



НАМ 10 ЛЕТ!

**ГODOVOЙ ОТЧЕТ
О НАЦИОНАЛЬНОМ
ЦИКЛЕ СЕМИНАРОВ 2013 г.
ДЛЯ ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ**

**РЕЙТИНГ
ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ**

**УНИВЕРСАЛЬНЫЕ
ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ
ПО ДЕТСКОЙ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ**

Віброцил

NOVARTIS

НІЖНА ДІЯ:

Зберігає природні захисні функції миготливого епітелію слизової оболонки носа:

- помірна судинозвужуюча дія
- не викликає гіперемію
- безпечний за рівнем рН і осмолярності

**Ніжне звільнення
від нежитю!**

ПОТРІЙНИЙ ЕФЕКТ:

- судинозвужувальний
- протинабряковий
- протиалергійний

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

* Після консультації лікаря.



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

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ
ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

ЛАКТИАЛЕ

для дітей з 6-ти місяців



- Для формування та підтримки природного захисту організму дитини після перенесених захворювань
- Під час та після лікування антибіотиками та іншими лікарськими засобами
- В ситуаціях, що пов'язані з підвищенням ризику розвитку кишкових розладів



- При зміні раціону харчування, переїзді, подорожах
- Застосовувати 1 раз на добу

ЛАКТИАЛЕ –

синбіотик, що містить пробіотик
КОЛЕКЦІЙНИХ ШТАМІВ
пробіотичних бактерій та пребіотик –
ФРУКТООЛІГОСАХАРИДИ

2 1 УПАКОВКА –
ТИЖНІ
застосування*

* дітям з 6 місяців до 2-х років.
На правах реклами. Не є лікарським засобом.
Текст реклами з додатку до Висновку державної санітарно – епідеміологічної експертизи №05.03.02-04/50794 від 11.06.2013 р.
Виробник: ПАТ «Фармак», Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63, тел. (044) 239-19-40.



Плюс ефект

Для усунення болю у горлі*.



Плюс ефект
**Спеціальний механізм
точного розпилення.**

- Септолете плюс має:
- **протівірусну***
 - **антибактеріальну**
 - **протигрибкову дію****
 - **+ усуває біль у горлі.**



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

Септолете® плюс

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

ТОВ «КРКА УКРАЇНА»

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

МАКСИМАЛЬНЕ ЗРОЩЕННЯ



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

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

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

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

www.krka.ua



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

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

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ»

Главный редактор — Бережной В.В.,

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

Главный научный консультант — Антипкин Ю.Г.,

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

Заместители главного редактора

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

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

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

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Директор проекта Бахтиярова Д.О.

Ответственный редактор Космин Д.Е.

Верстка и дизайн Щербатых В.С.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии Моисенко Р.А.

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

Абатуров А.Е.	Горбатиук О.М.	Каладзе Н.Н.	Мартынчук В.Ю.	Пагава К.И. (Грузия)	Чернышова Л.И.
Багдасарова И.В.	Горленко Л. М.	Каложная Л.Д.	Марцинковский И.А.	Пархоменко Л.К.	Шадрин О.Г.
Багмат Л.Ф.	Губертус фон Фосс (Германия)	Квашнина Л.В.	Марушко Ю.В.	Прохоров Е.В.	Шамсиев Ф.С.
Безруков Л.А.	Денисова М.Ф.	Клименко Т.М.	Мизерничкий Ю.Л. (Россия)	Рыков С.А.	Сенаторова А.С.
Бекетова Г.В.	Донская С.Б.	Климнюк Г.И.	Наргоня Н.В.	Смилян А. И.	Шейман Б.С.
Белогорцева О.И.	Дука Е.Д.	Козлов Р.С. (Россия)	Няньковский С.Л.	Сокур П.П.	Шишко Г.А. (Беларусь)
Беш Л.В.	Емец И.Н.	Козьярин И. П.	Овчаренко Л.С.	Терещенко А. В.	Шунько Е.Е.
Богдельников И.В.	Ершова И.Б.	Коржинский Ю.С.	Орлов Ю.А.	Токарчук Н.И.	Юлиш Е.И.
Буряк В.Н.	Зелинская Н.Б.	Коровина Н.А. (Россия)	Осидак Л.В. (Россия)	Тяжкая А.В.	Юрцева А.П.
Георгиянц М.А.	Иванов Д.Д.	Косаковский А.Л.	Охотникова Е.Н.	Уманец Т.Р.	
Геппе Н.А. (Россия)		Крамарев С.А.		Усонис В. (Литва)	
Гойда Н.Г.		Левитский А.Ф.			

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель редакционного совета Слабкий Г.А.

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

ЗАСНОВНИКИ ТА ВИДАВЦІ

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

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

Затверджено вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Протокол № 10 від 11.12.2013 р.

Затверджено вченою радою Українського інституту стратегічних досліджень МОЗ України Протокол № 14 від 13.12.2013 р.

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

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

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

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

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 15780-4252 ПР від 27.10.2009 р.

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

Підписано до друку 26.12.2013 р.

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

Загальний наклад 10 000 прим. Зам. №9.01/01 від 9.01.2013

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

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

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

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

Переплатний індекс 09850

Усі статті рецензовані. Цілковите або часткове розмноження в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні,

допускається лише з письмового дозволу редакції. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Національна медична академія післядипломної освіти МОЗ України, 2013

© Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України, 2013

© Бахтиярова Д.О., 2013

Журнал «Современная педиатрия» включен в наукометрические базы данных:

«Джерело», РНИЦ eLIBRARY.RU, Science index и Google Scholar

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

Внимание! Подписаться на журнал «Современная педиатрия»

Вы можете во всех отделениях связи Украины

Подписной индекс 09850

Киев 2013



Дорогие коллеги!

От всей души поздравляем вас с Новым 2014 годом и Рождеством Христовым!

Уходящий год был во многом знаменательным: журналу «Современная педиатрия» исполнилось 10 лет и в этом же году он занял первое место в рейтинге специализированных изданий в области педиатрии и второе место — в области семейной медицины.

Мы сделаем все, чтобы в следующем, 2014, году журнал стал еще более содержательным и интересным, и надеемся, что «Современная педиатрия» и в дальнейшем будет вашим надежным другом и помощником.

В эти светлые новогодние праздники хочется пожелать всем вам, дорогие коллеги, крепкого здоровья, сил и благополучия. Пускай любимая работа приносит удовольствие и удовлетворение! Пусть в ваших семьях воцарятся мир и спокойствие!

Сердечное спасибо за ваш нелегкий и такой необходимый труд! Пускай в новом году исполнятся ваши самые сокровенные мечты и воплотятся самые смелые замыслы! Счастья, любви и праздничного настроения!

Счастливого Нового года и Рождества Христова!

*С уважением,
Главный редактор журнала
«Современная педиатрия»,
д. мед. н., профессор
Вячеслав Владимирович Бережной*



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

MODERN PEDIATRICS

Scientific and Practical Journal

EDITORIAL BOARD AND COMMITTEE OF «MODERN PEDIATRICS» JOURNAL

Editor-in-Chief – Berezhnoi V.V.,
*Doctor of Medical Science, Professor, Head of Pediatrics Department № 2
P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine*

Chief Scientific Adviser – Antipkin Yu.G.
*Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Director of the SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,
of the National Academy of Medical Science of Ukraine»*

Deputies Chief Editor

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

Volosovets A.P. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pediatrics Department № 2
*of A.A. Bogomolets National Medical University, Deputy Director of Personnel Policy, Education and Science Department,
Ministry of Health of Ukraine, Head of Education Department of the Ministry of Health of Ukraine*

Scientific Editor – L.I. Omelchenko
*Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the
SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine»*

Project Director **Bakhtiyarova D.O.**
Executive Editor **Kosmin D.E.**
Layout and design **Scherbatiykh V.S.**

EDITORIAL BOARD

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

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

EDITORIAL COMMITTEE

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

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

FOUNDERS AND PUBLISHERS

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

Published with the scientific support of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine

Recommended by the P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol № 10 from 11.12.2013 y.

Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 14 from 13.12.2013 y.

Qualified by the Higher Attestation Commission of Ukraine, the Decree of the Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine 1-05/4 from 26.05.2010 y.

The «Modern Pediatrics» journal is reviewed by the Institute of Information Recording Problems of Ukraine

Mailing address: Kiev-210, POB 32, 04210, Ukraine, LLC «Expert Ltd», «Modern Pediatrics»

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

<http://medexpert.org.ua>

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

Publishing frequency – 8 Times/Year

Passed for printing 26.12.2013 y.

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

Total circulation is 10,000 copies. Ord. №9,01/01 from 9.01.2013

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

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

Subscribe to «Modern Pediatrics» journal at any post office

Subscription index 09850

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

© P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, 2013

© Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2013

© Bakhtiyarova D.O., 2013

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

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

Kiev 2013



*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.

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

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

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

MODERN PEDIATRICS

Scientific and Practical Journal

8(56)/2013

СОДЕРЖАНИЕ

НАМ 10 ЛЕТ

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

ГОДОВОЙ ОТЧЕТ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ЦИКЛ СЕМІНАРІВ
ДЛЯ ЛІКАРІВ-ПЕДІАТРІВ: РІЧНИЙ ЗВІТ

РЕЙТИНГ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

РЕЙТИНГ ИЗДАНИЙ ДЛЯ ПЕДИАТРОВ ПО ДАННЫМ
УКРАИНСКОГО РЕЙТИНГОВОГО АГЕНТСТВА

ПРЕСС-РЕЛИЗ

МИНУТЫ НА МОРОЗЕ —
РИСК ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

НОВОСТИ

ТАКОЕ ДЕТСКОЕ КИСЛОМОЛОЧНОЕ
ПИТАНИЕ, НЕ ТОЛЬКО МОЖНО,
А И НУЖНО ДАВАТЬ МАЛЫШАМ!

