однієї дитини не проводилася через недосягнення комплаєнсу. У 2 (9,5%) дітей другої групи цілорічна профілактика проводилася протягом року, у 4 (14,1%) відмічали нерегулярність введення. Більший відсоток порушень при проведенні вторинної профілактики ревматизму при ізолюванні хореї, низька прихильність до тривалого прийому антибактеріальних середників свідчить про малу обізнаність пацієнтів щодо виникнення повторних епізодів, у яких може залучатися серце та сформуватись хронічна ревматична хвороба серця (ХРХС). Важливе значення при цьому надається просвітницькій роботі медичного персоналу серед дітей та їхніх батьків [14].

Рецидиви хореї спостерігали у 41,5% дітей, частіше вони були пов'язані з повторною ревматичною лихоманкою — у 24,3%, у решти дітей появлялися переважно в осінній час, причинного фактора виявити не вдалось. У дітей з ізолюваною хореєю спостерігалася тенденція до частіших рецидивів, що, можливо, пов'язано з більшими порушеннями проведення вторинної профілактики. У першій групі вони мали місце у 55,0% хворих, у другій групі — у 28,6% дітей. У 3 дітей з ізолюваною хореєю спостерігалася повторна ревматична лихоманка з проявами кардиту, у двох з них сформувалася ХРХС. Окрім того, в однієї дитини з рецидивною хореєю без ознак залучення серця, через 6 років від початку хвороби при доплерехокардіографічному дослідженні були виявлені ознаки фіброзу стілок аортального та мітрального клапанів з регургітацією, що може свідчити про латентний перебіг ревматичного кардиту та формування ХРХС. На необхідність про-

ведення доплерокардіографічного дослідження для виявлення субклінічних форм ревматичного кардиту у дітей з ізольованою формою малої хореї вказують керівництва з діагностики і веденню ГРЛ ряду країн, особливо з високою захворюваністю на дану хворобу [1,14].

Висновки

1. Ізольований розвиток малої хореї у дітей з ГРЛ характеризується частішими гіперкінезами м'язів та м'язів плечового поясу, наявністю симптомів хронічної інтоксикації при незначно виражених ознаках активності запального процесу.

2. У дітей із ГРЛ з ізольованою хореєю спостерігалася тенденція до частіших рецидивів, що значною мірою пов'язано із порушеннями в проведенні вторинної профілактики ревматизму.

3. Допплерокардіографічне дослідження серця необхідно проводити всім дітям з проявами малої хореї для виключення субклінічного перебігу ревматичного кардиту.

4. Медичному персоналу слід приділяти більшу увагу просвітницькій роботі з родинами та дітьми з ізольованою формою ревматичної хореї для підвищення їх прихильності до тривалої антибактеріальної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

- Белов Б. С. Острая ревматическая лихорадка: современные этиопатогенетические аспекты / Б. С. Белов, В. А. Насонова, Н. Н. Кузьмина // Науч.—практ. ревматол. — 2008. — № 5. — С. 51—58.
- Волосовець О. П. Гостра ревматична лихоманка як проблема сучасної дитячої ревматології / О. П. Волосовець // Здоровье ребенка. — 2010. — № 3 (24). — С. 106—110.
- Голубев В. Л. Неврологические синдромы (руководство для врачей) / В. Л. Голубев, А. М. Вейн. — М.: Медпресс-информ, 2007. — 734 с.
- Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей: наказ МОЗ України № 362 від 19.07.2005 р. [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
- Anti-basal ganglia antibody abnormalities in Sydenham chorea / H. S. Singer, C. R. Loiselle, O. Lee [et al.] // J. Neuroimmunology. — 2003. — Vol. 136. — P. 154—161.
- Cassidy J. T. Textbook of Pediatric Rheumatology / J. T. Cassidy, R. E. Petty // Elsevier Saunders, 2005. — P. 614—629.
- Clinical, laboratory, psychiatric and magnetic resonance findings in patients with Sydenham chorea / P. C. Faustino, M. T. Terreri, A. J. da Rocha [et al.] // Neuroradiology. — 2003. — Vol. 45. — P. 456—462.
- Emery E. S. Sydenham chorea: magnetic resonance imaging reveals permanent basal ganglia injury / E. S. Emery, P. T. Vieco // Neurology. — 1997. — Vol. 48. — P. 531—533.
- Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever / S. E. Swedo, H. L. Leonard, B. B. Mittleman [et al.] // Am. J. Psychiatry. — 1997. — Vol. 154. — P. 110—112.
- Kurlan R. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: hypothesis or entity? Practical considerations for the clinician / R. Kurlan, E. L. Kaplan // Pediatrics. — 2004. — Vol. 113. — P. 883—886.
- Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea / C. A. Kirvan, S. E. Swedo, J. S. Heuser [et al.] // Nat. Med. — 2003. — Vol. 9. — P. 914—920.
- Paz J. A. Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's chorea / J. A. Paz, C. A. Silva, M. J. Marques-Dias // Pediatr. Neurol. — 2006. — Vol. 34. — P. 264—269.
- Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases / S. E. Swedo, H. L. Leonard, M. Garvey [et al.] // Am. J. Psychiatry. — 1998. — Vol. 155. — P. 264—271.
- Polly Atatoa-Carr. Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: a New Zealand guideline / Polly Atatoa-Carr, Diana Lennon, Nigel Wilson // The New Zealand Medical Journal. — 2008. — Vol. 121, № 1271. — P. 59—69.
- Rheumatic chorea: relationship to systemic manifestations and response to corticosteroids / A. R. Walker, L. Y. Tani, J. A. Thompson [et al.] // J. Pediatr. — 2007. — Vol. 151 (6). — P. 679—683.
- Seckler M. D. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease / M. D. Seckler, T. R. Hoke // Clinical Epidemiology. — 2011. — Vol. 3. — P. 67—84.
- Sydenham chorea: clinical, EEG, MRI and SPECT findings in the early stage of the disease / N. Heye, M. Jergas, H. Hotzinger [et al.] // J. Neurology. — 1993. — Vol. 240. — P. 121—123.
- Sydenham's chorea, rare but not eradicated / L. L. Jensen, C. Olesen, T. Balslev, B. Krag-Olsen // Ugeskr Laeger. — 2007. — Vol. 169 (41). — P. 3484—3486.
- Walker K. G. An update on the treatment of Sydenham's chorea: the evidence for established and evolving interventions / K. G. Walker, J. M. Wilmschurst // Ther. Adv. Neurol. Disord. — 2010. — Vol. 3 (5). — P. 301—309.
- WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 29 October — 1 November 2001: WHO technical report series. — 2004. — Vol. 923. — 122 p.

МАЛАЯ ХОРЕЯ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

О.Р. Боярчук

Резюме. Проведен анализ течения малой хореи у 41 пациента с острой ревматической лихорадкой в возрасте от 4 до 16 лет. Показаны низкие показатели активности воспалительного процесса на фоне симптомов хронической интоксикации у детей с изолированной ревматической хореи. Указано на необходимость просветительной работы среди родителей детей с изолированной ревматической хореи для повышения комплаенса к длительной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка, ревматическая хорея, дети.

RHEUMATIC CHOREA IN CHILDREN: FEATURES OF CLINICS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

O.R. Boyarchuk

Summary. The analysis of rheumatic chorea duration in children with acute rheumatic fever aged 4 to 16 years was done. Low activity indicators of the inflammatory process in the background of the symptoms of chronic intoxication in children with isolated rheumatic chorea was shown. The necessity of education of families and children affected to improve adherence to continues secondary prophylaxis is demonstrated.

Key words: acute rheumatic fever, rheumatic chorea, children.

КЛІНІКО-ЕНДОСКОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНИХ ГАСТРИТІВ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИМИ ВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ У ДІТЕЙ

О.Є. Абатуров¹, Н.Й. Леоненко²

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»¹

КЗ «Дніпропетровська міська дитяча клінічна лікарня №1» Дніпропетровської обласної ради²

Резюме. У статті наведені дані щодо ролі внутрішньоклітинних вірусних інфекцій у розвитку гастродуоденальної патології у дітей, які обтяжують перебіг захворювання.

Ключові слова: гастродуоденальна патологія, внутрішньоклітинні вірусні інфекції, діти.

Вступ

Активне вивчення *Helicobacter pylori* виявило численні факти його участі у патогенезі захворювань шлунка. Сучасні епідеміологічні дослідження свідчать про високу поширеність хелікобактерної інфекції серед дітей і дорослих. Поряд зі значенням *Helicobacter pylori* у розвитку патології гастродуоденальної зони, у якості конкуруючого етіологічного фактору сьогодні розглядається специфічна внутрішньоклітинна інфекція. В ураженні шлунка та дванадцятипалої кишки інфекційному фактору, зокрема вірусам сімейства герпесу, надається виняткова роль. Накопичуються дані про можливу роль цитомегаловірусної інфекції, вірусу Епштейна—Барр (EBV) у розвитку гастриту у дітей. Одним із найбільш поширених представників сімейства герпесвірусів є вірус EBV. За структурою геному та біологічними властивостями — це гамма-герпесвірус, за класифікацією герпесвірусів, патогенних для людини, EBV — герпесвірус IV типу, або HHV-4 (human herpesvirus type 4) [2].

Хронічні гастродуоденальні захворювання, асоційовані з *Helicobacter pylori*, внутрішньоклітинними вірусними інфекціями, вирізняються великою різноманітністю клінічних, ендоскопічних і морфологічних проявів. Тому встановлення інфікованості має важливе практичне значення для призначення адекватного лікування [1,3].

Мета дослідження: вивчити клініко-ендоскопічні особливості запальних захворювань гастродуоденальної зони у дітей, асоційованих з хелікобактерною інфекцією та внутрішньоклітинною вірусною інфекцією.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням було 76 дітей у віці від 6 до 17 років з хронічним гастритом в стадії загострення, які знаходились на обстеженні та лікуванні в міському дитячому гастроентерологічному відділенні ДЗ «МДКЛ №1» м. Дніпропетровська.

Діти, які знаходились під спостереженням, були розподілені за етіологічним фактором на 4 групи. I групу склали діти з хронічним гастритом, асоційованим з хелікобактерною інфекцією (10), II групу — діти з хронічним гастритом, асоційованим з вірусом Епштейна—Барр (14), III групу — пацієнти з хронічним гастритом, асоційованим з хелікобактерною інфекцією на фоні внутрішньоклітинних вірусних інфекцій (6). IV групу — діти з хронічним гастритом, що не був асоційований із хелікобактерною та внутрішньоклітинною вірусною інфекціями (46).

Всім хворим дітям разом із з'ясуванням скарг і анамнезу захворювання, фізикальним оглядом, лабораторним обстеженням (загальноклінічні дослідження крові, сечі і калу, біохімічна гепатограма) проведено ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка, 12-палої кишки (Pentax FG-15W, Японія), визначення кислото- та секретотвірної функції, УЗД

органів черевної порожнини, визначення у сироватці венозної крові сумарних імуноглобулінів (IgM, IgA, IgG) до антигену CagA білка *Helicobacter pylori* методом імуноферментного аналізу (ІФА), визначення специфічних імуноглобулінів IgM, IgG до CMV, антитіл IgM до капсидного антигену (VCA) EBV, IgG до раннього антигену (EA) EBV, IgG до ядерного антигену (EBNA) EBV. ДНК вірусів CMV та EBV визначали в біоптаті слизової оболонки шлунка (СОШ) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Критерієм наявності EBV-асоційованої інфекції або свідченням контакту з EBV в минулому є специфічні серологічні маркери. При цьому в гострій фазі захворювання або під час загострення хронічного процесу у сироватці крові з'являються специфічні IgM-антитіла до вірусного капсидного антигену (IgM-VCA-EBV), які зникають, як правило, через чотири-шість тижнів. У гострій фазі також визначаються поверхневі ранні IgG-антитіла (IgG-EA-EBV), які є маркерами активної реплікації вірусу. При одужанні вони зникають. Через два-три місяці після гострої EBV-інфекції у сироватці крові виявляються IgG-антитіла до ядерного антигену (IgG-EBNA-EBV); їх продукція зберігається протягом усього життя.

Виразність ендоскопічних змін СОШ оцінювали залежно від поширеності гіперемії слизової оболонки (осередкова або дифузна), міри набряку (пастозність або набряк), наявності дефектів СОШ, гастроєзофагеального та дуоденогастрального рефлюксів.

Статистична обробка отриманих даних була проведена за допомогою статистичних програм Statgraf, Matstat. Достовірність розходжень оцінювалася за допомогою t-критерію Стьюдента (дані з нормальним розподілом) та критерію Манна—Вітні (при розподілі, відмінному від нормального).

На проведення обстеження було отримано добровільну інформовану письмову згоду батьків пацієнтів. Дослідження було виконано відповідно до етичних принципів Медичного дослідження згідно Гельсінкської Декларації, та Якісної Клінічної Практики (GCP).

Результати дослідження та їх обговорення

Хлопчики в I групі дітей склали 60,0%, у II групі — 57,1%, у III групі — 50,0%, у IV групі — 45,7%; дівчатка — 40,0%, 32,9%, 50,0%, 54,3% відповідно.

При аналізі імунологічного дослідження виявлено CagA(+) штам *Helicobacter pylori* у 10 (13%) дітей, IgM до капсидного антигену (VCA) EBV у 12 (15,8%) дітей, IgM до CMV у 2 (12,6%) дітей. Також спостерігалось поєднання виявлення IgM до капсидного антигену (VCA) EBV з CagA(+) штамом *Helicobacter pylori* у 5 дітей, поєднання виявлення імуноглобуліна M до цитомегаловірусу з CagA(+) штамом *Helicobacter pylori* у 1 дитини (табл.).

Структура хронічних гастритів в залежності від етіологічного фактора

Нозологія	Абсолютна кількість	Відносна кількість
Хронічний гастрит, асоційований з <i>Helicobacter pylori</i>	10	13%
Хронічний гастрит, асоційований з вірусом Епштейна–Барр	12	15,8%
Хронічний гастрит, асоційований з цитомегаловірусом	2	2,6%
Хронічний гастрит, асоційований з <i>Helicobacter pylori</i> та вірусом Епштейна–Барр	5	6,6%
Хронічний гастрит, асоційований з <i>Helicobacter pylori</i> та цитомегаловірусом	1	1,3%

В результаті проведення клініко-інструментального та спеціального дослідження моноінфекція *Helicobacter pylori* виявлена у 13% хворих на хронічний гастрит дітей, вірус Епштейна–Барр та цитомегаловірус — у 18,4% та інфекція *Helicobacter pylori* на фоні внутрішньоклітинних вірусних інфекцій — у 8%.

Клінічні прояви хелікобактерної та внутрішньоклітинної вірусної інфекції у дітей були різноманітними — від незначних симптомів шлункової диспепсії до виразного больового синдрому.

Клінічні особливості перебігу гастродуоденальної патології, асоційованої з вірусом Епштейна–Барр та цитомегаловірусом, у дітей характеризувалися сезонністю загострень захворювання (весна-осінь) на тлі або після ГРВІ, подовженням термінів купірування больового та диспептичного синдромів, стійкими астеновегетативними порушеннями, більшою частотою рецидивів захворювання протягом року після закінчення лікування та моторними порушеннями у вигляді гастроєзофагеального та дуоденогастрального рефлюксу.

Приєднання герпесвірусних інфекцій у хворих з хелікобактеріозом достовірно погіршують прогноз гастродуоденальних захворювань. Аналіз скарг пацієнтів показав, що найчастіше спостерігався больовий синдром (до 100%). Найбільш типова локалізація болю спостерігалася у пілородуоденальній зоні з однаковою частотою у дітей різних вікових груп. Проте встановлено більш виразну інтенсивність больового синдрому у дітей з хелікобактерною та внутрішньоклітинною вірусною інфекціями. Діти з *СagA(-)* штамми *Helicobacter pylori* та відсутністю внутрішньоклітинних інфекцій частіше скаржились на тяжкість, відчуття розпирання, дискомфорту в епігастральній ділянці. Больовий синдром найчастіше поєднувався з диспептичним (68%) і астеновегетативним (54,2%) синдромами. Диспептичний синдром характеризувався розладом апетиту, нудотою, блювотою, печією, метеоризмом. Практично у всіх хворих дітей визначався чіткий зв'язок

больового синдрому з прийомом їжі. Астено-вегетативний синдром проявлявся вегетативною нестабільністю, дратівливістю, швидкою стомлюваністю, головним болем.

Езофагогастродуоденоскопія дозволила виявити локалізацію запального процесу, морфологічні зміни у СОШ та СОД і моторні порушення (дуоденогастральний та гастроєзофагеальний рефлюкс). При цьому ендоскопічні ознаки хронічної запальної патології гастродуоденальної зони, асоційованої з вірусом Епштейна–Барр та цитомегаловірусом, не відрізнялись від наявності хелікобактерної інфекції і супроводжувались частіше лімфофолікулярною гіперплазією СОШ, що свідчило про інфекційний процес запалення. У 28,3% випадків за допомогою ФЕГДС виявлені моторні порушення шлунка та 12-палої кишки. Моторні порушення шлунка та 12-палої кишки переважали у хворих на хронічний гастрит, асоційований з внутрішньоклітинними вірусними інфекціями.

Отримані у ході дослідження результати підтверджують діагностичну цінність комплексного підходу у рішенні даного питання і дозволили виявити конкуруючий етіологічний фактор у розвитку гастродуоденальної патології у дітей — вірус Епштейна–Барр, цитомегаловірус.

Висновки

1. Персистуючі внутрішньоклітинні вірусні інфекції грають велику роль у розвитку гастродуоденальної патології у дітей, спричиняючи та погіршуючи перебіг захворювання.
2. Клінічні особливості перебігу гастродуоденальної патології, що асоційована з вірусом Епштейна–Барр та цитомегаловірусом, у дітей характеризуються сезонністю загострення захворювання (восени і навесні) і виникають на тлі або після перенесення ГРВІ; подовженням больового та диспептичного синдромів; стійкими астеновегетативними порушеннями; моторними розладами у вигляді дуоденогастрального та гастродуоденального рефлюксу у порівнянні з хелікобактеріозом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров О. Є. Медикаментозна регуляція активності механізмів неспецифічного захисту слизової оболонки травного тракту у дітей, хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастродуоденіт / О. Є. Абатуров, О. Н. Герасименко // Совр. педиатрия. — 2011. — № 4. — С. 130—133.
2. О причинах вариабельности *Helicobacter Pylori* — ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей [Электронный ресурс] / Е. А. Корниенко, П. В. Антонов, О. Н. Нажиганов [и др.] // РМЖ. Детская гастроэнтерология и нутрициология. — 2003. — Т. 11, № 13. — Режим доступа : http://www.rmj.ru/articles_681.htm.
3. Современный алгоритм обследования и лечения гастродуоденальной патологии у детей и подростков // Гастроэнтерология : міжвідомчий зб. — Вип. 37. — Дніпропетровськ, 2006. — С. 440—445.

КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ У ДЕТЕЙ

А.Е. Абатуров, Н.И. Леоненко

Резюме. В статье приведены данные о роли внутриклеточных вирусных инфекций в развитии гастродуоденальной патологии у детей, отягчающих течение заболевания.

Ключевые слова: гастродуоденальная патология, внутриклеточные вирусные инфекции, дети.

CLINICAL-ENDOSCOPICAL PECULIARITIES OF CHRONIC GASTRITIS, ASSOCIATED WITH INTRACELLULAR VIRAL INFECTIONS

A.E. Abatur, N.I. Leonenko

Summary. The article presents data on the role of intracellular viral infections, aggravating the disease, in the development of gastroduodenal pathology in children.

Key words: gastroduodenal pathology, intracellular viral infections, children.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИБЕРОГАСТА У ДЕТЕЙ С СИНТРОПНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

О.Г. Шадрин, Е.М. Платонова, Т.А. Гарынычева

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев
Одесский национальный медицинский университет
Детская городская больница №1 им. акад. Б.Я. Резника, г. Одесса

Резюме. Изучен характер моторики пищевода при помощи внутриполостной манометрии у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и синдромом раздраженного кишечника (СРК). Разработаны схемы терапии у детей с синтропной патологией ЖКТ с включением «Иберогаста», оценена эффективность и безопасность их применения. Показано, что применение препарата «Иберогаст» в возрастной дозировке на протяжении 28 дней достоверно снижает выраженность симптомов синтропной патологии ЖКТ и позволяет достичь полной ремиссии к концу лечения. Обосновано применение «Иберогаста» для лечения детей с синтропной патологией желудочно-кишечного тракта — ГЭРБ и СРК.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника, лечение, Иберогаст, дети.

Введение

В структуре гастроэнтерологической патологии детей разного возраста ведущее место занимают кислотозависимые заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в основе которых лежит гиперпродукция соляной кислоты [4,7]. К ним относятся гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), функциональная диспепсия, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.

Среди кислотозависимых заболеваний ЖКТ наиболее актуальной медицинской и социальной проблемой детского населения на сегодня является ГЭРБ. Ее частота у детей с заболеваниями пищеварительной системы составляет от 8,7% до 17% [3]. В патогенезе ГЭРБ ведущую роль играет повышение агрессивности желудочного содержимого, а также расстройство моторики пищевода и желудка (ослабление перистальтики пищевода, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, нарушение моторики желудка), приводящие к снижению функции антирефлюксного барьера [1,2,7].

Кроме ведущих звеньев патогенеза ГЭРБ некоторые исследователи отмечают, что замедление опорожнения кишечника, некомпенсированное увеличение интраабдоминального давления также приводят к развитию этого заболевания [2].

В последнее время внимание ученых обращено на сочетанное течение ГЭРБ и функциональных нарушений ЖКТ, в частности кишечника [6,10,12]. Так, отечественные ученые диагностировали сочетанную патологию (ГЭРБ и синдром раздраженного кишечника) у 28,5% детей [1]. Это объясняется, во-первых, существованием генетически детерминированных нарушений моторики гладкой мускулатуры и афферентной иннервации полых органов ЖКТ. Во-вторых, наличием моторных и секреторных нарушений со стороны желудка, которые могут выступать в роли триггера для развития функциональных нарушений со стороны тонкого и толстого кишечника.

В то же время патофизиологические механизмы при сочетанном течении ГЭРБ и синдрома раздраженного кишечника (СРК) у детей недостаточно изучены, что, с одной стороны, может приводить к полипрагмазии, а с другой — к отсутствию целенаправленного патогенетического воздействия. В то же время встречающиеся в литературе

сведения о недостаточной терапевтической эффективности при синтропной патологии ЖКТ требуют поиска новых схем терапии. В этом аспекте растительные препараты, характеризующиеся многофакторным синергическим воздействием на ЖКТ, имеют большой потенциал.

Новым перспективным направлением при синтропной патологии ЖКТ (ГЭРБ и СРК) является использование комбинированного растительного препарата «Иберогаст». Он уменьшает секрецию желудочного сока и концентрацию соляной кислоты, тем самым уменьшая агрессивность желудочного сока, оказывая защитное действие на слизистую оболочку путем увеличения выработки защитных муцинов и простагландина E2 [8]. При этом Иберогаст не вызывает возобновления симптомов после прекращения кислотопонижающего действия, в отличие от некоторых антацидных средств. В то же время препарат оказывает избирательное действие на тонус желудочно-кишечного тракта, заключающееся в тонизации атоничных сегментов ЖКТ и релаксации спазмированных, снижает висцеральную гиперчувствительность, способствует купированию ощущения переполнения желудка и метеоризма [11]. Таким образом, применение «Иберогаста» при синтропной патологии ЖКТ у детей является перспективным благодаря разнообразным механизмам и точкам его воздействия. За прошедшие десятилетия в странах западной Европы был проведен ряд хорошо спланированных плацебо-контролируемых исследований, подтвердивших высокую эффективность «Иберогаста» при синдроме функциональной диспепсии и синдроме раздраженного кишечника. Это дало основание к включению препарата в официальные протоколы лечения синдрома функциональной диспепсии у детей в Германии.

Цель работы: изучить эффективность препарата «Иберогаст» у детей с синтропной патологией ЖКТ (ГЭРБ и СРК).

Материал и методы исследования

В исследование были включены 58 детей с ГЭРБ и СРК. Основную группу составили 32 ребенка с сочетанной патологией ЖКТ — ГЭРБ и СРК-С (смешанный вариант, при котором более чем 25% каловых масс имеют твердую или комкообразную консистенцию; кроме того, одновременно более 25% фекалий от общего количества

испражнений кишечника имеют неоформленную (кашицеобразную) или водянистую консистенцию). Возраст детей составил от 6 до 18 лет (средний возраст 13 ± 2 года), из них девочек — 18, мальчиков — 14. Все дети основной группы получали: диету, позиционную терапию, антациды 3–4 недели, пробиотики на протяжении 4 недель, комплексный препарат со свойствами прокинетики «Иберогаст» — 4 недели.

В группу сравнения были включены 26 детей с сочетанной патологией ЖКТ (ГЭРБ и СРК-С) в возрасте от 6 до 18 лет (средний возраст 12 ± 2 года), из них девочек — 15, мальчиков — 11. Пациенты данной группы получали терапию: диета, позиционная терапия, антациды — 3–4 недели, пробиотик на протяжении 4 недель.

Критерии включения пациентов в исследование: дети от 6 до 18 лет с установленным диагнозом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника, неклассифицируемого варианта течения [8,9,11].

Критериями исключения из исследования явились: органическая патология кишечника, а также отказ родителей от проведения лечения и обследования, непереносимость препарата.

Всем пациентам проводили общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением общего, прямого и непрямого билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, копрограмму, анализ кала на дисбиоз, фиброэзофагогастроуденоскопию (ФЭГДС), внутрижелудочную рН-метрию, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, колоноскопию или ректороманоскопию, ириграфию (по показаниям).

Состояние слизистой оболочки пищевода при эндоскопическом исследовании оценивалось по критериям G. Tutgat в модификации В.Ф. Приворотского.

Больным с рецидивирующим течением ГЭРБ и неполным клиническим ответом на стандартную терапию для оценки состояния нижнего пищеводного сфинктера и выбора путей его коррекции проводилось электрометрическое исследование пищеводно-желудочного перехода. Процедура выполнена 8 пациентам основной группы и 7 пациентам группы сравнения перед началом лечения и на 28 день от начала лечения.

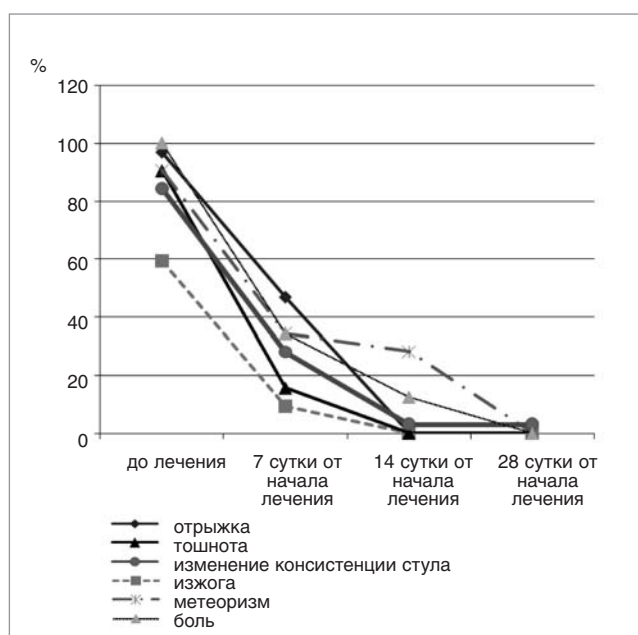


Рис. 1. Динамика выраженности клинических проявлений синдрома патологии ЖКТ под влиянием лечения у больных основной группы (n=32)

Электрометрию желудочно-пищеводного перехода проводили в утренние часы натощак. Большой находился в положении сидя. Графическую запись исследований производили на компьютере, соединенном посредством измерителя давления «Ритм» (Украина, Киев) с датчиком. В качестве последнего использовали назогастральный зонд Рияля наружным диаметром 2–3 мм, длиной 1100 мм, через который перфузировали подогретый до температуры тела физиологический раствор. Исследование проводили следующим образом. После проведения местной анестезии носовых ходов 4–5 каплями 10% раствора лидокаина в желудок пациенту вводили назогастральный зонд, который через трехходовой краник подсоединяли к измерителю внутриполостного давления «Ритм» и соединяли с флаконом, содержащим 200 мл физиологического раствора, подогретого до температуры тела человека. Пациента располагали полужа под углом приблизительно 45°C .

Через 3–5 минут, необходимых для адаптации больного и установления базального тонуса сфинктеров пищевода, осуществляли перфузию физиологического раствора через зонд со скоростью 10 мл в минуту и регистрировали исходное давление в желудке. Затем зонд извлекали при помощи пулера со скоростью 1 мм в секунду, регистрируя повышение давления в пищеводно-желудочном переходе в см вод. ст. По графику рассчитывали длину зоны максимального давления и максимальное давление в пищеводно-желудочном переходе.

При анализе эффективности терапии учитывали динамику таких жалоб: диспептические симптомы (отрыжка, изжога, тошнота, метеоризм), абдоминальная боль, изменение консистенции стула (чередование запора и поноса). Выраженность симптомов оценивали по 4-балльной шкале: 0 — симптом отсутствует, 1 — симптом слабо выражен, 2 — симптом умеренно выражен, 3 — симптом значительно выражен.