ОРГАНИЗАЦИЯ ДЕТСКОГО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ПІДТРИМКА МІЖНАРОДНИМИ ПРОЕКТАМИ
І ПРОГРАМАМИ РОЗВИТКУ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ
ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ
Hoida N.G., Moiseienko P.O.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ:
ИНВАЗИВНЫЕ ПНЕВМОКОККОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ,
ПНЕВМОНИЮ, ОТИТ У ДЕТЕЙ МОЖНО ПРЕДУПРЕДИТЬ
Berezhnoi V.V., Kozachuk V.G.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
ПРИМЕНЕНИЯ АНТИСТАФИЛОКОККОВОГО
ИММУНОГЛОБУЛИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ
Gorbatyuk O.M., Mihnusheva O.S., Streltsova S.V.

ІМУНОПАТОГЕНЕЗ ЕПШТЕЙН—БАРР
ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

*Vygovskaya O.V., Kramarev S.A.,
Taradiy N.N., Jankovskiy D.S., Dyment G.S.*

CONTENTS

12 WE ARE 10 YEARS OLD

17 INFORMATIONAL LETTER

ANNUAL REPORT

18 NATIONAL CYCLE OF SEMINARS
FOR DOCTOR PEDIATRICIAN: ANNUAL REPORT

RATING OF PEDIATRIC PUBLICATIONS

22 RATING PUBLICATIONS FOR PEDIATRICIANS ACCORDING
TO THE DATA UKRAINIAN RATING AGENCIES

PRESS RELEASE

26 MINUTES OF THE FROST —
RISK CATARRHAL DISEASES

NEWS

27 BABY FOOD IS FERMENTED MILK,
IS NOT ONLY POSSIBLE,
BUT ALSO NEED GIVING FOR KIDS

ORGANIZATION
OF CHILD HEALTH

30 SUPPORT FOR PERINATAL CARE IN UKRAINE
BY INTERNATIONAL PROJECTS AND PROGRAMS
OF DEVELOPMENT
Hoida N.N., Moiseienko R.O.

VACCINAL PREVENTION

32 NEW OPPORTUNITIES OF VACCINAL PREVENTION:
INVASIVE PNEUMOCOCCAL DISEASES, PNEUMONIA
AND OTITIS IN CHILDREN CAN BE PREVENTED
Berezhnoi V.V., Kozachuk V.G.

ACTUAL QUESTIONS OF PEDIATRICS

40 STUDY OF EFFICACY AND SAFETY
OF ANTISTAPHYLOCOCCAL IMMUNOGLOBULIN
IN THE COPLEX TREATMENT
OF PYOINFLAMMATORY DISEASES IN CHILDREN
Gorbatyuk O.M., Mihnusheva O.S., Streltsova S.V.

44 IMMUNOPATHOGENESIS AT EPSTEIN—BARR
VIRAL INFECTION IN CHILDREN

*Vygovskaya O.V., Kramarev S.A.,
Taradiy N.N., Jankovskiy D.S., Dyment G.S.*

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.



БІФІДОБАКТЕРІЇ 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 наближений до грудного молока:

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

"УМНЫЕ ЛИПИДЫ" - DHA/ARA*** - сприяють оптимальному розвитку нервової тканини та клітин сітківки ока, модуляції імунної відповіді й розвитку пізнавальних функцій дитини

DETA 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., Ahlström 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 необгрунтованого введення часткового харчування дитячими сумішами з пляшечки або іншої їжі й питва, тому що це може негативно позначитися на грудному вигодовуванні. Крім того, жінки повинні знати про те, що повернення до грудного вигодовування дуже складне. Даючи пораду молодій матері про використання дитячої суміші, необхідно звернути її увагу на соціальні й фінансові наслідки цього рішення. Так, якщо дитина перебуває винятково на штучному вигодовуванні, то 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.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Торшхоева Л.Б., Глухарева Н.С., Заплатников А.Л.

РОЛЬ И МЕСТО ИРРИГАЦИОННО-ОСМОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РИНОСИНУСИТОВ У ДЕТЕЙ

Кокоркин Д.Н.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЦЕФОДОКС У ЛІКУВАННІ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ

Марушко Ю.В., Грачова М.Г.

СУЧАСНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ, ЩО ЧАСТО ХВОРІЮТЬ НА ГОСТРІ РЕСПИРАТОРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ: (Огляд літератури)

Матейко Г.Б., Пилик І.І.

КАРДИОРЕВМАТОЛОГИЯ

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ РІЗНИХ СПОСОБІВ ВВЕДЕННЯ МЕТОТРЕКСАТУ ПРИ ЛІКУВАННІ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ У ДІТЕЙ

Бережний В.В., Марушко Т.В., Марушко Є.Ю., Герман О.Б., Романкевич І.В.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА БАЗИСНУЮ ТЕРАПИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ

Ошлянская Е.А., Омельченко Л.И.

УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ ПО ДЕТСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ ІЗ ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ ІЗ ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ С

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ВЕГЕТАТИВНЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Квашнина Л.В., Игнатова Т.Б., Родионов В.П., Маковкина Ю.А.

РОЛЬ МІКРОБІОТИ У РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ГАСТРОДУОДЕНИТУ У ДІТЕЙ

Боброва В.І.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

СНИЖЕНИЕ АППЕТИТА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ЭНДОКРИНОЛОГА

Будрейко Е.А.

ФУНКЦІОНУВАННЯ ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ В УМОВАХ ДЕФІЦИТУ МІКРОНУТРИЄНТІВ

Белих Н.А.

THE UPPER AND LOWER RESPIRATORY TRACT DISEASES

50 PRINCIPLES OF RATIONAL THERAPY ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN CHILDREN

Torshhoeva L.B., Gluhareva N.S., Zaplatnikov A.L.

54 THE ROLE AND PLACE OF IRRIGATION OSMOTIC THERAPY IN THE TREATMENT OF ACUTE RHINOSINUSITIS IN CHILDREN

Kokorkin D.N.

58 EXPERIENCE OF THE USE OF CEFODOX IN THE TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

Marushko Yu.V., Gracheva M.G.

64 MODERN PATHOGENETIC ASPECTS OF DEVELOPMENT AND PROGNOSIS OF PNEUMONIA COURSE IN FREQUENTLY ILL BY ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS CHILDREN: (Literature review)

Mateiko G.B., Pilyuk I.I.

CARDIORHEUMATOLOGY

70 EXPERIENCE OF THE USE OF DIFFERENT WAYS OF METHOTREXATUM APPLICATION DURING THE TREATMENT OF JUVENILE RHEUMATOID ARTERITIS

Berezhnoi V.V., Marushko T.V., Marushko E.Yu., Herman A.B., Romankevich I.V.

76 MODERN OPINION TO BASIC THERAPY RHEUMATIC DISEASES IN CHILDREN

Oshlyanska O.A., Omelchenko L.I.

UNIVERSAL RECORDS OF TREATMENT OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY

83 STANDARDIZED CLINICAL PROTOCOL OF CARE FOR CHILDREN WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B

94 STANDARDIZED CLINICAL PROTOCOL OF CARE FOR CHILDREN WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

102 APPROACHES TO THE TREATMENT OF CHILDREN WITH VEGETATIVE DYSFUNCTION OCCURRING WITH LIPID METABOLISM DISORDERS AND ENDOTHELIAL DISFUNCTION

Kvashnina L.V., Ignatova T.B., Rodionov V.P., Makovkina Yu.A.

109 THE ROLE OF MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN

Bobrova V.I.

ENDOCRINOLOGY

113 LOSS OF APPETITE AND POSSIBILITIES OF IT CORRECTION IN PRACTICE OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGIST

Budreyko E.A.

119 HYPOTHALAMIC-THYROID STATUS IN INFANTS WITH IODINE AND IRON DEFICIENCY

Belykh N.A.

Флюдитек®

**улучшает выведение мокроты
облегчает состояние пациента**



- Облегчает выведение мокроты^{1,2,6}
- Снижает частоту и интенсивность кашля^{2,3,6,7}
- Сокращает сроки выздоровления^{6,7}
- Восстанавливает местный иммунитет (slg A)⁸
- Препятствует развитию осложнений⁷



Дозировочный стаканчик для удобного приёма

Эргономичная пластиковая крышечка, препятствующая кристаллизации

р.с. № UA/8082/01/01, № UA/8082/01/02

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

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

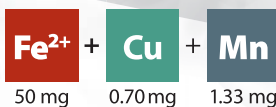
Тотема

Железа глюконат, марганец, медь

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



- Уникальный состав
- Доказанная клиническая эффективность^{3,4,5,6}
- Быстрая абсорбция⁶ (Fe²⁺ + Cu)
- Хорошая переносимость^{3,7}
- Соответствует требованиям ВОЗ⁸ к препаратам железа для лечения железодефицитных состояний
- Удобное дозирование
- Приятный вкус тутти фрутти



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

Склад лікарського засобу: діючі речовини: 1 ампула містить заліза глюконату у кількості, яка відповідає 50 мг елементарного заліза; марганцю глюконату у кількості, яка відповідає елементарній міді 0,7 мг. **Фармакогруппа:** засоби, які застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Карбоцистеїн. Код АТС R05C B03. **Показання для застосування.** Лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострому бронхіті, при загостренні хронічних захворювань дихальної системи. **Протипоказання.** Алергічна реакція до будь-якого з компонентів препарату в анамнезі (особливо до метилпарагидроксибензоату або інших солей парагидроксибензоату); пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у період загострення; перший тримістр вагітності, у зв'язку з недостатньою кількістю даних щодо тератогенної та ембріотоксичної дії. **Побічні ефекти.** Дуже рідко можливі розлади травлення, нудота, блювання, біль у шлунку. Через наявність у складі Флюдитеку парагидроксибензоату в поодинокі випадки можуть виникнути алергічні реакції, в тому числі ангіоневротичний набряк, свербіж та шкірне висипання (можливо, віддалені у часі). У разі виникнення побічних ефектів рекомендується зменшити дозу або відмінити прийом препарату. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/7854/01/01



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

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

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

Рубина О.С., Моравская О.А., Берцун К.Т., Арцибасова И.А., Багрий О.М., Павличенко А.В., Холод Л.П., Николюк А.А.