Эффективность лечения оценивали после окончания курса лечения по таким критериям: ремиссия (полное исчезновение симптомов и признаков заболевания), улучшение (купирование 50% и более симптомов и уменьшение их выраженности на 2 бала и более), отсутствие

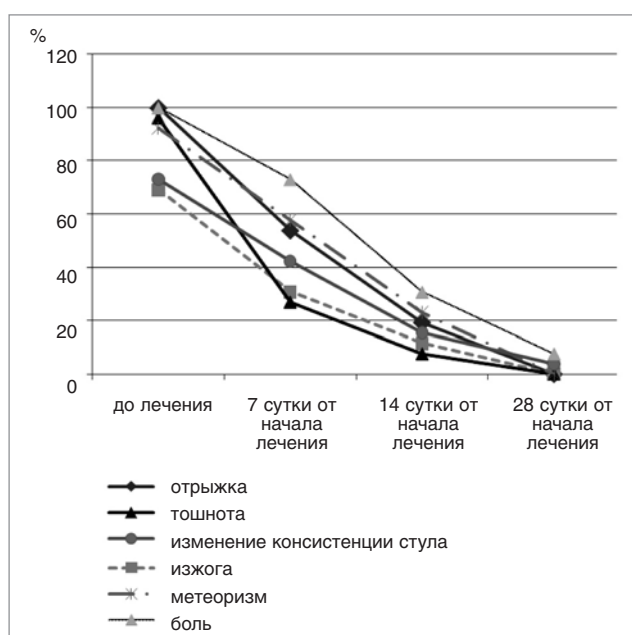
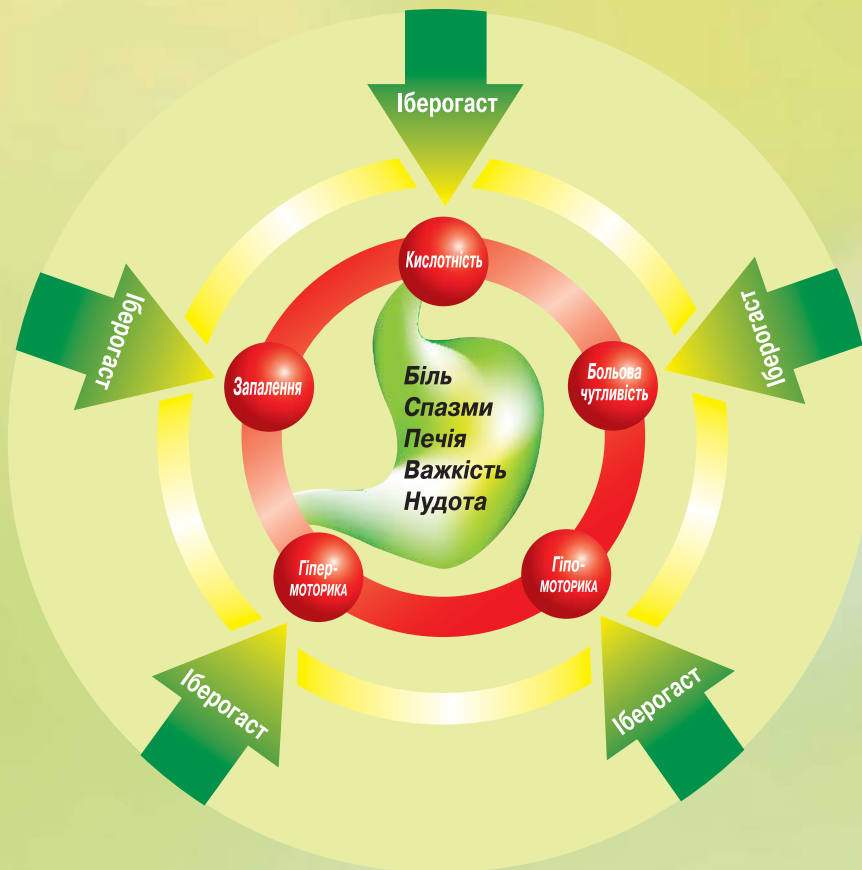


Рис. 2. Динамика выраженности клинических проявлений синдрома патологии ЖКТ под влиянием лечения у больных группы сравнения (n=26)

ІБЕРОГАСТ®

Багатоцільова терапія при лікуванні шлунково-кишкового тракту¹



Рослинний препарат з Німеччини



Виробник: Штайгервальд Арцнаймittlewerk GmbH (Німеччина)

- 🌿 поліпшує моторику та звільняє від спазмів²
- 🌿 усуває біль в шлунку та метеоризм³
- 🌿 знімає запалення та захищає слизову оболонку шлунка⁴

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до діючих компонентів препарату

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією по застосуванню.

References:

1. Інструкція для медичного застосування препарату IBEROGAST® краплі оральні р.п. МОЗ України № UA/6302/01/01 від 09.07.12 №_503
2. Hohenester et al. Neurogastroenterol. 2003; 15(5):578, Hohenester et al. Neurogastroenterol Motil 2004, 16, 765-773
3. v. Arnim et al., Am J. of Gastroenterol, 2007; 102: 1268-1275
4. Khayyal et al. Arzneimittel.-Forsch./Drug Res. 2001; 51:545-553, Schempp et al. Z. Gastroenterol. 2004; 42:815, Germann et al. 13. Kongress der MGG, Suhl, 06.-08. Mai 2004



Bionorica®

ТОВ "Біонорика", Україна, ул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095
тел...: (044) 521-86-00, факс (044) 521-86-01, e-mail: office@bionorica.com.ua

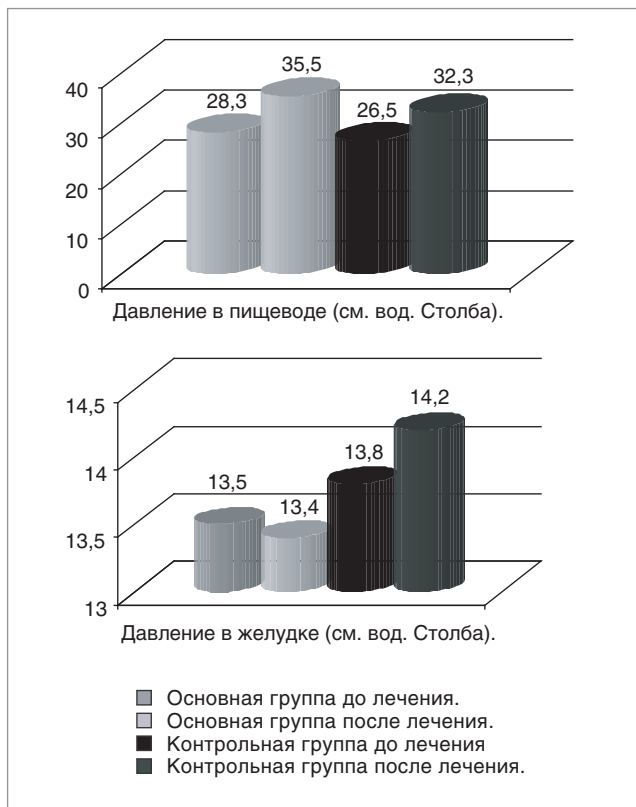


Рис 3. В основной группе (в отличие от контрольной) на фоне снижения внутрижелудочного давления, отмечалось повышение давления внутрипищеводного. Это свидетельствует о нормализующей активности иберогаста на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, а также на тонус нижнего пищеводного сфинктера.

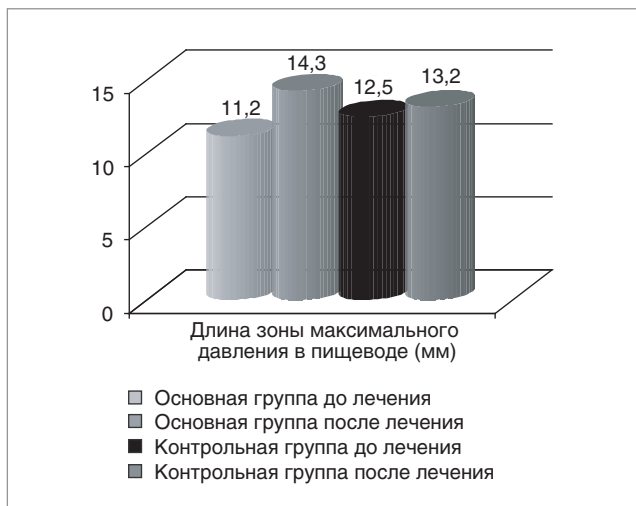


Рис 4. Увеличение зоны максимального давления в пищеводе было достоверным только у пациентов основной группы. Это свидетельствует о нормализующем влиянии иберогаста на тонус нижнего пищеводного сфинктера.

эффекта (отсутствие позитивной динамики симптомов заболевания или ухудшение состояния). Другим главным критерием эффективности вступали данные электроманометрии: нормализация тонуса нижнего пищеводного сфинктера, внутрижелудочного и внутрипищеводного давления.

Безопасность препарата оценивали по параметрам витальных функций (артериальное давление, частота сер-

дечных сокращений) и возможным возникновением побочных реакций.

Статистическую обработку проводили с применением стандартных пакетов программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) [5].

Результаты исследования и их обсуждение

Больные основной группы предъявляли жалобы на отрыжку – 31 (96,8%), тошноту – 29 (90,6%), изжогу – 19 (59,4%), а также абдоминальную боль (100%), изменение консистенции стула – 27 (84,4%) и метеоризм – 29 (90,6%) больных. Основными жалобами у детей группы сравнения были боль в брюшной полости, изменение консистенции стула и отрыжка – 26 (100%), тошнота – 25 (96,1%), изжога – 18 (69,2%), метеоризм – 24 (92,3%).

По результатам общеклинических анализов крови, мочи, кала, биохимических анализов крови патологических изменений не выявлено. ФЭГДС позволила определить у всех 58 детей гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). При этом ГЭР I степени был диагностирован у 37 (53,4%), а ГЭР II степени – у 21 (46,6%) детей.

При ректороманоскопии патологические изменения не наблюдали. Данные о выраженности клинических проявлений синтропной патологии ЖКТ под влиянием лечения приведены на рисунках 1, 2.

Как видно из приведенного рисунка 1, уже через неделю после начала терапии отмечался существенный регресс клинической симптоматики у большинства больных основной группы. В частности к 14 дню от начала лечения практически у всех пациентов этой группы исчезли такие симптомы, как отрыжка, тошнота, изжога. Отмечено достоверное уменьшение выраженности боли в брюшной полости (2,1±0,3 балла в начале лечения и 1,2±0,1 балла в конце, соответственно), изменений консистенции стула (2,4±0,1 балла и 1,1±0,1 через неделю после начала лечения) и метеоризма (1,6±0,1 и 0,4±0,06 балла).

Положительный эффект был отмечен уже на 3–4 дни лечения, что проявилось уменьшением абдоминальной боли. Для нормализации консистенции стула понадобился более продолжительный срок лечения. К 7 дню лечения боль в животе сохранялась лишь у 11 (34,4%), изменение консистенции стула – у 9 (28,1%) пациентов. К 14 дню от начала лечения слабоинтенсивная боль в животе отмечалась у 4 (12,5%), изменение консистенции стула у 1 (3,1%), метеоризм у 9 (28,1%) больных. К 28 дню лечения симптомы заболевания у большинства пациентов основной группы отсутствовали, только у одного больного отмечалось изменение консистенции стула.

Подобная динамика наблюдалась и у больных группы сравнения (рис. 2), однако в некоторых случаях клинические манифестации синтропной патологии ЖКТ сохранялись у них на протяжении всего периода лечения, что свидетельствует о более низкой клинической эффективности применяемой терапии. Так, к окончанию курса лечения боль в животе сохранялась у 2 (7,7%) пациентов, хотя интенсивность боли значительно уменьшилась с 2,3 балла до 0,2 балла, в единичных случаях (3,8%) сохранялись нарушения моторной функции кишечника в виде запора либо поноса. Ремиссия заболевания была достигнута у 23 (88,4%) пациентов, улучшение – у 3 (11,6%).

После окончания курса лечения у больных основной группы патологических изменений в клинических анализах крови и мочи, а также существенных изменений биохимических показателей не выявлено, что свидетельствует о безопасности исследуемого препарата. «Иберогаст»

хорошо переносится пациентами, побочных эффектов во время исследования не выявлено.

Электроманометрия пищевода (рисунок 3, 4) показала: достоверное увеличение внутрипищеводного давления (с 28,3 до 35,5 см. вод. Ст) на фоне снижения — внутрижелудочного (с 13,5 до 13,4; $p < 0,01$) только в основной группе. Это свидетельствует о нормализующей активности Иберогаста на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ. Кроме того, увеличение зоны максимального давления в пищеводе (с 11,2 до 14,3 мм; $p < 0,02$) было достоверным также только у пациентов, принимавших «Иберогаст». Полученные данные подтверждают большую эффективность терапии пациентов препаратом «Иберогаст», по сравнению с пациентами группы сравнения.

Выводы

Применение препарата «Иберогаст» в комплексной терапии синтропной патологии ЖКТ у детей на протяжении 28 дней достоверно быстрее снижает выраженность и способствует исчезновению таких симптомов заболеваний, как боль в брюшной полости, изменение консистенции стула, тошнота, изжога, отрыжка, метеоризм, по сравнению со стандартной терапией ($p < 0,05$).

Применение препарата «Иберогаст» позволило быстрее купировать проявления ГЭРБ в виде тошноты, изжоги и отрыжки. Болевой синдром на фоне лечения исчез у 65,6% детей к 7 дню, у 87,5% — к 14 дню, консистенция стула нормализовалась у 77,9% к 7 дню, у 96,9% — к 14 дню, с достижением полной ремиссии к 28 дню от начала лечения. Препарат хорошо переносится больными детского возраста, побочных явлений не выявлено.

Электроманометрия пищевода показала достоверное увеличение максимального давления в зоне нижнего пищеводного сфинктера ($p < 0,01$) и длины зоны максимального давления ($p < 0,02$) только у пациентов, принимавших препарат «Иберогаст». Полученные данные подтвердили большую эффективность комплексной терапии, с включением препарата «Иберогаст» по сравнению с традиционным лечением.