CLINICAL CASE OF SEVERE HYPOGLYCEMIA IN THE NEWBORN BABY

Rubina O.S., Moravska O.A., Bertsun K.T., Arcibasova I.A., Bagriy O.M., Pavlichenko A.V., Holod L.P., Nikoluk A.A.

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

ОСОБЛИВОСТІ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З ДОНОЗОЛОГІЧНОЮ АЛЕРГІЧНО ОБТЯЖЕНОЮ СПАДКОВІСТЮ ТА ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ

Тяжка О.В., Левадна Л.О., Денисова С.Є., Балко Л.В.

НЕВРОЛОГИЯ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРУЮ НЕЙРОИНФЕКЦИЮ

Ершова И.Б., Мочалова А.А., Осипова Т.Ф., Осычнюк Л.М.

КЛІНІКА ЕПІЛЕПСІЙ ТА ЕПІЛЕПТИЧНИХ ПРИПАДКІВ У ДІТЕЙ (ЛЕКЦІЯ)

Свистільник В.О.

ВІРУСНІ ЕНЦЕФАЛІТИ У ДІТЕЙ (ЛЕКЦІЯ)

Волоха А.П.

НЕФРОЛОГИЯ

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ У ДОСЛІДЖЕННІ НИРОК НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПЕРИНАТАЛЬНУ ГІПОКСІЮ

Яблонь О.С., Задорожна Т.Д., Саврун Т.І., Холод Л.П.

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ β₂-МІКРОГЛОБУЛІНУ І ХОЛІНЕСТЕРАЗИ У ДІТЕЙ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НИРОК ІЗ СИНДРОМОМ ГЕМАТУРІЇ

Каблюкова О.К., Конопліцька А.П., Гумінська Г.С.

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ЩО МЕШКАЮТЬ У МІСТІ ТА У СІЛЬСЬКІЙ МІСЦЕВОСТІ

Сенаторова Г.С., Тельнова Л.Г., Дриль І.С., Гладков М.О., Гладкова І.М.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ДЕТСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

CLINICAL CASE

123 CLINICAL CASE OF SEVERE HYPOGLYCEMIA IN THE NEWBORN BABY

Rubina O.S., Moravska O.A., Bertsun K.T., Arcibasova I.A., Bagriy O.M., Pavlichenko A.V., Holod L.P., Nikoluk A.A.

126 CLINICAL CASE OF SEVERE HYPOGLYCEMIA IN THE NEWBORN BABY

Rubina O.S., Moravska O.A., Bertsun K.T., Arcibasova I.A., Bagriy O.M., Pavlichenko A.V., Holod L.P., Nikoluk A.A.

ALLERGOLOGY

128 FEATURES OF HUMORAL IMMUNITY IN CHILDREN WITH ALLERGICALY BURDENED DONOZOLOGICAL HEREDITY AND ATOPIC DERMATITIS

Tyazhkaya A.V., Levadnaya L.A., Denisova S.E., Balko L.V.

NEUROLOGY

132 PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF REHABILITATION MEASURES IMPROVEMENT IN CHILDREN AFTER NEUROINFECTIONS

Ershova I.B., Mochalova A.A., Osipova T.F., Osychnyuk L.M.

135 CLINICS OF EPILEPSIES AND EPILEPTIC SEIZURES IN CHILDREN

Svistilnyk V.O.

139 VIRAL ENCEPHALITIS IN CHILDREN

Volokha A.P.

NEPHROLOGY

145 CLINICOMORPHOLOGICAL STUDY OF PARALLELS DURING THE EXAMINATION OF THE KIDNEYS IN PRETERM INFANTS WHO UNDERWENT SEVER HYPOXIA

Yablon' O.S., Zadorozhnaya T.D., Savrun T.I., Kholod L.P.

150 CLINICO-DIAGNOSTIC VALUE OF MICROGLOBULIN-β₂ AND CHOLINESTERASE IN CHILDREN WITH KIDNEY DISEASES OCCURRING WITH HEMATURIA SYNDROME

Kablukova E.K., Konopliitskaya A.P., Guminskaya G.S.

THE SOCIAL PEDIATRICS

154 A COMPARATIVE SURVEY OF THE PHISICAL GROWTH AND DEVELOPMENT OF THE SCHOOLCHILDREN WHO LIVE IN THE URBAN AND RURAL AREA

Senatorova G.S., Telnova L.G., Dryll I.S., Gladkov M.O., Gladkova I.M.




HISTORY OF MEDICINE

159 CHILD PSYCHOLOGY

Нежить? Синусит?

Синупрет®



-  усуває нежить¹
-  полегшує носове дихання²
-  запобігає ускладненням³



ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012

Розкриваючи силу рослин

Синупрет®. Показання для застосування: Гострі та хронічні запалення придаткових пазух носа (синусити, гайморити). **Спосіб застосування та дози:** Дорослі та діти від 12 років – 2 таблетки або 50 крапель 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 25 крапель або 1 таблетка 3 рази на день. Діти від 2 до 5 років – по 15 крапель 3 рази на день. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** При дотриманні режиму дозування і під лікарським контролем препарат можна застосовувати у період вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

1. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Крнічко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Крнічко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
3. Препарат Синупрет в лікуванні і профілактиці ускладнень гострої респіраторної інфекції у дітей (Е. Шахова) РМЗ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23; Доцільність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр 24-26

Синупрет® сироп: Р.П. №UA/4373/03/01 від 01.09.10. **Синупрет® форте:** Р.П. №UA/4373/04/01 від 01.09.10.
Синупрет® краплі: Р.П. №UA/4373/02/01 від 18.05.11. **Синупрет® таблетки:** Р.П. №UA/4373/01/01 від 20.04.11.

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



Шановні колеги!

Захист здоров'я дітей є одним із пріоритетних напрямків політики Президента та Уряду України. Однією з вагомих складових цієї політики є підвищення рівня підготовки та поінформованості фахівців медичної галузі. Міністерство охорони здоров'я України проводить послідовну роботу у цьому напрямку.

Приємно зазначити, що журнал «Современная педиатрия» — лідер серед фахових видань, вірний радник і помічник медиків у їхній складній повсякденній праці. Статті провідних фахівців галузі, інформація про інноваційні методики, відповіді на актуальні питання, допомога у вирішенні практичних завдань роблять видання «Современная педиатрия» незамінним у роботі усіх, на кого покладено професійний обов'язок опікуватися здоров'ям українських дітей.

У зв'язку з 10-річчям журналу хочеться побажати колективу редакції подальшої плідної роботи, нових досягнень та збереження свого високого фахового рівня. Здоров'я, благополуччя та добробуту вам та вашим близьким!

З повагою
О.К. Толстанов

Заступник Міністра
охорони здоров'я України



Уважаемые коллеги!

Я с удовольствием хочу поздравить коллектив издания «Современная педиатрия» с 10-летием!

10 лет — это первый юбилей. За это время журнал «Современная педиатрия» стал одним из самых авторитетных специализированных изданий в области педиатрии, он стал своего рода трибуной передовой научной мысли, современных достижений в области педиатрии, настоящей школой для практических врачей.

Желаю редакционной коллегии журнала «Современная педиатрия» творческих успехов и процветания, новых научных достижений и дальнейшей плодотворной работы на благо нашей страны и всего медицинского сообщества!

С уважением
Ю.П. Вдовиченко

Первый проректор НМАПО им. П.Л. Шупика,
д. м. н., проф., член-корр. НАМН Украины, заслуженный врач Украины, лауреат Государственной премии Украины в отрасли науки и техники, зав. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии

Уважаемые коллеги!

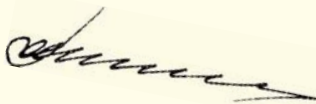
10 лет — это значимый и ответственный для становления профильного издания этап. За этот относительно короткий срок журнал «Современная педиатрия» зарекомендовал себя как специализированное солидное, объективное и высокопрофессиональное издание, сформировал значительную читательскую аудиторию, но самое главное — завоевал доверие и любовь широкого медицинского сообщества.

За время своего существования журнал прошел значительную эволюцию, сформировал свой неповторимый европейский облик, окрепла его репутация как источника всесторонней и достоверной информации, которая охватывает весь спектр научных и практических вопросов педиатрии. О растущем авторитете журнала «Современная педиатрия» свидетельствует его востребованность и неизменно высокий читательский интерес.

В эти праздничные для издания дни хочется поблагодарить всех, кто причастен к созданию и развитию журнала. Уверена, что и в дальнейшем каждый из нас в меру своих сил будет способствовать развитию отечественной медицинской отрасли.

Желаю всем нам не останавливаться на достигнутом, постоянно повышать уровень и качество материалов, освещать актуальные проблемы медицины, неизменно оставаясь в числе лидеров отечественных научно-практических изданий.

С уважением
Р.А. Моисеенко



Заведующая кафедрой детской
неврологии и медико-социальной
реабилитации НМАПО им. П.Л. Шутика



Уважаемые коллеги!

Поздравляю издательский коллектив журнала «Современная педиатрия» с 10-летием. Это первый юбилей, и журнал его встречает достойно, с реальными результатами и неоспоримыми достижениями. За время своего становления журнал сумел воплотить академический подход к публикуемым материалам, а также сохранить практическую ценность статей для врачей.

Отрадно видеть, что с каждым годом растет авторитет журнала. Период становления остался позади, и сегодня «Современная педиатрия» является зрелым сильным изданием, которое занимает достойное место среди научной периодики. Журнал уверенно вошел не только в перечень самых авторитетных изданий нашей страны, но и в перечень периодики мирового медицинского сообщества.

Хочется пожелать коллективу редакции дальнейших успехов и достижений, новых творческих инициатив на благо отечественной Педиатрии.

С уважением
Ю.Г. Антипкин



Акад. НАМН Украины, д. м. н., проф.,
заслуженный деятель науки и техники
Украины, член Американской академии
педиатров, директор ГУ «Институт педиатрии,
акушерства и гинекологии НАМН Украины»





Дорогие коллеги!

В наш век развития информационных технологий трудно переоценить роль медицинских журналов, которые остаются проводниками между научными разработками и врачами-практиками. Без специализированной научной литературы невозможно идти в ногу со временем, повышать профессиональный уровень, совершенствовать свои навыки, активно участвовать в жизни мирового медицинского сообщества.

В Национальном медицинском университете имени А.А. Богомольца, насчитывающем три тысячи сотрудников и 15 тысяч студентов, получены приоритетные результаты, касающиеся внедрения инновационных технологий в практику учреждений здравоохранения, разработаны и научно обоснованы меры профилактики влияния на окружающую среду и организм человека наночастиц, созданы математические модели многих эпидемических процессов, ведется изучение особенностей сердечно-сосудистых, неврологических, онкологических, иммунодефицитных болезней у лиц различных возрастных категорий.

Журнал «Современная педиатрия» уже 10 лет занимает достойное место среди отраслевых изданий, действительно является достоверным источником научных и практических знаний для специалистов. Актуальность информации, освещение передового опыта на страницах журнала, высокий уровень респондентов, современный дизайн позволяют говорить о лидерстве издания в своей сфере.

Желаю коллективу редакции журнала «Современная педиатрия» не останавливаться на достигнутом и воплощать в жизнь новые передовые идеи, вносить достойный вклад в дело развития медицинской науки и практики.

*С уважением
В.Ф. Москаленко*

*Ректор Национального медицинского университета
им. А.А. Богомольца, вице-президент НАМН Украины,
академик НАМН Украины*



Шановні колеги!

Щиро вітаю журнал «Современная педиатрия» з 10-річчям!

Охорона материнства і дитинства, яка є пріоритетом державної політики, знаходиться під особливим наглядом Департаменту охорони здоров'я КМДА. Здоров'я дитячого населення країни не в останню чергу залежить від рівня професійної підготовки працівників галузі охорони здоров'я, їх обізнаності щодо новітніх технологій та оволодіння сучасними методиками. І тут важко переоцінити роль спеціалізованих науково-практичних видань. Журнал «Современная педиатрия» є яскравим прикладом, коли досягнення науки поставлено на службу практичній охороні здоров'я.

Хочеться побажати колективу редакції журналу наснаги, творчих успіхів та подальшого процвітання. Маємо надію, що наші спільні зусилля допоможуть зберегти та покращити здоров'я українських дітей.

*З повагою
В.А. Мохорєв*

*Директор Департаменту
охорони здоров'я КМДА*



Уважаемые коллеги!

Сердечно поздравляю журнал «Современная педиатрия» с 10-летним юбилеем! Для ребенка 10 лет – очень ответственный период: можно сказать, что ребенок уже вырос, сформировались системы, ребенок позиционирует себя как самостоятельную личность. И для специализированного издания 10 лет – период не менее ответственный и показательный. Сегодня можно с уверенностью сказать, что журнал «Современная педиатрия» завоевал любовь и доверие специалистов как лидер среди профильных изданий Украины. Высокий научно-практический уровень публикаций, а также современный облик обеспечивают журналу самые высокие позиции в рейтинге специализированных изданий.

Хочу пожелать коллективу журнала «Современная педиатрия», чтобы их детище, их «ребенок» и в дальнейшем хорошо рос и развивался, преодолевая все кризисы развития. Успешной вам дальнейшей работы на благо всей медицинской общественности Украины!

*С уважением
Ю.А. Кожара*

*Главный врач
Киевской городской детской
клинической больницы № 1*



“Bionorica gratuliert Modern Pediatrics herzlich zum 10-jaehrigen Geburtstag! Meinen ganz besonderen Glueckwunsch moechte ich Herrn Prof. Berezhnoy aussprechen, der sich unermuedlich um das oeffentliche Gesundheitswesen in der Ukraine verdient macht. Besonders die Schwaechsten unserer Gesellschaft, Kinder, profitieren von seinem Einsatz für eine stetige Verbesserung der Versorgung. Ich bedanke mich für die lange und vertrauensvolle Zusammenarbeit und wuensche Herrn Prof. Berezhnoy und Modern Pediatrics weiterhin viel Glueck und Erfolg.”

«Компанія Біонорика щиро вітає журнал «Сучасна Педіатрія» з ювілейним, 10-им, днем народження! Особливо я би хотів висловити сердечні вітання пану професору Бережному, який невтомно працює для розвитку системи охорони здоров'я України. Надзвичайно важливою є його допомога наймолодшим членам нашого суспільства – дітям, для яких постійно покращуються умови медичного забезпечення. Я висловлюю вдячність за довгу, основу на довірі, співпрацю і бажаю пану проф. Бережному та журналу «Сучасна Педіатрія» подальших успіхів».

Проф. Міхаель А. Попп,
Голова правління
фармацевтичної компанії Біонорика СЕ



Нас поздравляют

Королевы науки, покоряете олимпийский
разнообразие проблем

Валерия
врач перинатальной медицины - неонатолог
перинатальной медицины - неонатолог
г. Киев

Желаю вам долгих лет жизни быть
полезными, активными. Желаю вам
процветания и всего самого лучшего.

Инженер
менеджер по оптовым продажам
Киевская обл. г. Ржищев

Юрий

Успехів, досягнуто за турнал,
Механізм Ми Стіпанівна

Міжкар-інтерн
Митрофанівська обл. Ємільчинський р-н.
с. Миколаївка 11210

Спасибо!

Радагетя

Наталья
Ивановна

Тереза
Заворожко
Киев

Моей работе
и особенно благодарна
вашей поддержке

Наша команда ЗО.О.
врач-интерн
г.м. Заворожко, ул. Терезы 13



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

9, Dorogozhitska st., Kyiv, 04112, Ukraine

Тел. приймальня 440-30-56, канцелярія 440-99-16

Tel. (0038-044) 440-30-56, Fax. (0038-044) 456-90-27

www.nmapo.edu.ua

№ _____

На № _____

від _____

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

Вельмишановний колего!

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика інформує Вас про те, що 13-14 березня 2014 року в м. Києві кафедрою педіатрії №2 (зав. – проф. В.В. Бережний), проводиться в НМАПО ім. П.Л. Шупика науковий симпозіум «Проблемні питання медичної допомоги дітям та підліткам».

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 2013 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: 04655 м. Київ, вул. Богатирська, 30. Міська дитяча клінічна лікарня №1, професору В.В. Бережному (т. 412-16-07).

Бажаючі 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

НАЦІОНАЛЬНИЙ ЦИКЛ СЕМІНАРІВ ДЛЯ ЛІКАРІВ-ПЕДІАТРІВ: РІЧНИЙ ЗВІТ

Уже четвертий рік поспіль в Україні проводяться Національні цикли науково-практичних семінарів, присвячених актуальним питанням педіатрії. Щороку організаторами цих заходів виступають Міністерство охорони здоров'я України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, група компаній «МЕДЕКСПЕРТ» та науково-практичний журнал «Современная педиатрия». Виїзні засідання, які цього року мали назву «Проблемні питання профілактики та лікування інфекційних і соматичних захворювань у дітей», проходили у 26-ти обласних центрах України. І у якому б місті не проводився семінар, до аудиторії зі словами привітання зверталось обласне керівництво охорони здоров'я, відбувалося нагородження найкращих спеціалістів з врученням грамот та цінних подарунків.

Цього року лекції читали провідні фахівці галузі педіатрії: А.В. Терещенко — заступник директора Департаменту реформ і розвитку медичної допомоги, начальник управління охорони материнства, дитинства і санаторного забезпечення МОЗ України; В.А. Васильєва — начальниця відділу клінічних випробувань, досліджень і моніторингу ДУ «Центр імунобіологічних препаратів»; В.В. Бережний — д.мед.н., проф., зав. кафедри педіатрії №2 НМАПО ім. П.Л. Шупика; С.О. Крамарьов — д.мед.н., проф., головний дитячий інфекціоніст МОЗ України; Л.І. Чернишова — д.мед.н., проф., головний дитячий імунолог МОЗ України. Також запрошувалися до виступу д.мед.н., проф. Є.І. Юліш (м. Донецьк), д.мед.н., проф. О.А. Цодікова (м. Харків), д.мед.н., проф. І.І. Незгода (м. Вінниця), медичний директор «Санофі Пастер» О.В. Гольдштейн (м. Москва).



Під час зустрічей із колегами з регіонів провідні фахівці галузі надали найсвіжішу інформацію щодо безпеки вакцинації, у тому числі проти менінгококової та пневмококової інфекцій, щеплення дітей з порушенням графіку вакцинації, підходів у симптоматичному лікуванні ГРВІ у дітей, особливостей призначення антипіретиків, застосування сучасних макролідів у педіатрії, порушень мікробіоти кишечника та корекції таких станів у педіатричній практиці. Загалом лекції відвідали **близько 8000 лікарів** з усієї України.