Таким образом, препарат «Иберогаст» соответствует принципу многоцелевой терапии и является высокоэффективным и безопасным препаратом для лечения пациентов детского и подросткового возраста с синтропной патологией желудочно-кишечного тракта — гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и синдромом раздраженного кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабий И. Л. К вопросу внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / И. Л. Бабий, Е. М. Платонова, И. Н. Федчук // Перинатол. и педиатрия. — 2011. — № 2 (46). — С. 81—83.
2. Детская гастроэнтерология : [рук-во для врачей] / под ред. проф. Н. П. Шабалова. — М. : МЕДпресс-информ, 2011. — 736 с.
3. Детский гастроэнтеролог : [справ. врача] / под ред. проф. М. Ф. Денисовой, проф. О. Г. Шадрин. — 2-е изд., перераб. и доп. — К. : ООО «Доктор-Медиа», 2011. — 350 с.
4. Приворотский В. Ф. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей / В. Ф. Приворотский, Н. Е. Луппова // Материалы 14 конгр. детских гастроэнтерологов России / под общей ред. акад. В. А. Таболина. — М. : ИД «Медпрактика-М», 2007. — С. 75—90.
5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. : МедиаСфера, 2002. — 312 с.
6. Селективные ингибиторы протонной помпы — новый шаг в терапии гастроэнтерологической патологии // Здоров'я України. — 2010. — № 19. — С. 14—17.
7. Шадрин О. Г. Педиатрические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О. Г. Шадрин // Здоров'я України. — 2009. — № 6/1. — С. 11.
8. Antitumorogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination / M. T. Khayyal, M. A. El-Ghazaly, S. A. Kenawy [et al.] // Arzneimittel-Forsch. Drug Res. — 2001. — Vol. 51. — P. 545—553.
9. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III / D. A. Drossman // Process. Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, № 5. — P. 1377—1390.
10. Gasiorowska Anita Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Irritable Bowel Syndrome (IBS) — Is It One Disease or an Overlap of Two Disorders? / Anita Gasiorowska, Choo Hean Poh, Ronnie Fass // Dig Dis Sci. — 2009. — Vol. 54 — P. 1829—1834.
11. Intestinal spasmolytic effects of STW 5 (Iberogast) and its components / H. Heinle, D. Hagelauer, U. Pascht [et al.] // Phytomedicine. — 2006. — Vol. 13. — P. 75—79.
12. Young Wook Noh. Overlap of Erosive and Non-erosive Reflux Diseases With Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III Criteria / Young Wook Noh, Hye-Kyung Jung, Seong-Eun Kim, Sung-Ae Jung // J. Neurogastroenterol Motil. — 2010. — Vol. 16, № 2. — P. 148—156.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІБЕРОГАСТУ У ДІТЕЙ ІЗ СИНТРОПНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

О.Г. Шадрин, О.М. Платонова, Т.А. Гариничева

Резюме. Вивчався характер моторики стравоходу за допомогою внутрішньо порожнинної манометрії у дітей з гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), синдром подразненого кишечника (СПК). Розроблено схеми терапії у дітей з синтропною патологією ШКТ з включенням «Іберогасту», оцінено ефективність і безпечність їх застосування. Показано, що застосування препарату «Іберогаст» у віковому дозуванні протягом 28 днів достовірно знижує виразність симптомів синтропної патології ШКТ та дозволяє досягти повної ремісії до кінця лікування. Обґрунтовано застосування «Іберогасту» для лікування дітей із синтропною патологією ШКТ — ГЕРХ та СПК.

Ключові слова: гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, синдром подразненого кишечника, лікування, Іберогаст, діти.

EXPERIENCE OF THE USE OF IBEROGAST IN CHILDREN WITH SYNTROPIC PATHOLOGY OF GASTRO-INTESTINAL TRACT

O.G. Shadrin, E.M. Platonova, T.A. Garynycheva

Summary. The character of esophageal motility by the means of intracavitary manometry in children with gastroesophageal reflux disease (GERD) and irritable bowel syndrome (IBS) is studied. The schemes of therapy in children with gastrointestinal syntropic disorders with the use of «Iberogast» are developed, evaluated the efficacy and safety of their use. It is shown that the use of «Iberogast» preparation in the age dosing for 28 days significantly reduced the severity of syntropic pathology symptoms of gastro-intestinal tract and allow achieving a complete remission for the end of treatment. The application of «Iberogast» for the treatment of children with syntropic pathology of the gastro-intestinal tract — GERD and IBS is proved.

Key words: gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome, treatment, Iberogast, children.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ВІКУ

Г.І. Мантак, І.В. Сторожук, І.І. Андрікевич, І.П. Довгошиєнко, Л.О. Ющенко, Т.О. Сауленко*, Г.Г. Однорогова*

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

*Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня

Резюме. Проведено клінічне дослідження 120 дітей молодшого віку з ротавірусною інфекцією, які знаходились на стаціонарному лікуванні в інфекційному боксованому діагностичному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Ідентифікацію вірусу проводили за допомогою високочутливого, специфічного, швидкого (10 хвилин) та простого у використанні сіто-тесту імунохроматографічного аналізу. Ротавірусна інфекція у дітей молодшого віку переважно мала важкий перебіг. У клінічній картині ротавірусної інфекції переважали: інтоксикація, гемодинамічні розлади, гастроінтестинальні порушення, катаральні явища, катаратація різного ступеня важкості.

Ключові слова: діти, ротавірусна інфекція, клініка, діагностика.

Вступ

Вірусні інфекції з кишковим синдромом залишаються однією з актуальних проблем у дітей раннього віку. Серед них — ротавірусна інфекція, яка зустрічається в усіх країнах і є найбільш частим збудником важкої діареї зі зневодненням у дітей до 3 років. Даний збудник є причиною $\approx 30\text{--}50\%$ гастроентеритів, що потребують госпіталізації та інтенсивної регідратації. За даними літератури, захворюваність дітей першого року життя на ротавірусну інфекцію невисока, оскільки вони мають материнські антитіла, що перешкоджають проникненню вірусу в організм.

Ротавірусна інфекція — це висококонтагіозна гостра кишкова інфекція. Згідно з епідеміологічними даними, відмічається широке розповсюдження ротавірусу в навколишньому середовищі, і тому можливість інфікування ним не становить труднощів. Встановлено, що головним механізмом інфікування дітей ротавірусами є фекально-оральний, тобто це хвороба «брудних рук». Ще один вірогідний і найбільш розповсюджений шлях зараження — через воду (річкову, колодязну, водопровідну). Ротавіруси надзвичайно стійкі до дії фізико-хімічних чинників та найбільш широко вживаних дезінфікуючих засобів. Вони тривало зберігаються на руках, у фекаліях — від кількох тижнів до 7 місяців, на будь-яких поверхнях у приміщеннях лікувально-профілактичних закладів, відділень інтенсивної терапії, медичних лабораторій, палат тощо. Здебільшого саме ці властивості зумовлюють високий ризик нозокоміального інфікування ротавірусами хворих та ослаблених дітей в умовах стаціонару. При нозокоміальному поширенні ротавіруси викликають не тільки важкі дегідратуючі діареї, але й порушують імуногенез, сприяють розвитку вторинного імунodefіциту, патологічної колонізації умовно-патогенними бактеріями, що циркулюють в стаціонарі, розвитку інфекційних розладів травного каналу, синдрому мальабсорбції.

Пік захворюваності ротавірусною інфекцією припадає на зимовий період, особливо в період з січня до березня. Це пов'язано з тим, що, на відміну від інших гострих кишкових інфекцій, ротавірус добре переносить низькі температури.

Погіршення епідеміологічної ситуації в нашій країні, можливість заносу та поширення ротавірусів в дитячі колективи та стаціонари вимагають поглибленого вивчення факторів ризику інфікування ротавірусами, особливостей перебігу, застосування швидких та надійних діагностичних тест-систем, профілактики ротавірусної інфекції.

Метою роботи є характеристика клінічних проявів та діагностики ротавірусної інфекції у дітей молодшого віку.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням перебували 120 пацієнтів з ротавірусною інфекцією віком до 5 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в інфекційному боксованому діагностичному відділенні Вінницької ОДКЛ за період 2008–2010 рр. Діагноз ротавірусної інфекції усім пацієнтам підтверджували за допомогою імунохроматографічного аналізу методом експрес-діагностики з ротавірусним діагностиком «Ротатест»; це тест з високою чутливістю та специфічністю (більше 96%). Традиційно відомі вірусологічні та серологічні методи нами були відкинута як тривалі і високовартісні. Швидкі тести імунохроматографічного аналізу недорогі, не вимагають спеціального обладнання, умов застосування та кваліфікації персоналу. Для здійснення дослідження відбирали спеціальним аплікатором 0,5 г фекалій дитини у пробірку із буферним розчином, збовтували її при кімнатній температурі та поміщали у цю суспензію фекалій стрічку тесту. Облік результату тесту проводили, згідно з інструкцією, через 10 хвилин. Якщо результат був негативний, то на білій центральній ділянці тесту імунохроматографічного аналізу з'являлась одна лінія рожевого кольору (контрольна лінія). Негативний результат свідчив про відсутність ротавірусів у фекаліях дитини. Поява двох ліній рожевого кольору (контрольної лінії та лінії результату) на білій центральній зоні тесту імунохроматографічного аналізу засвідчувала позитивний результат, тобто наявність у зразках фекалій ротавірусів. Нами дана висока позитивна оцінка даному методу виявлення ротавірусів, що допомагає вчасно і швидко підтвердити попередній діагноз. Усім пацієнтам проведені загальноклінічні, біохімічні, бактеріологічні обстеження, УЗД органів черевної порожнини, ЕКГ, консультативні огляди ЛОР-лікарем та гастроентерологом. Інші обстеження проводились за показаннями.

Результати дослідження та їх обговорення

Загальний стан пацієнтів при поступленні в стаціонар, у яких було діагностовано ротавірусну інфекцію, оцінювався як важкий (81%) та середньоважкий (29%), переважно за рахунок швидкого зневоднення організму та розвитку ексикозу. Важкий загальний стан в середньому тривав впродовж $3\pm 1,2$ діб. Більша половина пацієнтів з ротавірусною інфекцією, які поступили на стаціонарне лікування у Вінницьку ОДКЛ, попередньо лікувались

амбулаторно (45%) або в районних стаціонарах області (16% хворих). Близько третини пацієнтів поступили в стаціонар за терміновими показаннями в перші 24 години від початку захворювання.

Клінічні прояви ротавірусної інфекції характеризувались гострим початком у 28,7% випадків. У 71,3% хворих відмічали поступовий розвиток інфекційного процесу протягом 2–4 діб. Батьки 9% пацієнтів чітко відмічали обтяжений епідеміологічний анамнез по ротавірусній інфекції (контакт своєї дитини з хворим, що переніс ротавірусну інфекцію). Це підтверджує думку про можливість виділення ротавірусу клінічно здоровими індивідуумами, які перенесли ротавірусну інфекцію. Більшість батьків заперечували контакт з інфекційними хворими впродовж останніх трьох тижнів до поступлення в стаціонар. Нами відмічено, що у 6% пацієнтів на ротавірусну інфекцію захворіли дорослі члени сім'ї (вже після того, як дитина поступила в стаціонар), в деяких з них хвороба мала важкий перебіг і вимагала стаціонарного лікування. Тому ми підтримуємо основні вимоги до попередження ротавірусної інфекції: при її виникненні в сім'ї потрібно ізолювати хворого, забезпечити його індивідуальним посудом, рушником, регулярно та ретельно мити руки; ротавірус швидко гине при кип'ятінні, тому питну воду потрібно обов'язково кип'ятити.

Ранніми та найчастішими клінічними проявами ротавірусної інфекції були прояви інтоксикаційного синдрому різного ступеня важкості. Так, гіпертермія (вище 38°C) відзначалась у 93% пацієнтів (приблизно у третини температура варіювала в межах 39–40°C) зі значним відсотком наявності «блідю» гіпертермії. Середня тривалість періоду лихоманки становила 2±1,4 доби. Максимальні значення температурної реакції мали місце в першу-другу добу перебування в стаціонарі. У більшості дітей спостерігались млявість, слабкість, зниження тону м'язів, мляве ссання або відмова від їжі та вживання рідини, сонливість, періодична вередливість та неспокій. У дітей першого року життя нерідко відмічались сухість шкіри та слизових оболонок, западання великого тім'ячка. При загальному огляді відмічали наявність гемодинамічних розладів (блідість шкіри та слизових різного ступеня, нерідко із сіруватим відтінком, мармуровість шкірних покривів), у 77% пацієнтів. У 18% пацієнтів на тлі токсикозу з ексикозом відмічено значний акроціаноз. У 21% пацієнтів гемодинамічні розлади супроводжувались порушенням серцевої діяльності (тахікардією, приглушенням серцевих тонів).

Пріоритетним місцем пошкоджувальної дії ротавірусу нами відмічений шлунково-кишковий тракт. Одним із провідних симптомів ротавірусної інфекції була діарея, яку відзначали у 98 пацієнтів. З перших днів її відзначали у 77 хворих, в більш пізні строки — у 22 хворих. Випорожнення були рідкі, жовтого або коричневого кольору, які в наступні дні могли змінюватись на жовто-зелені. Інколи у дітей першого року життя випорожнення були майже безбарвними. Частота випорожнень варіювала від 3–4 до 10–14 разів на добу, у 5 випадках частота випорожнень впродовж доби була 20 разів. Середня тривалість діарей-

ного синдрому становила 8±2,8 доби. Водянистими випорожненнями були протягом 5±1,3 доби. Часто в калі відмічали слиз та неперетравлені грудочки. Поряд з діареєю у більшості дітей з ротавірусною інфекцією мали місце біль, здуття та буркотіння у животі.

Провідними симптомами ротавірусної інфекції були гастроінтестинальні розлади: нудота, зригування, блювання, незасвоєння ентерального харчування, які відмічали у 61% пацієнтів. У 48,6% хворих гастроінтестинальні порушення з'являлись в першу добу захворювання, інколи випереджаючи появу діареї або розвивались одночасно з нею. У більшості випадків блювання було 1–4-разове, лише 9% пацієнтів мали багаторазове блювання.

Ротавірусна інфекція часто супроводжувалась симптомами гострого респіраторного захворювання, але здатність ротавірусів до розмноження в слизовій дихальних шляхів сумнівна. Нами спостерігалась наступна клініка ураження дихальних шляхів: закладеність носа, слизові виділення з носових ходів, біль та дертя в горлі, головний біль. Симптоми ураження верхніх дихальних шляхів могли випереджати симптоми ураження шлунково-кишкового тракту, як це відмічалось у 23% випадків, або нашаровуватись на симптоми ротавірусної інфекції (39% пацієнтів).

Нами відмічено, що на початку захворювання у переважної кількості хворих в загальному аналізі крові мали місце наступні зміни: прискорена ШОЕ, помірний лейкоцитоз або нормальна кількість лейкоцитів зі зрушенням лейкоформули вліво, які на тлі лікування могли змінюватись на абсолютний чи відносний лімфоцитоз. У 57,9% пацієнтів ротавіруси визначались в асоціації з умовно-патогенними бактеріями: *Staphylococcus*, *E. coli*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Kl. pneumoniae*, *E. aerogenes*. У 12,9% пацієнтів виявлено гриби роду *Candida albicans*.

Усі наші пацієнти з ротавірусною інфекцією були виписані з одужанням на 5–9 добу від початку лікування.

Висновки

Для специфічної діагностики ротавірусної інфекції та вірусологічного моніторингу у дітей доцільно використовувати швидкі тести на основі імунохроматографічного аналізу. Тести прості у застосуванні, не вимагають спеціального обладнання та спеціальних умов для проведення, характеризуються високою чутливістю та специфічністю (понад 96%), дозволяють отримати надійний якісний результат за 10 хвилин.

Особливістю ротавірусної інфекції у дітей молодшого віку є важкий перебіг захворювання з симптомами інтоксикації, діареї, блювання, катаральних явищ, дегідратації I–III ступеня. На тлі ротавірусної інфекції має місце активна умовно-патогенної флори, що в подальшому потребує корекції та контролю виявлених порушень.