У 2013 р. у рамках Національного циклу семінарів паралельно з виїзними засіданнями було започатковано проведення семінарів у форматі телемостів під назвою «Проблемні питання педіатрії в практичній медицині». Зокрема заключний семінар річного Національного циклу 14 листопада було проведено саме у форматі телемосту. Семінар





транслявався з Києва у м.м. Рівне, Луцьк і Тернопіль. Загалом завдяки новій формі спілкування семінар мали змогу дистанційно відвідати лікарі у 23-х обласних центрах України. У березні виступи провідних вітчизняних спеціалістів слухали лікарі в Донецьку, Луганську, Житомирі, Вінниці і Хмельницькому, у квітні можливість спілкування мали фахівці Сімферополя і Севастополя, у травні — Дніпропетровська, Запоріжжя і Кривого Рогу.

Восени аудиторією дистанційних семінарів були лікарі Харкова, Чернігова та Черкас (у вересні) і Львова, Івано-Франківська та Ужгорода (у жовтні). Загалом глядачами трансляцій стали **понад 3000** лікарів з усієї України. Для лікарів із районних медичних закладів була організована можливість відвідати ці заходи в обласних центрах.

Під час таких зустрічей йшлося, зокрема, про актуальні проблеми у лікуванні гастроентерологічних, стоматологічних захворювань у дітей, вірусних та інфекційних хвороб, а також про безпеку імунізації — із доповіддю на цю тему виступила заступник директора Департаменту реформ і розвитку медичної допомоги, начальник управління охорони материнства, дитинства і санаторного забезпечення МОЗ України А.В. Терещенко. Вона нагадала, що в Україні рутинна вакцинація проводиться щодо 10-ти інфекційних хвороб. Однією з передумов якісної вакцинації є дотримання умов холодового ланцюга, розведення вакцин та правильне використання розчинників, безпечне використання відкритих багатодозових флаконів, перевірка безпечності використання вакцини, знання про справжні та хибні протипоказання до вакцинації.

Питанням гастроентерології було присвячено кілька доповідей. Зокрема завідувач відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», головний позаштатний дитячий гастроентеролог МОЗ України д.мед.н., проф. О.Г. Шадрін присвятив свою доповідь актуальним питанням діагностики та лікування травної недостатності у дітей. Йшлося про стан, за якого



кількість харчових ферментів, які секретуються у відповідь на прийом їжі, є недостатньою для підтримки нормального травлення. Він характеризується періодичними болями в животі після їжі, метеоризмом, появою в калі погано перетравленої їжі та жиру, нестійкістю випорожнень. Доповідач детально зупинився на методах діагностики, заходах лікування та профілактики цього захворювання.

Професор О.Г. Шадрін зосередив свою увагу іще на одній складній проблемі педіатрії — хронічному панкреатиті. Були висвітлені проблеми діагностики цього захворювання та сучасні методи лікування. Доповідач нагадав про сучасні вимоги до ферментних препаратів у педіатричній практиці, а також наголосив, що для корекції та профілактики недостатності підшлункової залози надзвичайно важливо сформулювати правильну харчову поведінку у всіх членів родини та акцентувати увагу батьків на ролі дієтотерапії.

Ще одну свою доповідь професор О.Г. Шадрін присвятив оптимізації терапії функціональних захворювань кишечника у дітей. Одним із найпоширеніших функціональних розладів є кольки у немовлят, які спричиняють серйозні проблеми в родині, адже 70% матерів дітей з інтенсивними кольками мають агресивні думки по відношенню до своєї дитини. Доповідач зупинився на основних причинах кишкової кольки та дієтичних, психологічних та фармакологічних методах її подолання, а також торкнувся теми фармакотерапії функціонального закрепку у немовлят.

Гастроентерологічній тематиці, зокрема застосуванню пробіотиків при функціональних гастроінтестинальних розладах у дітей, була присвячена одна з доповідей завідувача кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО імені П.Л. Шупика, заслуженого лікаря України, головного підліткового терапевта МОЗ України проф. Г.В. Бекетової.

Кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії №2 НМАПО імені П.Л. Шупика Н.П. Гяделова присвятила свою доповідь застосуванню фітопрепаратів у терапії функціональних розладів жовчовивідної системи у дітей. Захворювання жовчного міхура та жовчовивідних шляхів посідають друге місце у структурі гастроентерологічних захворювань у дітей. Н.П. Гяделова детально зупинилась на причинах виникнення, факторах, які сприяють розвитку захворювань жовчовивідної системи, методах діагностики та лікування. Основними напрямками лікування даної патології є дієтотерапія, дотримання режиму дня, медикаментозна терапія, у тому числі застосування жовчогінних та холеспазмолітичних засобів, а також фізіотерапія і бальнеотерапія. Серед препаратів — засоби рослинного походження, які містять екстракти квіток безсмертника піщаного, плодів шипшини та багатьох інших рослин. Доповідачка, зокрема, навела дані щодо ефективності застосування екстракту плодів шипшини.

Про діагностичний алгоритм та раціональну терапію дисфункції сфінктера Одді у дітей доповіла

гастроентеролог вищої категорії, д.мед.н., проф. кафедри педіатрії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця В.І. Боброва.

Головний дитячий стоматолог МОЗ України, завідувач кафедри стоматології дитячого віку НМАПО імені П.Л. Шупика, д.мед.н., проф. Н.О. Савичук присвятила свою доповідь корекції мікроекологічних порушень при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота, зокрема фармакотерапії хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту, гострого герпесу порожнини рота, рецидивуючого герпесу порожнини рота та кандидозу порожнини рота.

Про оптимальний вибір ентеральних препаратів заліза в лікуванні залізодефіцитних анемії говорила у своїй доповіді доцент кафедри педіатрії №2 НМАПО імені П.Л. Шупика В.В. Корнева.

Великий блок доповідей був присвячений проблемам лікування респіраторних захворювань у дітей. Завідувач кафедри педіатрії №2 НМАПО ім. П.Л. Шупика, д.мед.н., проф. В.В. Бережний один зі своїх виступів присвятив сучасним можливостям імунокорекції респіраторних рецидивуючих інфекцій у дітей. Він нагадав, що рецидивуючі респіраторні захворювання у дітей на сьогодні посідають центральне місце серед клінічних масок імунодефіцитних хвороб, тому проблема діагностики, лікування та реабілітації таких хворих досі залишається надзвичайно актуальною. Докладніше доповідач зупинився на ролі інноваційного імуномодулятора, який може застосовуватися для імунотерапії рецидивуючих респіраторних інфекцій у дітей, що часто хворіють.

Ще одна доповідь професора В.В. Бережного була присвячена симптоматичному лікуванню респіраторних захворювань у дітей. Свій виступ він розпочав з інформації про можливість лікування кашлю у педіатричній практиці і нагадав про застосування мукокінетиків рефлекторної дії. Симптома-



тичного лікування при ГРВІ у дітей потребують і риніти. Серед лікарських засобів, які застосовуються з цією метою, доповідач виділив деконгестанти і сольові розчини, нагадав про побічні ефекти застосування деконгестантів та звернув увагу аудиторії на переваги сольових розчинів для догляду за слизовою носом та лікування ринітів у дітей.

Дві доповіді в рамках семінарів представив головний дитячий інфекціоніст МОЗ України, доктор медичних наук, професор кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця, С.О. Крамарьов. Один із виступів він присвятив застосуванню кларитроміцину. Друга доповідь професора С.О. Крамарьова була присвячена інтерферонотерапії при вірусних інфекціях у дітей і підходах до їх симптоматичної терапії. У своїй доповіді професор С.О. Крамарьов представив результати власного досвіду застосування ліпосомального інтерферону α -2 β у лікуванні грипу та ГРВІ, а також розповів про можливості його застосування при серозних менінгітах у дітей. Окрему увагу доповідач приділив сучасним підходам до терапії риніту у дітей, зокрема використанню назальних деконгестантів у педіатричній практиці.

З доповіддю «Гострі риніти у дітей: інноваційні підходи до терапії» виступила завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань, заслужений лікар України, головний підлітковий терапевт МОЗ

України, д.мед.н., проф. Г.В. Бекетова. Доповідач наголосила, що стратегія лікування гострого вірусного риніту полягає у забезпеченні відновлення носового дихання, питному режимі, зволоженні повітря у приміщенні, гігієні носа, застосуванні назальних деконгестантів та противірусних препаратів та елімінаційно-іригаційних засобів.

У ході семінарів кожний учасник отримав роздаткові матеріали, які містили програму, матеріали семінарів, свіжі випуски журналів «Современная педиатрия» та «Перинатология и педиатрия».

Протягом всього циклу семінарів величезну підтримку у висвітленні сучасних можливостей профілактики та лікування інфекційних хвороб надавали компанії «Артеріум», «Санofi-Авентіс», «Новартис», «Софарма», «Мегаком», «Біофарма», «Біоноріка», «Іннотек», «КРКА», «Беллакт», «Дельта Медикал», «Укофарм», «Ядран», «Абботт», «Берлін Хеми», «Сандоз», «Такеда». Інформаційні матеріали, надані цими компаніями, стали чудовою наочною до обговорюваних проблем.

Програма семінарів була надзвичайно насиченою, усі учасники мали змогу отримати інформацію з багатьох актуальних питань практичної медицини. Інтерес до цих щорічних науково-практичних заходів доводить необхідність їх подальшого проведення, тож наступного року цикл семінарів в обох форматах буде продовжено.



РЕЙТИНГ ИЗДАНИЙ ДЛЯ ПЕДИАТРОВ ПО ДАННЫМ УКРАИНСКОГО РЕЙТИНГОВОГО АГЕНТСТВА

Общие положения составления рейтингов

Рейтинг изданий формировался на основе комплексного исследования их контента, технико-экономических параметров, признания среди научной и профессиональной среды, привлекательности для целевых аудиторий, соответствия оформления изданий и публикуемых материалов требованиям Книжной палаты Украины к периодическим изданиям и Министерства образования и науки Украины к специализированным изданиям.

Общий рейтинговый показатель рассчитывался как сумма значений показателей по таким критериям:

- привлекательности изданий для целевых аудиторий;
- имиджевые (статусные);
- технико-экономические.

Количество опрошенных специалистов определенной сферы рассчитывалось с учетом статистического отклонения не более 3%.

Критерии оценивания изданий

Технико-экономические показатели.

Общий показатель формировался на основе учета тиража, периодичности выхода, формата, общего объема издания, долей основного, рекла-

мно, вспомогательного материалов, цветового оформления, охвата аудитории, содержательного наполнения интернет-версии, соблюдения правил в оформлении и представлении материалов, а также ценовой привлекательности для аудитории.

Имиджевые (статусные) показатели.

Общий показатель формировался на основе учета продолжительности существования издания на рынке, количества ведущих организаций среди учредителей, количества и значимости членов редакционных коллегий и советов, количества и качества ссылок на публикации, содержательного наполнения публикаций, наличия номеров ISSN, реферирования опубликованных материалов Институтом проблем регистрации информации НАН Украины и регистрации в международных наукометрических базах данных, наличия издания в перечне профессиональных изданий ВАК Украины и др.

Методы исследования

Контент-анализ опубликованной информации в трех последних номерах изданий за 2013 г.

Опрос врачей соответствующей специальности путем анкетирования.

Инструмент: формализованная анкета.

Агентство является членом Украинской ассоциации маркетинга.



ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ издания Украины

Общий рейтинг педиатрических изданий Украины



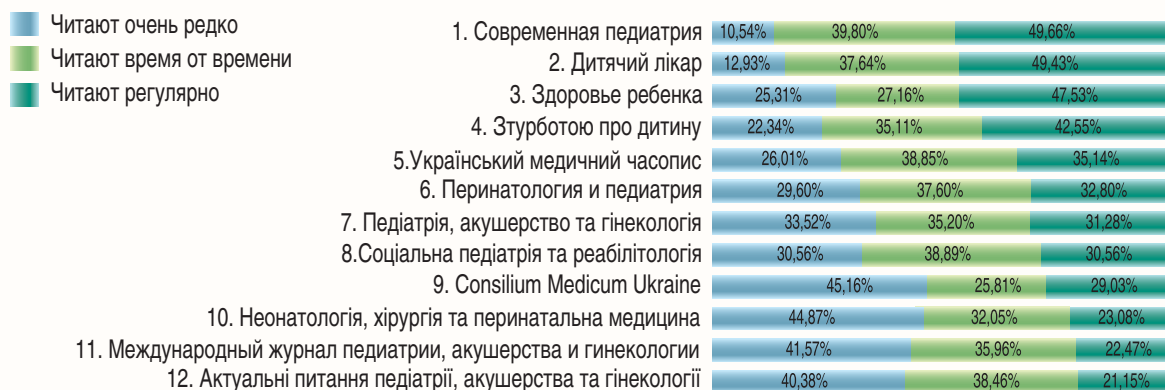
Рейтинг изданий по суммарному показателю привлекательности для целевой аудитории



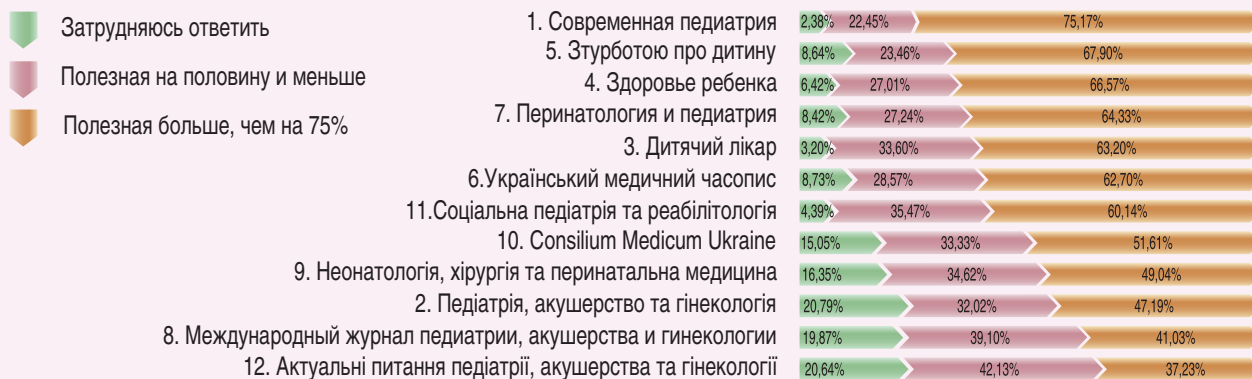
Рейтинг изданий по доле вспоминания о чтении среди педиатров



Частота (регулярность) чтения изданий педиатрами



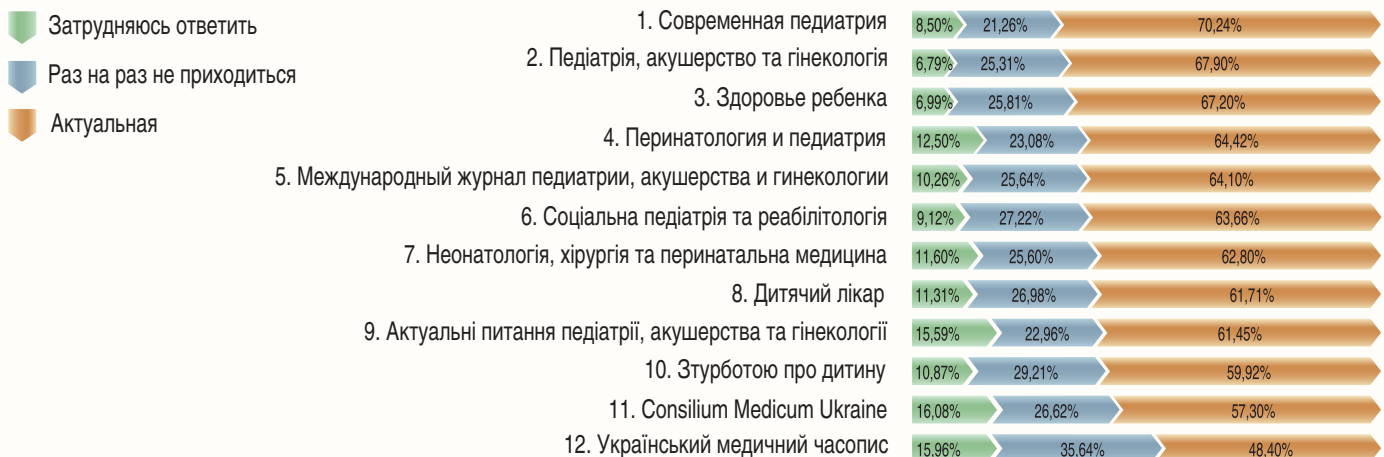
Мнение педиатров об информации, которая подается в изданиях: использование информации в практической деятельности



Мнение педиатров об информации, которая подается в изданиях: актуальность информации



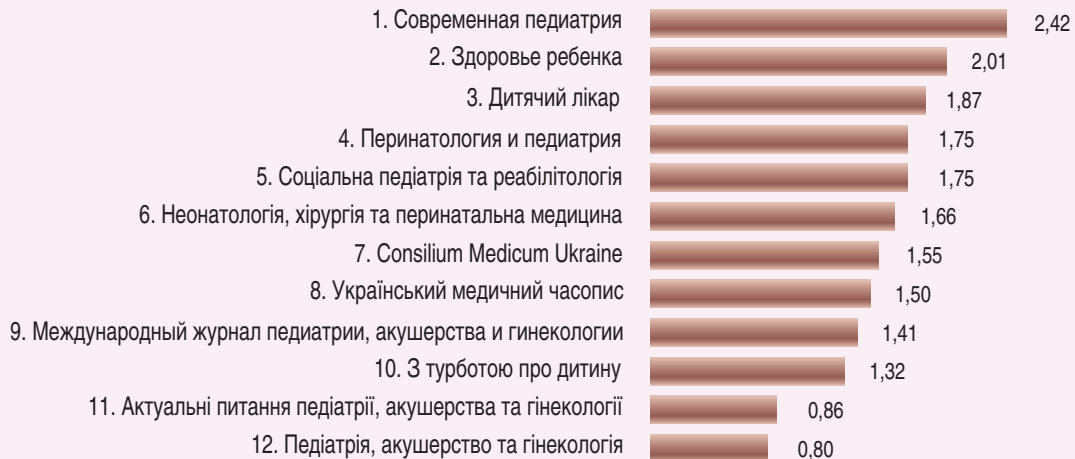
Мнение педиатров об информации, которая подается в изданиях: объективность информации



Рейтинг изданий по удобству пользования и доступности



Рейтинг изданий по удобству пользования и доступности



Рейтинг изданий по имиджевым показателям



Рейтинг изданий по технико-экономическим показателям



МИНУТЫ НА МОРОЗЕ — РИСК ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Общественный транспорт — самый удобный и быстрый способ добраться до нужного места. Но иногда дорога может занять больше времени, чем обычно, особенно в часы пик. Часто приходится подолгу ждать транспорт на остановке. В холодное время года даже три минуты в таких случаях тянутся очень долго, а опасность заболевания возрастает, ведь зима — это еще и сезон простуды и гриппа.