На нашу думку, перспективою для подальших досліджень є виявлення здатності формування госпітальних штамів ротавірусів та вивчення резистентності їх до найбільш поширених дезінфікуючих розчинів і антисептиків, які застосовуються у дитячих стаціонарах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дзюблик І. В. Ротавірусна інфекція : [навч.—метод. посібн. для лікарів] / І. В. Дзюблик. — К. : Олпрінт, 2004. — 116 с.
2. Застосування швидких імунохроматографічних тестів в діагностиці ротавірусної інфекції у дітей в спеціалізованих дитячих лікувальних закладах : [інформ. лист №247] / Дзюблик І. В., Ковалюк О. В., Обертинська О. В., Костенко О. О. — К., 2005.
3. Роль об'єктів довкілля у розповсюдженості ротавірусної інфекції / Булавка Л. В., Бондаренко В. І., Задорожна В. І. [та ін.] // Довкілля та здоров'я. — 2002. — № 2. — С. 35–38.
4. Синчук Н. И. «Зимняя диарея»: новые возможности защиты детей от ротавирусной инфекции / Н. И. Синчук // Совр. педиатрия. — 2011. — № 4. — С. 111–114.

5. Etiology of acute diarrhea among children in developing countries: a multicentre study in five countries / Huilan S., Lu G. Z., Mathan M. M. [et al.] // Bull. World Health Organization. — Vol. 69 (5). — P. 549—555.
6. Haemorrhagic shock and encephalopathy associated with rotavirus infection / Makino M., Tanabe Y., Shinozaki K., Matsuno S. // Acta Paediatr. — 2006. — Vol. 165 (5). — P. 632—634.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

Г.И. Мантак, И.В. Сторожук, И.И. Андрикевич, И.П. Довгошиенко, Л.А. Ющенко, Т.А. Сауленко, Г.Г. Однорогова

Резюме. Проведено клиническое обследование 120 детей младшего возраста с ротавирусной инфекцией, которые находились на стационарном лечении в инфекционном боксированном диагностическом отделении Винницкой областной детской клинической больницы. Идентификацию вируса проводили с помощью высокочувствительного, специфичного, быстрого (10 минут) и простого в использовании cito-теста иммунохроматографического анализа. Ротавирусная инфекция у детей младшего возраста преимущественно имела тяжелое течение. В клинической картине ротавирусной инфекции преобладали: интоксикация, гемодинамические расстройства, гастроинтестинальные нарушения, катаральные явления, дегидратация разной степени тяжести.

Ключевые слова: дети, ротавирусная инфекция, клиника, диагностика.

PECULIARITIES CLINICAL COURSE AND MODERN DIAGNOSTICS OF ROTAVIRUS INFECTION IN YOUNG CHILDREN

G.I. Mantak, I.V. Storozhuk, I.I. Andrikevych, I.P. Dovgoshyenko, L.O. Yushchenko, T.O. Saulenko, G.G. Odnorogova

Summary. Is spent clinical inspection of 120 children of junior age with a rotavirus infection, which were on stationary treatment in the infectious diagnostic department of the Vinnitsa regional child's clinical hospital. Authentication of virus was conducted by the highly sensitive, specific, rapid (10 minutes) and simple in the use cito-test of immunochromatographic analysis. Rotavirus infection in young children had heavy flow of illness. In the clinical picture of rotavirus infection are dominated such intoxication, hemodynamic disorders, gastrointestinal disorders, catarrhal phenomena, dehydration of different degree of weight.

Key words: children, rotavirus infection, clinic, diagnostics.

НОВОСТИ

Зачатие детей в пробирке и время года: обнаружена связь

Тысячи женщин ежегодно становятся матерями благодаря процедуре экстракорпорального оплодотворения, однако на ее эффективность могут влиять самые различные факторы — включая и погоду за окном лаборатории.

Вспомогательные репродуктивные технологии стали почти обыденным явлением — практически в любой стране есть несколько клиник, сотрудники которых помогают обрести радость материнства многим женщинам. Однако эффективность таких процедур все еще недостаточно высока — она редко превышает 50% и зависит от влияния очень многих факторов.

По этой причине открытие индийских ученых имеет большое значение, так как позволяет повысить шансы на наступление беременности и рождение ребенка с помощью простого смещения во времени даты предполагаемого зачатия с помощью таких технологий.

Сотрудники центра репродуктивной медицины в индийском городе Хайдарабад (Kamineni Fertility Cen-

ter in Hyderabad, India) анализировали результаты 10 ранее выполненных исследований посвященных результативности процедур ЭКО и другой распространенной методики — внутриплазматической инъекции сперматозоида.

Они обнаружили, что результативность обеих репродуктивных технологий в значительной мере зависела от времени года. Так, летом беременность у пациенток наступала в среднем лишь в 18% случаев, зимой — в 21%, а наиболее высокими эти показатели были весной (27%) и осенью: успехом заканчивались в среднем 24% попыток.

«Возможно, негативное влияние на результаты использования вспомогательных репродуктивных технологий оказывали такие факторы как высокая загрязненность воздуха летом и дефицит солнечного света зимой», — полагает руководитель исследования профессор Шрисайлеш Виттхала (Srisailesh Vitthala).

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСЕ МЕРОПРИЯТИЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА

Л.С. Кривенко, А.С. Огурцов

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Были обследованы пациенты в возрасте 17 лет, проведена профессиональная гигиена полости рта двумя способами: по стандартной схеме и с применением фотодинамической терапии. Изменения в гигиеническом статусе были выявлены незначительные, в то время как степень воспаления тканей пародонта значительно отличалась.

Ключевые слова: профессиональная гигиена полости рта, фотодинамическая терапия.

Введение

Заболевания полости рта относятся к группе наиболее распространенных среди детского и взрослого населения [1]. Особую социальную группу составляют школьники старших классов, учащаяся молодежь, которой присуще нарушение питания, режима труда и отдыха. Анализ структуры стоматологической патологии показал, что наиболее часто у студенческой молодежи встречается кариес зубов — 98–100% обследованных, доля пациентов с множественным кариесом (более 5 пораженных зубов) составляет 90%. Заболевания тканей пародонта занимают второе место по частоте и распространенности среди общего числа стоматологических заболеваний, при этом заболеваемость гингивитом и пародонтитом достигает 80–100% [2]. Среди молодежи в возрасте 15–18 лет, по данным различных авторов, распространенность заболеваний пародонта составляет 96,6% [3].

Большинство исследователей придерживается того мнения, что микробный фактор, который в клинике приравнивается к зубной бляшке или биопленке, является главным в этиологии заболеваний пародонта [4]. При увеличении массы биопленки, отсутствии механической очистки зуба, создаются благоприятные условия для увеличения бактериальной инвазии и развития воспалительного процесса в тканях пародонта. Поэтому для успешной профилактики и терапии заболеваний тканей пародонта необходимо проведение профессиональной гигиены полости рта [5]. Согласно современным представлениям, профессиональная гигиена полости рта — это регулярный комплекс мероприятий, который проводится стоматоло-

гом и направлен на предупреждение развития кариеса и заболеваний пародонта, включает в себя профессиональную чистку зубов, контролируруемую индивидуальную гигиену полости рта, использование минерализующих средств.

Согласно мнению авторов, существует определенный алгоритм процедуры удаления зубных отложений, который включает в себя следующие пункты:

1. Антисептическая обработка полости рта.
2. Проведение при необходимости местного аппликационного обезболевания.
3. Удаление минерализованных над- и поддесневых зубных отложений.
4. Финишная полировка поверхностей.
5. Флюоризация поверхностей [5].

В литературе присутствуют сообщения о высокой степени травматизации маргинальной части десны при проведении процедуры удаления зубных отложений, а также о том, что данное воспаление в тканях пародонта сохраняется в течение определенного времени после проведения процедуры [6].

Комплексное лечение больных пародонтитом направлено на устранение воспалительного процесса в тканях пародонта с восстановлением функциональных свойств элементов соответствующих тканей. Для решения данной задачи врачу предоставлен широкий выбор фармакологических препаратов, а также некоторые виды физиотерапии. В частности, авторами установлена высокая эффективность поляризованного света аппарата БИОПТРОН в комплексном лечении генерализованного пародонтита [7].



Рис.1. До проведения профессиональной гигиены традиционным способом



Рис.2. После проведения профессиональной гигиены традиционным способом, выраженная кровоточивость и воспаление маргинальной части десны

Целью нашего исследования явилась сравнительная оценка эффективности традиционного алгоритма проведения мероприятий профессиональной гигиены и комплекса мероприятий профессиональной гигиены с использованием фотодинамической терапии.

Материал и методы исследования

Для обследования было отобрано 129 пациентов в возрасте 17 лет. Для изучения степени воспаления тканей пародонта до и после профессиональной гигиены нами был использован папилярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) в модификации Парма, для оценки гигиены полости рта был использован индекс Грин—Вермиллиона. Для субъективной оценки пациентами степени травматизации десны было проведено анкетирование.

Профессиональная гигиена была проведена 40 пациентам. 20 пациентов составили контрольную группу, в которой профессиональная гигиена проводилась по стандартной схеме. Данная схема включала антисептическую обработку полости рта 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата, удаление минерализованных наддесневых и поддесневых отложений при помощи ультразвука, сглаживание поверхности корня при помощи зоноспецифических кюрет, полировка поверхности зуба при помощи абразивной пасты и циркулярных, конических щеточек (рис. 1, 2).

Основную группу составили 20 пациентов, которой, помимо стандартных мероприятий профессиональной гигиены, были добавлены два сеанса фотодинамической терапии. Нами был использован аппарат БИОПТРОН-компакт, в соответствии с рекомендациями производителя методика включала аппликацию геля фотодитазина на 5 мин на область десны, орошение зоны препаратом Оксиспрей и световое воздействие через красный фильтр длительностью 2 мин, количество сеансов — 2.

Результаты исследования и их обсуждение

Анкетирование пациентов показало, что кровоточивость десен до проведения профессиональной гигиены у себя отме-

чали 37% опрошенных. В контрольной и основной группе были различия во времени, необходимом для купирования неприятных ощущений после проведения комплекса мероприятий, связанных с удалением зубных отложений, таких как зуд, кровоточивость десен. Так, в контрольной группе неприятные ощущения сохранялись в течение 7 дней и более, а в опытной группе проходили через 2–3 дня. Субъективные улучшения состояния десен (уменьшение кровоточивости, боли десен) в контрольной группе отмечали 72% опрошенных, а в опытной группе — 93% опрошенных студентов.

Анализ результатов гигиенического состояния полости рта показал, что до проведения профессиональной гигиены у пациентов индекс гигиены по Грин—Вермиллиону был равен $1,91 \pm 0,05$, что в клинике оценивается как неудовлетворительный уровень гигиены. Индекс РМА = $19,1 \pm 0,4$, что соответствует легкой степени гингивита. В контрольной группе после проведенных мероприятий мы отметили улучшение гигиены полости рта, индекс гигиены по Грин—Вермиллиону — $0,8 \pm 0,05$, в основной группе также произошла нормализация гигиенического состояния, индекс гигиены — $0,6 \pm 0,05$. Степень воспаления в тканях пародонта отличалась в контрольной и опытной группе, в контрольной группе индекс РМА = $12 \pm 0,4$, тогда как в основной группе индекс РМА = $3 \pm 0,4$, что говорит о практически полной ликвидации воспалительных явлений в тканях пародонта при введении в стандартную схему профессиональной гигиены фотодинамической терапии.

Выводы

Проведение комплекса профессиональной гигиены привело к улучшению гигиенического статуса полости рта пациентов в обеих группах. В то же время проявления воспалительных изменений в тканях пародонта, связанных с проведением профессиональной гигиены, при использовании фотодинамической терапии уменьшались в более короткий срок. Это является предпосылкой для более детального изучения фотодинамической терапии в комплексе мероприятий профессиональной гигиены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коломыткина О. В. Значение образовательной программы в повышении мотивации школьников к профилактике кариеса зубов / Н. А. Лунова, Е. Б. Маслак, О. В. Коломыткина // Нижегород. мед. журн. — 2005. — № 2. — С. 179–180.
2. Остапко О. І. Стан тканин пародонту у дітей та підлітків як індикатор стану довкілля / О. І. Остапко // Наук. вісн. Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. — 2006. — № 2. — С. 103–106.
3. Макеева И. М. Распространенность стоматологических заболеваний у студенческой молодежи Москвы и потребность в их лечении / И. М. Макеева, В. Ю. Дорошина, А. С. Проценко // Стоматология. — 2009. — № 6. — С. 4–8.
4. Ширшова Н. Е. Медико-социальные основы профилактики заболеваний пародонта у студенческой молодежи : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Е. Ширшова. — Пермь, 2007. — 23 с.
5. Афанасьева У. В. Микробный состав зубной бляшки и современные методы его коррекции / У. В. Афанасьева, Г. Е. Афиногенов, А. М. Соловьева // Пародонтология. — 2001. — № 1–2. — С. 9.
6. Хоменко Л. А. Профессиональная гигиена полости рта при заболеваниях тканей пародонта / Л. А. Хоменко, И. Н. Голубева // Совр. стоматол. — 2010. — № 1. — С. 32–36.
7. Грудянов А. И. Заболевания пародонта / А. И. Грудянов. — М., 2009. — 336 с.
8. Чаленко Ю. В. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту з використанням кріодеструкції і наступним світлолікуванням : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2004. — 20 с.

ФОТОДИНАМІЧНА ТЕРАПІЯ У КОМПЛЕКСІ ЗАХОДІВ ПРОФЕСІЙНОЇ ГІГІЄНИ ПОРОЖНИНИ РОТА

Л.С. Кривенко, О.С. Огурцов

Резюме: Були обстежені пацієнти віком 17 років, проведена професійна гігієна двома методами: за стандартною схемою та з використанням фотодинамічної терапії. Зміни у гігієнічному статусі були незначними, у той час як ступінь запалення тканин пародонту значно відрізнявся.

Ключові слова: професійна гігієна порожнина рота, фотодинамічна терапія.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN COMPLEX OF PROFESSIONAL HYGIENE PROCEDURE

L. Krivenko, O. Ogurtsov

Summary. Patients in age of 17 were observed. Professional hygiene was performed by two methods: standard method and using photodynamic therapy. There was not a big difference in hygienic status, but inflammation in parodontal tissues differed a lot.

Key words: professional hygiene of oral cavity, photodynamic therapy.

АНАЛІЗ ПОКАЗАНЬ ДО ЗАГАЛЬНОГО ЗНЕБОЛЮВАННЯ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ САНАЦІЇ У ДІТЕЙ

Г.М. Солонько

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Проведено аналіз показань до загального знеболювання у дітей при стоматологічній санації. Всього за період 2006–2011 рр. обстежено і сановано 648 дітей. У всіх випадках наркоз був єдиною можливістю способом знеболювання. Інтенсивність карієсу в обстежених дітей становила понад 8 зубів, вони вимагали не тільки пломбування, але й ендодонтичного лікування, а також видалення. Автори чітко розподілили усі показання для проведення загального знеболювання у дітей на загальносоматичні і стоматологічні та визначили їхню питому вагу у загальному складі показань. Виявилося, що переважна кількість дітей мали як соматичні, так і стоматологічні показання для проведення наркозу для стоматологічної санації, які повинні визначатися спільно анестезіологом і стоматологом. Чітке визначення показань до проведення наркозу дозволить мінімізувати ризик анестезіологічного забезпечення і стоматологічного втручання та надати стоматологічну допомогу усім дітям, що її потребують.

Ключові слова: діти, загальне знеболювання, стоматологічна санація.

Вступ

Висока поширеність стоматологічних хвороб у дітей, підвищений ризик їх впливу на соматичне здоров'я вимагають розробки та впровадження нових методик профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань. Зокрема не втрачає актуальності проблема попередження та лікування карієсу, як молочних, так і постійних зубів. Попри те, що в останні десятиріччя розробці нових методик діагностики, лікування та профілактики карієсу та його ускладнень у дітей було присвячено багато наукових досліджень, захворюваність на карієс продовжує зростати, а якість надання стоматологічної допомоги дітям залишається невисокою. Часто навіть досвідчені лікарі мають труднощі в діагностиці стоматологічних захворювань у дітей, виборі тієї чи іншої методики лікування залежно від стадії розвитку зубо-щелепної системи, стоматологічного та соматичного статусу та можливості співпраці з дитиною та батьками. Ці фактори суттєво впливають на прогноз лікування, а можливість психологічної співпраці з дитиною відбивається на якості та обсязі лікувальних заходів. Водночас визначальною рисою характеру дитини є лабільність її емоцій та неготовність до стоматологічних втручань в різні періоди дитинства, відчуття емоційної напруги, страху [1,3,5,8]. На жаль, перша зустріч дитини із стоматологом часто супроводжується больовими відчуттями, які накладаються на природні відчуття страху перед невідомим, яким є найпростіші стоматологічні маніпуляції та звичайні інструменти [3,5]. Очікування болю від стоматологічних маніпуляцій формується в ранньому дитинстві і надалі важко піддається корекції, що призводить до неефективного знеболювання та повної відмови від лікування в майбутньому [2,7,15].

Виходячи з цього, в багатьох випадках лише загальне знеболювання стає єдиною можливою формою анестезії. Крім пацієнтів з виразними психогенними реакціями, проведення загального знеболювання при стоматологічній санації потребують інші категорії дітей. Визначення показань до проведення наркозу для стоматологічної санації часто буває складним для лікаря-стоматолога. Крім того, розвиток сучасної амбулаторної анестезіології дозволяє значно розширити діапазон діагностичних маніпуляцій, оперативних втручань, лікувальних заходів, що здійснюються в поліклініці [10,13,14]. Правильна організація анестезіологічного забезпечення в амбулаторних умовах значно знижує ризик виникнення побічних явищ та ускладнень. Водночас лише окремі дослідження чітко визначають показання до проведення санації під загальним знеболюванням в амбулаторних умовах, але часто без урахування віку дитини, її соматичного статусу, періоду розвитку зубо-щелепової системи [4,8,9,12].

Метою даної роботи стало визначення та узагальнення показань до проведення загального знеболювання для стоматологічної санації у дітей, що ґрунтуються на даних літератури і власних дослідженнях.

Матеріали і методи

Проаналізовано показання до проведення наркозу у 648 дітей, які звернулись з метою стоматологічної санації в амбулаторних умовах у 2006–2011 рр.

Всі діти були розподілені на 4 групи. Першу групу склали 280 дітей раннього віку (1–3 роки) – 196 хлопчиків та 84 дівчинки; у 2-гу групу увійшли 266 дітей дошкільного віку (4–6 років) – 178 хлопчиків та 88 дівчаток; 3-ю групу склали 76 дітей молодшого шкільного віку (7–9 років) – 34 хлопчики та 42 дівчинки; 4-у групу склали 26 підлітків (10–12 років) – 18 хлопців і 8 дівчат (табл. 1).

Таблиця 1

Віко-стативна структура пацієнтів, яким проведено санацію під загальним знеболюванням в амбулаторних умовах

Група	Вік, роки	Кількість дітей	Хлопчики		Дівчатка	
			абс.	%	абс.	%
1	1–3	280	196	70,0	84	30,0
2	4–6	266	178	67,41	88	32,59
3	7–9	76	34	46,15	42	53,85
4	10–12	26	18	75,0	8	25,0
Всього		648	426	66,26	222	33,74

Всі пацієнти були обстежені стоматологом та анестезіологом. У них було діагностовано множинний карієс, загальне знеболювання було єдиною можливим способом анестезії для проведення санації ротової порожнини. Обґрунтуванням для проведення наркозу при санації ротової порожнини стала неможливість виконання стоматологічних втручань під місцевою анестезією або без неї, повна відсутність контакту з пацієнтом. Відбір пацієнтів та оцінка ступеня ризику знеболювання при амбулаторному стоматологічному лікуванні є основою безпеки. Враховували, що передопераційні вимоги до загального знеболювання в амбулаторних умовах такі ж, як і до госпіталізованих пацієнтів. Стандартними вимогами були: збір анамнезу та фізикальне обстеження дитини, проведення відповідних лабораторних тестів, достатній період післяопераційного спостереження [6,11].

Обов'язковою була письмова інформована згода батьків або опікунів дитини на проведення загального знеболювання та заповнення розробленої нами анестезіологічної анкети. Крім соматично здорових дітей з анестезіологічним ризиком по ASA I, наркоз проведено 94 (14,5%) дітям із супутньою патологією (ASA II): ДЦП, синдром Дауна, аутизм, фенілкетонурия, бронхіальна астма, пієлонефрит, пролапс мітрального клапана, лейкоемія, гідроцефалія, ліпоїдоз, цукровий діабет, стан після ЧМТ, наявність водія ритму (кардіостимулятора) тощо. У всіх дітей показання до проведення наркозу визначались спільно стоматологом та анестезіологом після збору анамнезу, визначення стоматологічного статусу та додаткового обстеження. Враховували також, що специфіка амбулаторного прийому відбувається на визначенні показань до стоматологічної санації під загальним знеболюванням, дещо звужуючи їх. У результаті було виділено наступні групи дітей, що мають стоматологічні та загальносоматичні показання для проведення загального знеболювання:

I. Загальносоматичні показання:

1. Діти віком до 3-х років.
2. Діти будь-якого віку з психоемоційною збудливістю, з непереборним страхом перед лікуванням.
3. Діти з вадами розвитку та захворюваннями ЦНС, які супроводжуються зниженням інтелекту (хвороба Дауна, ДЦП, олігофренія, родова травма, гідроцефалія, епілепсія, підвищена судомна готовність).
4. Діти із соматичними захворюваннями, перебіг яких може змінитись під час стоматологічного лікування (вроджені та набуті вади серця — в стадії компенсації, бронхіальна астма, цукровий діабет).
5. Діти з алергічною реакцією на місцеві анестетики, схильністю до алергічних реакцій, анафілактичним шоком чи набряком Квінке в анамнезі.
6. Діти із схильністю до втрати свідомості.
7. Неможливість носового дихання (наприклад, наявність аденоїдів).

II. Стоматологічні показання:

1. Діти дошкільного та молодшого шкільного віку з множинним ускладненим карієсом, лікування яких вимагає численних відвідувань.
 2. Діти з досвідом неуспішного лікування.
 3. Пацієнти, що потребують травматичних втручань (наприклад, множинне видалення зубів, френулотомія).
 4. Гострі гнійні запальні процеси (абсцес, флегмона, остеомиєліт).
 5. Діти з вираженим блотовним рефлексом, підвищеною саливацією, макроглосією, обмеженим відкриванням рота.
 6. Неефективність місцевої анестезії.
- III. Бажання батьків провести дитині лікування під наркозом при відсутності протипоказань.
- Крім того, нами були враховані відносні протипоказання до проведення загального знеболювання, що стосуються наступних захворювань та станів у дитини [4,6,7,8]:

1. Гострі інфекційні захворювання, у тому числі гострий герпетичний стоматит.
2. Гострі захворювання печінки та нирок.
3. Декомпенсовані вади серця.
4. Декомпенсована форма цукрового діабету.
5. Важкі форми рахіту.
6. Пневмонія.
7. Бронхіальна астма в нападний період.
8. Анемія (рівень гемоглобіну менше за 100 г/л), тромбоцитопенія (рівень тромбоцитів менший за 120 000/мкл).
9. Патологічне ожиріння з гемодинамічними та респіраторними проблемами.
10. Повний шлунок.

Усім дітям лікування проводилось під тотальною внутрішньовенною анестезією (total intravenous anaesthesia) з використанням гіпнотика ультракороткої дії пропофолу. Обов'язковим був стандартний моніторинг пацієнта під час наркозу (ЕКГ, неінвазивне вимірювання АД, частоти дихання, пульсу, рівня сатурації крові, термометрія). У всіх пацієнтів наркоз перебігав гладко із стабільною гемодинамікою; функції ЦНС відновлювались в середньому протягом 30 хвилин, а через 1 годину діти відпускались додому під спостереження батьків з можливістю телефонного контакту з лікуючим лікарем та анестезіологом.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи структурний склад дітей, яким було проведено санацію ротової порожнини під наркозом, ми встановили, що серед всіх дітей переважну більшість склали діти віком 1–3 роки — 280 чоловік (43,2%), причому кількість хлопців цього віку у понад вдвічі перевищувала кількість дівчат — 196 (70,0%) і 84 (30,0%) відповідно. У решті дітей показання до проведення загального знеболювання визначались загальносоматичним та психологічним станом, а також стоматологічним статусом. Причому слід зазначити, що у значній кількості дітей показання до проведення наркозу визначались одночасно кількома

Таблиця 2

Розподіл дітей із загальносоматичними показаннями до загального знеболювання

Показання до наркозу	Всього дітей		Хлопчики		Дівчатка	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вік 1–3 роки	280	43,2	196	70,0	84	30,0
Страх перед лікуванням	318	49,07	213	66,98	105	33,02
Вади розвитку та захворювання ЦНС	34	5,24	26	76,47	8	23,53
Соматичні захворювання	55	8,48	32	58,18	23	41,82
Обтяжений алергологічний анамнез	158	24,3	108	68,35	50	31,65
Схильність до втрати свідомості	12	1,85	9	75,0	3	25,0

Таблиця 3

Розподіл дітей за стоматологічними показаннями до проведення лікування під наркозом

Показання	Всього		Хлопчики		Дівчатка	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Множинний карієс	648	100	426	66,26	222	33,74
Досвід неуспішного лікування	296	45,68	202	68,24	94	31,76
Плановані травматичні втручання	282	43,51	190	67,37	92	32,63
Гострі гнійні запальні процеси	206	31,79	125	60,68	81	39,32
Фізіологічні перешкоди (блювотний рефлекс, підвищена саливація тощо)	38	5,86	28	73,68	10	26,32

факторами, що підтверджує правильність рішення лікарів про проведення загального знеболювання для виконання стоматологічної санації.

Далі ми визначили питому вагу різних факторів, що впливають на прийняття рішення про проведення загального знеболювання різним категоріям дітей із соматичними показаннями (табл. 2). Найбільшу групу серед дітей всіх вікових груп склали діти із вагомим психологічним фактором — непероборним страхом перед лікуванням — їх серед обстежених дітей було 318 (49,07%), причому хлопців у понад двічі більше, ніж дівчат, — 213 та 105 відповідно. Абсолютно всі діти у віці 1–3 роки мали множинний карієс (а їх 280 — 43,2% від загальної кількості дітей) та отримали стоматологічне лікування під наркозом. Привертає увагу, що серед санованих під наркозом виявилось досить багато дітей із обтяженим алергологічним анамнезом — 158 (24,3% від усіх дітей), причому 34 (21,52%) з них стояли на обліку у алерголога з приводу бронхіальної астми — 20 хлопчиків та 14 дівчаток.

У визначенні показань до санації ротової порожнини під загальним знеболюванням у дітей вагоме значення має також стоматологічний статус дитини. Тому ми вважали за необхідне проаналізувати показання до наркозу у дітей за стоматологічними критеріями (табл. 3). Як видно з таблиці 3, всі діти мали множинний карієс з інтенсивністю ураження від 8 зубів у дітей 1–3 років до 12 зубів у дітей дошкільного віку. Із 368 дітей від 4 до 12 років 296 (80,43%) мали досвід неуспішного попереднього стоматологічного лікування, причому хлопчиків з таким досвідом значно більше, ніж дівчаток, — 202 та 94 відповідно. Неуспішне попереднє лікування, як правило, пов'язане із неможливістю налагодження співпраці із дитиною попереднім лікуючим лікарем. Часто батьки звертаються по стоматологічну допомогу до лікаря, який не є дитячим стоматологом і не має досвіду спілкування з дітьми та навиків їх психологічної підготовки до стоматологічного лікування. Також є випадки відстрочення батьками першого візиту дитини до стоматолога («поки нічого не болить») та подальшого звертання до будь-якого лікаря ургентно для надання невідкладної допомоги з приводу ускладненого карієсу, що призводить до вимушених насильних дій та болючих маніпуляцій щодо дитини. Все це призводить до виникнення виразних стресових ситуацій, відмови дитини від подальшого стоматологічного лікування, великої кількості неуспішних візитів, неможливості налагодити співпрацю та довіру до лікаря. У такому випадку лише загальне знеболювання стає єдиною можливістю для проведення стоматологічної санації та зняття стресових ситуацій у дитини та батьків.

Достатньо велику групу склали пацієнти, які потребували травматичних втручань під час стоматологічної санації, таких як множинне видалення зубів із ускладненим карієсом. Пацієнтів з показаннями до видалення 2-х та більше зубів було 282, що склало 43,51% із всіх дітей (190 хлопчиків та 92 дівчинки).

Гострі гнійні запальні процеси щелепово-лицевої ділянки у дітей — це підстава для проведення ургентного

втручання під загальним знеболюванням. При діагностуванні у дитини абсцесу, флегмони, остеомиєліту суттєво порушується загальний стан, тому оперативне втручання проводиться лише в умовах щелепово-лицевого стаціонару з госпіталізацією пацієнтів. В амбулаторних умовах підставою для невідкладного лікування дитини під загальним знеболюванням для нас був гострий одонтогенний періостит, загострення хронічного періодонтиту, в окремих випадках — гострий пульпіт з виразним больовим синдромом.

Третині пацієнтів — 206 (31,79%) — було проведено ургентне втручання під загальним знеболюванням. Слід зазначити, що переважно всі вони були у віці до 6-ти років — 156 дітей із 206 (75,72%), інші 50 (24,28%) дітей входили у вікову групу молодших школярів. На нашу думку, виникнення невідкладних ситуацій у дошкільнят переважно пов'язане із пізнім звертанням батьків по стоматологічну допомогу, невисокою поінформованістю їх щодо профілактики карієсу та важливості лікування молочних зубів, упередженого ставлення до використання загального знеболювання для стоматологічної санації, а також із відсутністю анестезіологічних кабінетів у стоматологічних закладах державної форми власності.

Щодо анатомо-фізіологічних перешкод для здійснення стоматологом своїх лікувальних дій, таких як виразний блювотний рефлекс у дитини, підвищена саливація, макроглотія, обмежене відкривання рота, то всі вони переважали у дітей із вродженими вадами розвитку, захворюваннями ЦНС, що характеризуються зниженням інтелекту. Всього таких дітей було 38 (з них 34 із вадами розвитку та захворюваннями ЦНС), що склало 5,86% від усіх дітей. Лише робота в умовах наркозу дозволить стоматологу якісно виконати лікувальні маніпуляції і з хорошим прогнозом здійснити стоматологічну санацію дитини.