Поэтому стоит всегда держать под рукой препарат Септолете плюс, который можно принимать, как только появляются боль, сухость и першение в горле. Это помогает избежать воспаления и инфекции дыхательных путей. Таким образом, можно предотвратить болезнь, оставаться здоровым и сохранять ритм работы и отдыха.

Простудное заболевание обычно начинается с воспаления горла. Появляется боль или начинает першить и саднить, становится больно глотать. Препараты из семьи Септолете могут помочь уже при первых признаках воспаления, благодаря тому, что:

- Активные вещества, содержащиеся в этих препаратах, хорошо проникают в слизистую рта и горла и оказывают влияние на возбудителей воспаления.
 - Эффективность и безопасность этих препаратов протестированы.
 - В зависимости от ощущений в горле и вкусовых предпочтений можно выбрать один из видов продукции:
 - Септолете плюс с Плюс эффектом, который устраняет боль и причину инфекции (вирусы, бактерии, грибы).
 - Септолете вкусы, которые имеют приятный фруктовый вкус — яблока, лимона или черешни.
- Пусть ваше горло будет в порядке. Выбирайте Септолете и наслаждайтесь зимой.

Простуда: правда и мифы

- Простуду вызывает сквозняк или вдыхание холодного воздуха. **МИФ.** Простуду вызывают вирусы.
- Теплые напитки помогают при простуде. **ПРАВДА.** Теплые напитки облегчают отхаркивание бронхиальной слизи.
- Шарф и шапка помогают предотвратить инфекцию вирусами простуды. **ПРАВДА.** Шарф на шею способствует поддержанию тепла, т.е. неблагоприятной для вирусов среды.
- Холодные ноги повышают возможность простуды. **ПРАВДА.** В результате переохлаждения тела замедляется кровообращение в слизистой оболочке носовой полости. Это приводит к ослаблению защитных функций организма.



Информационная справка

KRKA, d. d., Novo mesto, Slovenija — один из ведущих фармацевтических производителей в мире. Основу деятельности компании составляет разработка, производство и продажа рецептурных препаратов, препаратов для самолечения и ветеринарной продукции. Компания также предоставляет туристические услуги.

ТАКОЕ ДЕТСКОЕ КИСЛОМОЛОЧНОЕ ПИТАНИЕ, НЕ ТОЛЬКО МОЖНО, А И НУЖНО ДАВАТЬ МАЛЫШАМ!

Сотни тысяч украинских мам верят в то, что лучшее — это домашнее. Конечно, ничто не сравнится с домашней выпечкой или домашними супами; магазинные вареники — не конкуренты вареничкам, слепленным вручную. Это касается и многих других блюд, приготовленных дома. Но в списке полезных домашних продуктов есть одно важное исключение: кисломолочные продукты, в частности творожки и йогурты. Готовя их в домашних условиях, мама старается дать ребенку все самое лучшее. Но на самом ли деле домашний йогурт лучше того, который произвели в условиях специализированного предприятия?

«Давайте быть честными: мы ведь уже давно не рекомендуем мамам готовить йогурт или творог дома», — с такими словами обратилась к своим коллегам одна из медсестер районной детской поликлиники. Медицинские работники увлеченно обсуждали все, что увидели во время экскурсии на производстве, которое выпускает детские йогурты, кефир и творожки. Про торговую марку «Агуша» знают, мамам рекомендуют, но на «Завод Агуша», где производится детская «кисломолочка», попали впервые. «Действительно, на заводе очень интересно...», «Даже не представляла, что все до такой степени гигиенично...», «Теперь понятно, почему на продукцию установлена соответствующая цена, зато есть уверенность в безопасности...» — так педиатры и медсестры говорили о том, что увидели на «Специализированном производстве детского питания Агуша», которое расположено в г. Вишнёвом.

Экскурсии для этого производства — дело вполне привычное. Здесь рады гостям, потому что скрывать нечего. «Завод Агуша» — это современное производство с новым оборудованием и современными технологиями. Оно полностью соответствует строгим требованиям Закона Украины «О детском питании», последние изменения в который вносились в октябре 2012 года. Одно из требований — производство должно осуществляться только на специализированных предприятиях, в цехах, имеющих эксплуатационное разрешение для мощностей по производству детского питания, с соблюдением требований надлежащей практики производства и применением системы НАССР или аналогичных систем обеспечения безопасности и качества. Продукция одной категории должна изготавливаться отдельно от любой другой (например, в одном помещении не могут производить фруктовое пюре или соки и кисломолочные продукты).

Важная особенность, отличающая современное производство кисломолочной продукции для детей, — присутствие и участие минимального количества людей на всех этапах изготовления, начиная от приема сырья и заканчивая фасовкой и упаковкой. Производство йогуртов, кефира и творожков «Агуша» только контролируют люди; все процессы полностью автоматизированы. На смене обычно не более 14–15 человек, каждый из них, приходя на работу, проходит санитарный контроль, переодевается в спецодежду, а также при каждом входе на цех должен пройти дезинфекцию рук. На производстве строго соблюдаются санитарные нормы, благодаря новейшей системе вентиляции даже воздух в помещении, где происходит фасовка продукции, 16 раз в течение часа обновляется полностью!

Автоматизация процессов, современное дорогостоящее оборудование и отсутствие так называемого «человеческого фактора» в процессе производства кисломолочных продуктов «Агуша» — один из ответов на довольно распространенный вопрос о том, почему срок их хранения настолько долгий — целых 14 дней. Ведь советская «кисломолочка», которая многим представителям старшего поколения до сих пор кажется эталоном качества и вкуса, хранилась всего несколько дней. Это же касается и кисломолочных продуктов, приготовленных в домашних условиях. Не удивительно, что медицинские работники тоже интересуются у представителя «Завода Агуши», какими способами (точнее, при помощи каких консервантов) удастся достичь такого длительного срока хранения. Ответ прост: консервантов в йогуртах, кефирах и творожках «Агуша» нет. Есть технология производства, благодаря которой на всех этапах исключена возможность попадания микроорганизмов, вызывающих нежелательные процессы. От момента приема сырья, то есть молока, и до





упаковки готовых бутылочек с кефиром и йогуртом или емкостей с творожком специалисты только следят за работой автоматизированной линии. Но есть и еще один важный «участник» процесса — бактофуга. Помещенное в нее молоко обрабатывается в центрифуге, которая вращается со скоростью 6 тысяч оборотов в минуту. Это дает возможность буквально «отсеять» из молока все микробные клетки и споры. Так что продукцию начинают готовить из абсолютно чистого и безопасного сырья. Все процессы, как уже было сказано, происходят автоматически, поэтому привнести в готовый продукт ненужные бактерии невозможно. Оборудование регулярно очищается, причем процесс происходит автоматически — за соблюдением полного цикла очистки следит бескомпромиссное программное обеспечение. В этом — принципиальное отличие от кисломолочных продуктов, которые мамы могут приготовить дома. Добиться стерильных условий просто невозможно, придерживаться четкого температурного режима — тоже, поэтому домашние йогурты и кефир, к сожалению, не могут считаться полностью безопасными. По параметрам бактериологической безопасности с «Агушей» им не сравниться...

«А что за сырье?» А молоко для детского питания «Агуша» высокого качества, т.к. привозят его из специализированных фермерских хозяйств, аттестованных как производители молока для детского питания: «Агроэкология» и «Пис кивское». Важно и то, что молоко охлаждается прямо на месте, и уже охлажденным, в цистернах-холодильниках, доставляется на «Завод Агуша» под Киевом, где проходит всю дальнейшую обработку. Каждую партию молока обязательно проверяет лаборатория, и после того, как оно попадает в танки — огромные емкости из нержавеющей стали — ни один работник больше не контактирует с сырьем или готовым продуктом. Все эти сложности, а также использование современного оборудования, дают возможность обеспечить длительный срок хранения продукции. 14 дней срока годности, как утверждают на производстве, это «перестраховка»: продукт не портится еще несколько дней при правильных условиях хранения. Но употреблять его и давать детям все же в любом случае рекомендуют только в срок, указанный на упаковке.

«А вы не добавляете в йогурты искусственные ароматизаторы?» — с недоверием спрашивают во время экскурсии медицинские работники. Этот вопрос волнует не только педиатров, но и, прежде всего, родителей. Всем сомневающимся на «Заводе Агуша» предлагают внимательно читать все, что написано на упаковке продуктов, причем не

только на «Агуше». Например, слова «наполнитель с клубничкой» буквально означает, что в продукт (например, йогурт), добавлена гомогенизированная, подверженная обработке ягода. Производители «Агуши» доверяют австрийско-украинскому предприятию «Агрона Фрут», расположенному в Винницкой области. Наполнители здесь производят не только с применением новейших технологий, но и в большинстве из выращенного местного (!) сырья, то есть, из качественных фруктов и ягод.

Обо всем этом экскурсанты узнают, пока рассматривают зал, где производится качественная детская «кисломолочка». Наблюдать за всем происходящим можно через большие окна в помещении, расположенном над производственным залом. За время экскурсии врачи и медсестры поликлиники сменяют гнев на милость: даже те, кто перед началом рассказа скептически относился к приготовленным промышленно йогуртам, кефирам и творожкам, к концу экскурсии признают, что не ожидали увидеть настолько современное производство. Обсуждая увиденное, сходятся к мнению, что «Агушу» не только можно, а и нужно давать малышам и деткам старшего возраста. На упаковке каждого продукта обозначено, с какого возраста его можно давать детям. И это — на заметку всем потребителям, не только педиатрам: действительно, детскими имеют право называться только те продукты, которые соответствуют требованиям законодательства. Только если условия соблюдены, производитель имеет право указывать возраст, с которого продукт рекомендуется детям.