Невелику групу серед санованих нами дітей склали діти, чий батьки мали бажання провести стоматологічну санацію під наркозом і які не мали протипоказань до проведення загального знеболювання. Такі випадки нечисленні — у нашому дослідженні було лише 10 (1,54%) таких пацієнтів, яких батьки привезли для стоматологічного лікування з інших міст.

Висновки

Проаналізовані нами показання до стоматологічного лікування дітей в умовах загального знеболювання свідчать про те, що є багато категорій хворих, які мають стоматологічні і/або соматичні показання до проведення наркозу, тому у стоматологічних поліклініках державної форми власності необхідна організація анестезіологічних служб для надання такого виду допомоги.

Правильно визначені показання до стоматологічного лікування дітей під наркозом дозволяють надати стоматологічну допомогу всім дітям, що її потребують, з мінімальним ризиком, підвищити якість стоматологічної допомоги, попередити ускладнення та в цілому покращити стоматологічне здоров'я дитячого населення.

ЛІТЕРАТУРА

- Акимова И. В. Санация полости рта под внутривенной комбинированной анестезией на амбулаторном приеме : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Акимова. — М., 2003. — 20 с.
- Задоя Н. І. Диференційована седативна підготовка дітей 7—11 років при хірургічній санації порожнини рота : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. І. Задоя. — Полтава, 2005. — 18 с.
- Кисельникова Л. П. Стоматологическая помощь детям раннего возраста в условиях общего обезболивания / Л. П. Кисельникова, А. В. Токарева // Рос. стоматол. — 2008. — № 1. — С. 33—38.
- Курякина Н. В. Терапевтическая стоматология детского возраста / Н. В. Курякина. — Н. Новгород, 2001. — С. 145—151.
- Ларенцова Л. И. Диагностика и коррекция негативного поведения детей на амбулаторном стоматологическом приеме / Л. И. Ларенцова, Е. А. Рвачева, Д. В. Любимова // Рос. стоматол. журн. — 2008. — № 5. — С. 50—51.
- Михельсон В. А. Анестезия и интенсивная терапия в педиатрии / В. А. Михельсон, В. А. Сидоров, С. М. Степаненко. — М., Дельрус, 2007. — 128 с.
- Смоляр Н. І. Особливості санації дітей під загальним знечуженням в амбулаторних умовах / Н. І. Смоляр, Г. М. Солонько // Сучасні технології профілактики та лікування в стоматології : матеріали ІІ (ІХ) з'їзду Асоціації стоматологів України. — К., 2004. — С. 122—124.
- Стош В. И. Общее обезболивание и седация в детской стоматологии / В. И. Стош, С. А. Рабинович. — М. : ГЭОТАР Медиа, 2007. — 176 с.
- Bell F. L. An analysis of children requiring multiple general anaesthetics (GA's) for dental treatment / F. L. Bell // International Journal of Paediatric Dentistry. — 2009. — Vol. 19. — P. 65.
- Body weight of Australian children undergoing treatment of caries under general anaesthesia / H. Fung, N. Prabhu, A. Cameron, A. Blinkhorn // International Journal of Paediatric Dentistry. — 2009. — Vol. 19. — P. 85.
- Buchek A. Monitoring of healthy and handicapped patient within treatment under general anaesthesia / A. Buchek, M. Stankova, K. Ginsalova // International Journal of Paediatric Dentistry. — 2009. — Vol. 19. — P. 22.
- Dental treatment in children under general anaesthesia — the retrospective study / R. Ivancakova, Z. Sustova, B. Havlovicova, Z. Rehackova // International Journal of Paediatric Dentistry. — 2009. — Vol. 19. — P. 21.
- Paterson S. A. Pediatric dentistry in the new millennium. Use of inhalation sedation in Pediatric Dentistry / Paterson S. A., Tahmassebi J. F. // Dent. Update. — 2003. — Vol. 30. — P. 350—358.
- Provision of dental general anaesthesia for children and associations with social deprivation / F. Gilchrist, S. A., Craig, H. D. Rodd, A. King // International Journal of Paediatric Dentistry. — 2009. — Vol. 19. — P. 123.
- Zajac M. Znieczulenie ogolne w gabinecie stomatologicznym / M. Zajac, K. Zajac, G. Chotocinski // Magazyn stomatologiczny. — 2000. — S. 64—67.

АНАЛИЗ ПОКАЗАНИЙ К ОБЩЕМУ ОБЕЗБОЛИВАНИЮ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ САНАЦИИ У ДТЕЙ

Г.М. Солонько

Резюме. Проведен анализ показаний для общего обезболивания у детей при стоматологической санации. Всего за период 2006—2011 гг. обследовано и санировано 648 детей. Во всех случаях наркоз стал единственным возможным способом обезболивания. Интенсивность кариеса у обследованных детей составляла больше 8 зубов, они требовали не только пломбирования, но и эндодонтического лечения, а также удаления. Авторы четко разделили все показания для проведения общего обезболивания у детей на общесоматические и стоматологические и определили их удельный вес в общем составе показаний. Оказалось, что подавляющее число детей имели как соматические, так и стоматологические показания для проведения наркоза для стоматологической санации, которые должны определяться совместно анестезиологом и стоматологом. Четкое определение показаний к проведению наркоза позволит свести к минимуму риск анестезиологического обеспечения и стоматологического вмешательства и оказать стоматологическую помощь всем нуждающимся в ней детям.

Ключевые слова: дети, общее обезболивание, стоматологическая санация.

THE ANALYSIS OF INDICATIONS FOR DENTAL TREATMENT IN CHILDREN UNDER GENERAL ANAESTHESIA ON IN OUTPATIENT CLINIC

H.M. Solonko

Summary. The analysis of indications for general anaesthesia in children during dental treatment. 648 children were examined and treated for the period 2006—2011. General anaesthesia was the only possible method of anaesthesia in all cases. Caries intensity in examined children compose of more than 8 teeth, they demanded not only teeth fillings, but endodontic treatment and teeth extraction as well. The authors clearly divided the indications for conducting general anaesthesia in children into somatic and dental and evaluated specific weight in the total number of indications. It appeared that overwhelming majority of children had both somatic and dental indications for conducting general anaesthesia for dental treatment, which has to be defined by dentist and anaesthesiologist jointly. Clear definition of indications for conducting general anaesthesia will allow to minimize a risk of anesthetic maintenance and dental intervention, thus provide dental assistance to those children in need.

Key words: children, general anaesthesia, dental treatment.

ДИАГНОЗ ДО: ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Пренатальная диагностика начала развиваться как отдельное направление медицины в 80-х годах прошлого века. За 30 лет то, что казалось тогда почти фантастикой, сегодня является обычной медицинской практикой. Некоторые методы пренатальных исследований распространены меньше, некоторые используются повсеместно, например, УЗИ, без проведения которого мы сейчас не представляем беременность. Но, чем большее распространение получают возможности пренатальной диагностики, тем чаще поднимается вопрос об этичности прогнозирования тяжелых врожденных пороков, ведь в некоторых случаях врачи вынуждены рекомендовать прерывание беременности.

Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней начала развиваться на стыке акушерства, гинекологии, неонатологии, медицинской генетики, а также патофизиологии, биохимии, цитогенетики, молекулярной биологии и генетики человека. Различные методы пренатальной диагностики, задействованные в разные сроки беременности, позволяют выявлять до 80% плодов с дефектами развития внутренних органов и до 65% плодов с хромосомными нарушениями, в том числе болезнью Дауна. За возможность такой диагностики современная медицина в определенной степени должна быть благодарна **Грегору Иоганну Менделю**, австрийскому биологу и ботанику, сыгравшему



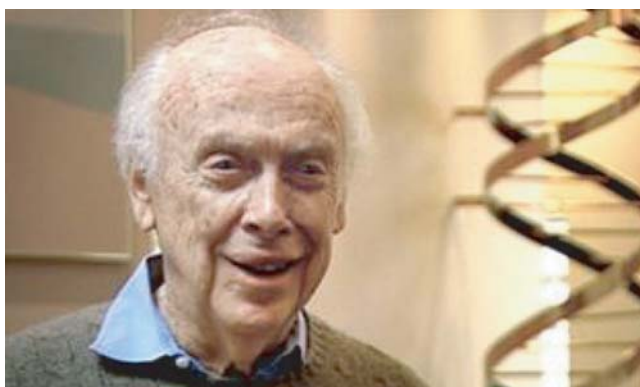
Грегор Иоганн Мендель (Gregor Johann Mendel, 1822-1884)

Грегору Иоганну Менделю принадлежит открытие закона единообразия гибридов первого поколения, закона расщепления признаков и закона независимого наследования признаков, впоследствии названных Законами Менделя. Свои открытия он сделал, проводя опыты на выращенном в монастырском саду горохе.

большую роль в развитии представлений о наследственности. Открытые им закономерности, названные позднее Законами Менделя, стали первым шагом к современной генетике. **С 1856 по 1863 год** он, будучи сначала монахом, а потом аббатом Августинского монастыря, проводил опыты по изучению изменений признаков растений, и **в марте 1865 года** доложил о результатах своих экспериментов Обществу естествоиспытателей в Брюнне, потом его исследования были изданы под названием «Опыты над растительными гибридами». Мендель сам рассылал отписки своей работы известным тогда ботаникам, но интереса никто из них не проявил. Но все же предчувствие значимости открытий оставалось: на могильной плите, под которой покоится австрийский ботаник, значится: «Мое время еще придет!» Действительно, Законы Менделя по праву оценили только в начале XX века, с развитием представлений о генах.

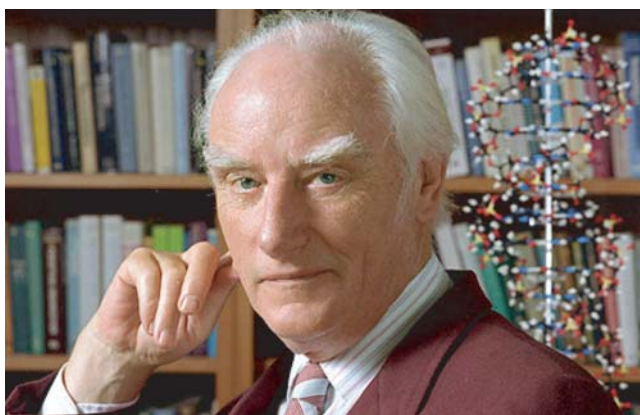
Само слово «генетика» впервые употребили **в 1905 году**. Далее с завидной периодичностью делались открытия, формировавшие взгляды ученых на унаследование характеристик живыми организмами. **В 1953 году Джеймс Дьюи Уотсон и Фрэнсис Крик** определили структуру ДНК. Далее снова следовали годы поисков и открытий, и **в 1977 году Фредерик Сэнгер** предложил ученым технологию чтения нуклеотидной последовательности молекулы ДНК. **В 1983 году** была разработана технология полимеразной цепной реакции, позволяющая изолировать и усиливать определенные элементы ДНК.

Конечно же, это лишь часть исследований и опытов, одним из результатов которых стала возможность диагностировать пороки развития и наследственные заболевания в период вынашивания плода. Хромосомные болезни сейчас можно установить практически на любом сроке беременности; пороки, связанные с ослаблением или исчез-



Джеймс Дьюи Уотсон (James Dewey Watson, 1928)

Джеймс Уотсон поддерживает идею генетического скрининга и генной инженерии в отношении человека в своих выступлениях. Среди его высказываний есть и такие: «Некоторые говорят, что если мы сделаем всех девушек красавицами, это будет ужасно. Я думаю, это было бы великолепно» и «Если бы можно было найти ген, отвечающий за сексуальную ориентацию, и какая-нибудь женщина решила бы, что не хочет иметь гомосексуального ребенка, – что же, ну и пусть». Из-за этого высказывания коллегам пришлось оправдывать известного ученого.



Фрэнсис Крик (Francis Crick, 1916-2004)

Фрэнсис Крик — Нобелевский лауреат 1962 года по физиологии и медицине за открытия, касающиеся молекулярной структуры нуклеиновых кислот и их значения для передачи информации в живых системах, сделанные совместно с Джеймсом Уотсоном. Фрэнсис Крик также известен тем, что сформулировал центральную догму молекулярной биологии.



Фредерик Сэнгер (Frederick Sanger, 1918)

Фредерик Сэнгер впервые установил последовательность расположения аминокислот инсулина. Лауреат Нобелевской премии по химии в 1958 году за работы по определению структур белков, особенно инсулина, и в 1980 году за вклад в определение последовательности оснований в нуклеиновых кислотах.

новением конечностей, заращиванием естественных каналов, отсутствием головного или спинного мозга устанавливают после 12-й недели развития плода. Пороки сердца и почек поддаются диагностике во второй половине беременности. Сейчас применяют прямые и непрямые методы пренатальной диагностики. К прямым методам относятся различные виды ультразвукового исследования (ультрасонография, эхография). Они, к счастью, распространены повсеместно — как уже было сказано, в современных условиях сложно представить себе беременную, не прошедшую ультразвуковую диагностику. УЗИ позволяет обнаружить у плода отсутствие головного и спинного мозга, чрезмерное количество спинномозговой жидкости в полости черепа, anomalies структуры почек, неправильное развитие конечностей, легких, множественные врожденные пороки, пороки сердца, отек плода и плаценты. ЯМР-томография плода дает возможность выявить структурные anomalies, невидимые при ультразвуковом исследовании, например anomalies мозга или anomalies структуры почек. Кроме того, современная медицина позволяет исследовать уровень эмбрионального белка альфа-фетопротеина. Его уровень в биологических жидкостях повышен при множественных пороках развития плода, а снижен, например, при болезни Дауна у плода. Сейчас такую диагностику проводят в первом триместре беременности, что позволяет обнаружить патологию на 11–13 неделе развития плода и, в случае необходимости, принять нелегкое решение — то, из-за которого современные методы пренатальной диагностики не всегда считаются обществом этичными.

Вопрос этики возникает и при использовании пренатальной диагностики в доимплантационный период в случае применения вспомогательных репродуктивных технологий. Западное общество уже давно считает нормой возможности репродуктивной медицины, но традиционно православное население Украины не всегда согласно с тем, что человеку стоит вмешиваться в природные процессы. Впрочем, помощь репродуктологов в Украине перестает казаться чем-то невероятным, но вот выбор «вручную» наиболее качественных клеток для пересадки в матку до сих пор некоторые воспринимают в штыки, мол, не должен человек делать выбор и решать, кому родиться, кому нет. Специалисты репродуктивной медицины в таких случаях обычно говорят, что они делают то же, что сделала бы на их месте природа: выбирают самый качественный «материал».

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА Г.И. БЕЛЕБЕЗЬЕВА



5 октября 2012 года на 71-м году жизни внезапно ушел из жизни выдающийся ученый, один из основателей детской отечественной анестезиологии и интенсивной терапии доктор медицинских наук профессор Геннадий Иванович Белебезьев.

Геннадий Иванович Белебезьев родился 28 мая 1942 г. в городе Кирсанове Тамбовской области в семье служащих. В 1967 г. закончил Курский государственный медицинский институт по специальности «лечебное дело». Сразу после учебы в медицинском институте специализировался в Москве как анестезиолог и проработал в течение трех лет анестезиологом в участковой больнице. В 1970 г. поступил в клиническую ординатуру по анестезиологии в г. Киев в клинику туберкулеза и грудной хирургии им. Яновского. С тех пор жизнь и деятельность Г.И. Белебезьева были связаны с Киевом и Украиной. С 1973 г. — старший научный сотрудник отдела приобретенных пороков сердца клиники сердечной хирургии Киевского НИИ туберкулеза и грудной хирургии, там же защитил диссертацию на звание кандидата медицинских наук.

В 1978 г. Геннадий Иванович начинает преподавательскую деятельность в качестве ассистента кафедры анестезиологии и реаниматологии Киевского государственного института усовершенствования врачей (впоследствии — доцент этой кафедры). С 1988 г. — бессменный заведующий первой созданной на Украине кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук с 1992 г., профессор.

Геннадий Иванович Белебезьев большое внимание уделял организации детской анестезиологии и интенсивной терапии в нашей стране. С 1978 г. по 1983 г. — он главный детский анестезиолог г. Киева, с 1983 г. по 2007 г. — главный детский анестезиолог Министерства здравоохранения Украины.

Профессор Г.И. Белебезьев является автором более 300 научных работ и 5 монографий.

Ушел великолепный врач, преподаватель, добрый и отзывчивый человек, прекрасный семьянин. Высшей наградой Геннадию Ивановичу будет непоколебимый авторитет его трудов, искренняя любовь и уважение учеников и светлая память знавших его людей.

*Сотрудники кафедры детской анестезиологии
и интенсивной терапии НМАПО им. П.Л. Шупика
Редакция журнала «Современная педиатрия»*

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ЮРИЯ ВЛАДИМИРОВИЧА БЕЛОУСОВА



18 октября 2012 года на 77-м году ушел из жизни Заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования Юрий Владимирович Белоусов. Не стало выдающегося ученого, создателя школы детской гастроэнтерологии в Украине, Врача, Педагога, Учителя.

Вся творческая, научная, педагогическая, врачебная деятельность Ю.В. Белоусова была неразрывно связана с педиатрией, детской гастроэнтерологией, Харьковской медицинской академией последипломного образования.

Юрий Владимирович родился 18 сентября 1936 г. в г. Харькове в семье выдающегося отечественного педиатра, члена-корреспондента АМН СССР, профессора В.А. Белоусова. С детства его окружала атмосфера требовательности к себе, ответственности, уважения к окружающим, высокой культуры и интеллигентности. Эти качества Юрий Владимирович сохранил на всю жизнь, эти же качества всегда старался привить своим ученикам. После окончания педиатрического факультета Харьковского медицинского института в 1960 г. Юрий Владимирович работал врачом-ординатором Люботинского детского туберкулезного санатория, а с 1962 г. на протяжении 50 лет — в Украинском институте усовершенствования врачей (ныне Харьковская медицинская академия последипломного образования). Он прошел путь ученого от аспиранта до заведующего кафедрой, в 1992 г. за выдающиеся заслуги получил звание заслуженного деятеля науки и техники Украины.

Юрий Владимирович Белоусов одним из первых ученых нашей страны оценил значимость проблемы патологии пищеварительной системы у детей. Защищенные им диссертации (кандидатская в 1966 г., затем докторская в 1979 г.) были посвящены наиболее актуальным проблемам детской гастроэнтерологии. В 1979 г. Юрий Владимирович возглавил кафедру педиатрии №1 тогда еще Украинского института усовершенствования врачей. С тех пор основной научной проблемой кафедры стала детская гастроэнтерология. По инициа-

тиве профессора Ю.В. Белоусова впервые в Советском Союзе была разработана программа, стали проводиться циклы тематического усовершенствования по вопросам детской гастроэнтерологии. Как показала практика, потребность в таких циклах была и остается чрезвычайно велика. Именно поэтому Юрий Владимирович выступил с предложением создать на базе кафедры педиатрии №1 кафедру детской гастроэнтерологии, которая была первой и единственной такого профиля в бывшем СССР, остается таковой и в Украине, выполняя роль опорной по данной дисциплине. Еще одним примером научного предвидения Юрия Владимировича является проблема нутрициологии. Именно Юрий Владимирович более десяти лет тому назад объединил понятия «детская гастроэнтерология» и «нутрициология», доказал неразрывную связь этих ключевых разделов педиатрии.

Профессор Ю.В. Белоусов в массе проблем детской гастроэнтерологии всегда находил наиболее актуальные вопросы, требующие углубленного исследования. Под его руководством защищено более 40 диссертаций, каждая из которых внесла ощутимый вклад в изучение патологии пищеварительной системы у детей. Ученики и диссертанты Юрия Владимировича работают во многих странах ближнего и дальнего зарубежья. Научные исследования Ю.В. Белоусова, посвященные вопросам гастроэнтерологии детского возраста, хорошо известны не только в Украине, но и далеко за ее пределами.

Профессор Ю.В. Белоусов является автором более 500 научных работ, в том числе монографий, учебных пособий, справочников, первого в Украине учебника по детской гастроэнтерологии. Под его руководством разработаны протоколы диагностики и лечения заболеваний пищеварительной системы у детей, утвержденные МЗ Украины, подготовлен национальный учебник по детской гастроэнтерологии.

Юрий Владимирович неоднократно входил в состав специализированных советов по специальности «Педиатрия», а в девяностые годы возглавлял таковой в ХМАПО. На протяжении 10 лет он был деканом педиатрического факультета Украинского института усовершенствования врачей, на протяжении многих лет являлся членом Правления Харьковского педиатрического общества. Именно по его инициативе организована Ассоциация детских гастроэнтерологов Украины.

Юрий Владимирович обладал высочайшим авторитетом врача, за советом которого обращались пациенты из разных уголков нашей страны; специалиста, никогда не отказавшего в совете и помощи коллеге; преподавателя, лекторское мастерство которого непревзойденно. Его лекции были образцом для подражания не только начинающим, но и опытным преподавателям, неисчерпаемым источником профессиональной информации, изложенным языком классической литературы.

Врожденная интеллигентность, широчайшая эрудиция, дар научного предвидения делали авторитет Юрия Владимировича Белоусова неоспоримым.

Юрий Владимирович был мужественным человеком: до последнего дня активно руководил кафедрой, выступал с докладами на конференциях, проходящих не только в Харькове, но и других городах Украины.

Светлая память о Юрии Владимировиче Белоусове — прекрасном человеке, ученом, клиницисте, организаторе и педагоге — сохранится в наших сердцах.

*Коллектив Харьковской
медицинской академии
последипломного образования.
Сотрудники кафедры педиатрической
гастроэнтерологии и нутрициологии.*

ПАМ'ЯТІ ВЧИТЕЛЯ



ПРИХОДЬКО ВАЛЕНТИНА СЕМЕНІВНА
(14.05.1926 р. – 22.10.2012 р.)

22 жовтня 2012 року на 87-му році пішла з життя Валентина Семенівна Приходько — відомий радянський та український педіатр, справжня легенда вітчизняної науки.

Валентина Семенівна була яскравою, масштабною особистістю, незаперечним авторитетом в галузі медицини, Наставником та Вчителем з великої літери.

Валентина Семенівна Приходько народилася 14 травня 1926 року в селищі Буди Харківської області в сім'ї робітників. Її трудова діяльність почалася в роки Великої Вітчизняної війни та все життя була пов'язана із Харківським медичним університетом, де вона пройшла шлях від клінічного ординатора до завідувача кафедри. За роки керівництва кафедрою В.С. Приходько стала провідним педіатром, висококваліфікованим педагогом і вихователем, відомим науковим діячем.

Початок наукової діяльності В.С. Приходько пов'язаний з дослідженнями, розпочатими ще в студентські роки, які продовжувались в клінічній ординатурі та стали основою кандидатської дисертації «Функціональний стан вищих відділів головного мозку у дітей, хворих на ревматизм», успішно захищеної в 1956 році. Всі наступні роки трудової діяльності були присвячені науково-педагогічній роботі, а також боротьбі за збереження здоров'я і життя дітей.

З вересня 1956 року Валентина Семенівна працювала асистентом кафедри дитячих хвороб, з 1962 по 1965 роки — доцентом тієї ж кафедри Харківського медичного інституту, яку згодом очолила. У 1966 році вона захистила докторську дисертацію «Клініка хронічного декомпенсованого тонзиліту та його відмінність від ревматизму у дітей». У 1967 році їй присвоєно звання професора.

Велику увагу В.С. Приходько приділяла удосконаленню науково-методичної роботи. З 1968 року вона — член методичної комісії з педіатрії МОЗ СРСР, глава методичної комісії з педіатрії Харківського медичного інституту. Була співавтором першої програми з педіатрії для підготовки лікарів в інтернатурі — нового методу первинної спеціалізації, який впроваджувався в СРСР в 1967–1970 роках. В.С. Приходько очолила комісію з педіатрії по первинній апробації навчання в інтернатурі та доцільності введення її в навчальних закладах усієї країни. У 1978 році за дорученням МОЗ СРСР Валентина Семенівна очолила колектив співробітників кафедр педіатрії Харківського медичного інституту, який підготував вперше в країні «Модель підготовки лікаря-педіатра».

Як голова педіатричної методичної комісії В.С. Приходько ініціювала інтеграцію та профілізацію викладання дисциплін на педіатричному факультеті, складання книги обліку практичних навичок для

студентів, програму виробничої практики, стала автором численних методичних матеріалів з атестації субординаторів та співавтором трьох підручників «Дитячі хвороби».

Наукові інтереси В.С. Приходько були різноманітними, але їх об'єднував один принцип — наукові напрямки завжди відповідали запитам практичної охорони здоров'я.

Протягом понад 25 років під її керівництвом розроблялася наукова проблема діагностики та лікування гострих бронхолегеневих захворювань у дітей раннього віку, які посідали перше місце в структурі дитячої смертності. Наукові розробки колективу кафедри були завершені виданням методичних рекомендацій на республіканському рівні, впровадження яких у діяльність практичних лікарів дозволило досягти успіхів у лікуванні цих важких захворювань. Результати наукових досліджень по проблемі «Рішення державної програми боротьби з гострою бронхопневмонією у дітей — головний науковий напрямок кафедри госпітальної педіатрії харківського медичного інституту» експонувалися на ВДНГ СРСР у 1987 році і були нагороджені бронзовою медаллю.

Одночасно В.С. Приходько продовжувала розробку наукової проблеми кардіології дитячого віку, з якою вона починала свою наукову діяльність. Колектив її учнів-однодумців активно працює над вирішенням проблем перинатальної кардіології, аритмології, неревматичних, метаболічних захворювань серця та його вад у дітей.

Валентина Семенівна була чудовим організатором, вимогливим до себе і оточуючих, якому притаманні зібраність і підтягнутість, працездатність та водночас жіночність. Володіючи принциповістю, винятковою чесністю, скромністю, порядністю і добротою, вона очолювала колектив однодумців, здатних до вирішення важливих державних завдань.

В.С. Приходько була блискучим лектором, талановитим педагогом-клініцистом, який формував клінічне мислення у студентів, аспірантів, молодих лікарів. Її учні очолюють та успішно працюють на різних кафедрах вищих медичних навчальних закладів та науково-дослідних інститутів країни та інших держав.

Славний трудовий шлях в науково-педагогічній та лікувальній діяльності Валентини Семенівни отримав високе визнання — у 1968 році їй було присвоєно звання відмінника охорони здоров'я, вона нагороджена медаллю «За сумлінну працю» (1970), орденом Трудового Червоного Прапора (1971), отримала почесне звання заслуженого діяча науки і техніки України (1991), у 1993 році була обрана академіком Академії наук вищої школи України, а в 2005 році удостоєна почесного звання «Харків'янин 2005 року», нагороджена почесною грамотою Міністерства охорони здоров'я України, нагороджена почесним дипломом загальноукраїнського видання «Славетні жінки. Україна. Рік 2005». Сумлінна праця Валентини Семенівни отримала міжнародне визнання, про що свідчать видані міжнародним бібліографічним товариством в 2008 році диплом та медаль «Leading Health Professional of the World».

Співробітники Харківського національного медичного університету та медична спільнота України щиро сумують з приводу втрати Валентини Семенівни Приходько, яка стала символом вітчизняної науки.

Коли від нас уходять Вчителі,
Ти, чия зоря сяяла так ярко,
Стаєм немов без моря кораблі
І сонце вже не світить жарко.
Але у зміні поколінь
Їх досвід нас наповнить духом
Для нових видатних творінь.
Нехай земля їм буде пухом.

Світла Вам пам'ять, Валентино Семенівно!
Ви назавжди залишитесь у наших вдячних серцях!

*Співробітники Харківського національного
медичного університету,
колектив кафедри педіатрії №1
та неонатології ХНМУ,
лікарі-педіатри Харківського регіону*

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;
 - **рефератов на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках**, объемом не более 1/3–1/2 страниц.
- Статьи набираются на компьютере в программе Word и подаются распечатанными с CD-диск (дискеты приниматься не будут).
- На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, город в скобках, название статьи, название учреждения, где работают авторы.
- Список литературы подается сразу же за текстом. Авторы упоминаются по алфавиту — сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованных на русском или украинском языках, далее иностранных авторов, а также отечественных, опубликованных на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.
- Ссылки в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. В библиографическом описании книги нужно указать фамилии и инициалы авторов, ее название (если четыре и более авторов — название книги, а потом за косой чертой инициалы и фамилии всех авторов или, если более четырех, трех авторов и слова «и др.»), город, издательство, год издания, общее количество страниц; статьи — фамилии и инициалы авторов, название периодического издания (журнала, сборника научных работ), год, номер (том, выпуск) и страницы (начальная и последняя); автореферата диссертации — фамилия и инициалы автора, название автореферата, далее с заглавной буквы после двоеточия указывают, на соискание какой степени защищается диссертация и в какой отрасли науки, когда и где защищалась (в каком научном учреждении), город и год издания, общее количество страниц.
- 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.
- Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускается. Аббревиатура расшифровывается после первого упоминания и остается неизменной во всем тексте.
- В рефератах необходимо указать название статьи, инициалы и фамилию автора (авторов), город в скобках, лаконично изложить содержание статьи.
- Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) полагается на авторов. Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.
- Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статей может осуществляться без объяснения его причины и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Редакционный совет



Цефугтил

Затримати та знешкодити!

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФУТИЛ®

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

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



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



Розшукуєте докази ефективності пробіотика?

BioGaia®

Пробіотик із клінічно
доведеними ефектами



БіоГая — ефекти нормалізації мікрофлори доведені клінічними дослідженнями, проведеними у медичних центрах Фінляндії, Швеції, Італії та інших країнах Європи, а також в Україні.^{1,2}

БіоГая — для здоров'я кишечника, ротової порожнини та імунного здоров'я.

1. Lactobacillus reuteri ATCC 55730 – A clinically proven probiotic (клінічно доведений пробіотик) . Connolly E. (2004) Nutrafoods 3:15-22.
2. Чайка В.К. Опыт использования БиоГая у беременных // Перинатология и педиатрия, №1(41), 2010, с. 23-26.