Чтобы выбрать качественный продукт, потребитель, без сомнения, должен проявить бдительность и внимательно читать этикетки и упаковки продуктов, особенно для детей. Срок годности, на который мы уже привыкли смотреть, лишь часть важной информации. Необходимо читать список ингредиентов, обращать внимание на указание, является ли продукт детским, и лишь потом делать выбор. Ну, а если возникают сомнения, можно посетить производство с экскурсией — в частности, каждый может посмотреть, как делают кефир, йогурты и творожки «Агуша» и убедиться в том, что это — сложный и дорогостоящий технологический процесс, созданный для того, чтобы обеспечить детей качественным и полезным продуктом.





Важливо, коли завод лише для малюків!*

Наше молоко



Усе починається з молока! А воно у нас якісне, бо ми отримуємо його зі спеціалізованих ферм, що мають атестат на виготовлення молока саме для дитячого харчування.

Наша якість

Далі – ретельне очищення! Лише уявіть: на нашому підприємстві працює сучасна бактофуга, здатна механічним способом видалити з молока практично 100% бактерій та спор! На кожному етапі виробництва ми здійснюємо жорсткий контроль, тому впевнено заявляємо – вся наша продукція високої якості!

Наші фруктові наповнювачі



Фруктові наповнювачі потрапляють на завод із господарства, розташованого в мальовничому куточку Вінниччини. Будьте певні, наповнювачі з яблущка, грушки, полунички й інших фруктів та ягід, що їх додаємо до сирків і йогуртів, дозволені для виготовлення продуктів дитячого харчування.

Наші інновації

Сучасні – отже, якісні! Інноваційний метод внесення закваски дозволяє повністю зберегти всі корисні кисломолочні бактерії, а новітня технологія розливу й пакування продукції забезпечує високий рівень гігієни. «Завод Агуша» – дійсно спеціалізоване виробництво молочних продуктів для дітей!

«Агуша» турбується про Ваших малюків!

Перед початком годування дитини віком до 1 року необхідно проконсультуватися з лікарем-педіатром. Перевага надається грудному вигодовуванню.

* Мається на увазі спеціалізоване виробництво дитячого харчування ТМ «Агуша».



Н.Г. Гойда, Р.О. Моїсеєнко

ПІДТРИМКА МІЖНАРОДНИМИ ПРОЕКТАМИ І ПРОГРАМАМИ РОЗВИТКУ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ

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

У статті показано досвід 15-річної співпраці у рамках Українсько-Швейцарської Програми «Здоров'я матері та дитини». Висвітлено основні напрямки діяльності Програми та завдання на етапах її реалізації, а також роль Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика у здійсненні її навчального компоненту.

Ключові слова: перинатальна допомога, регіоналізація перинатальної допомоги, тренінг, симуляційний центр, перинатальний реєстр.

Нещодавно Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика відзначила своє 95-річчя. Вона є одним з найбільш потужних медичних освітніх закладів країни. Про її значущість і потужність свідчать як науково-педагогічний склад, так і обсяги роботи, що підтверджується рядом вагомих показників. Зокрема в академії на 79 кафедрах працює понад 200 докторів медичних наук та понад 400 кандидатів медичних наук. Щорічно різні види навчання проходять від 24 до 26 тисяч лікарів та провізорів. Основні види діяльності академії стосуються освітнього процесу, наукових розробок та консультативно-лікувальної роботи. Усі зазначені напрямки здійснюються у тісній співпраці з міжнародними організаціями та окремими країнами.

Академія реалізує цілий ряд проектів та програм міжнародної співпраці. Тривалою і результативною є Українсько-Швейцарська Програма «Здоров'я матері та дитини» (далі — Програма).

Співпраця акушерів-гінекологів, неонатологів, педіатрів України і Швейцарії в рамках зазначеної Програми триває близько 15 років. Вона пройшла декілька етапів, кожний з яких був націлений на один з найпріоритетніших напрямків для української охорони здоров'я — здоров'я матері і дитини.

Слід зазначити, що національна система охорони здоров'я перенасичена проблемами. Це розуміють і хочуть змінити ситуацію на краще самі медичні працівники, пацієнти і уряд країни. Політична воля викладена у Програмі економічних реформ Президента України «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава», складовою якої є реформа сфери охорони здоров'я і, зокрема, організація та надання медичної допомоги дітям і матерям.

Відомо, що найбільш вразливими періодами у житті людини є перинатальний і неонатальний. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно у світі біля 1 млн малюків помирають у перший день свого життя, ще 2 млн помирають наступного тижня, ще один мільйон — до досягнення віку одного місяця. Тобто все це відбувається у так званій «неонатальний період». В Україні спостерігається подібна ситуація: в неонатальному періоді ми втрачаємо 60–65% дітей з тих, що помирають у віці до одного року.

Тому не випадково у 2010 р. було започатковано Національний проект «Нове життя», спрямований на покращення перинатальної допомоги шляхом її регіоналізації, створення за фінансової підтримки Державного бюджету перинатальних центрів третього рівня в АР Крим, обласних центрах та містах Києві і Севастополі, формування мережі перинатальних центрів другого рівня, зміцнення їх матеріально-технічної бази тощо.

Саме на ниві удосконалення перинатальної допомоги в Україні поєднали свої зусилля лікарі нашої країни і Швейцарії. Українсько-Швейцарська Програма діє на території АР Крим, Вінницької, Івано-Франківської та

Волинської областей, де відпрацьовуються ті принципи, які в подальшому можуть бути поширені на всі адміністративні території України.

Насамперед слід зазначити, що була розроблена «Міжсекторальна модель сприяння здоров'ю матері та дитини», яка включає міжсекторальне партнерство, освітню діяльність, розробку політики, активізацію потенціалу особистості і громади заради збереження здоров'я матерів і дітей.

Впровадження зазначеного компоненту вплинуло на підвищення інформованості і освіченості цільових груп, покращення взаєморозуміння та співпраці лікарів і пацієнтів, збільшення частки фізіологічних та партнерських пологів, підвищення доступу населення пілотних регіонів до якісних соціальних та медичних послуг.

У рамках зазначеної Програми також відпрацьовувались такі обов'язкові складові перинатальної допомоги, як інтеграція перинатальних послуг і регіоналізація перинатальної допомоги. Інтеграція перинатальних послуг передбачає, насамперед, те, що протягом періоду вагітності, пологів і новонародженості жінка та дитина отримують безперервну (послідовну) вчасну та ефективну допомогу міждисциплінарної команди спеціалістів.

Регіоналізація перинатальної допомоги означає оптимальний розподіл обсягів відповідальності різних рівнів надання перинатальної допомоги, налагодження ефективної системи скерувань і забезпечення доступу до медичної допомоги.

Впровадження моделі «Інтегрована перинатальна допомога» було спрямоване саме на «укорінення» згаданих принципів у системі перинатальної допомоги в Україні, оскільки вони дозволяють досягти найкращих результатів за умови раціонального використання ресурсів. Це також обумовило увагу Програми до посилення ролі сімейного лікаря та ефективної взаємодії рівнів медичної допомоги у наданні перинатальної допомоги.

Для ефективного управління перинатальною допомогою, підвищення якості та доступності перинатальних послуг був підготовлений і прийнятий «Пакет перинатальних послуг». Він містить вичерпний і детальний перелік доказових та економічно ефективних послуг, які надаються на етапі «до» та «під час» вагітності, пологів та у післяпологовому періоді.

Невід'ємним компонентом Програми на всіх етапах було навчання медичного персоналу, адже в умовах стрімкого розвитку медичної науки постійне підвищення кваліфікації стає обов'язковою вимогою до медичних працівників. Для реалізації цього компоненту активно використовувався кадровий потенціал Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

За роки нашої співпраці з Програмою зусилля були спрямовані на вдосконалення і розробку навчальних матеріалів з надання медичної допомоги новонародженим. Зокрема був розроблений електронний посібник для неона-

тологів «СРАР — терапія як метод респіраторної підтримки новонароджених». Можливість користуватись даним посібником має кожен неонатолог країни. Протягом 2012–2013 рр. розроблялись нові національні протоколи, у тому числі клінічний протокол з транспортування новонароджених.

Тематика методичних матеріалів завжди обиралась з огляду на актуальність проблем, що мають місце у практичній неонатології. Зміст цих матеріалів наповнювався як національними, так і міжнародними експертами, яких залучало керівництво Програми.

Навчальні матеріали з кожної теми мають модульну структуру, тобто структуровані за підтемами. Разом з тим кожен модуль є логічно завершеною і самостійною частиною. Це сприяє гнучкості навчального процесу.

Високу оцінку якості навчальних матеріалів дав експерт з Франції доктор Веронік Ізнар: «Створені навчальні матеріали є конкурентоспроможними і для західноєвропейських країн. Ми розглядаємо можливість використання акушерських модулів (матеріалів) для навчання резидентів у нашому шпиталі».

Найбільш результативними у системі безперервного професійного розвитку є короткотривалі (3–5 днів) тренінги. Вони корисні як для слухачів, так і для викладачів. Досить влучно сформулював суть навчального процесу один із викладачів:

«Те, що я чую, я забуваю;

Те, що я бачу і чую, я трохи пам'ятаю;

Те, що я чую, бачу й обговорюю, я починаю розуміти;

Коли я чую, бачу, обговорюю й роблю, я набуваю навичок;

Коли я передаю знання іншим — стаю майстром».

ЛІТЕРАТУРА

1. Впровадження телемедицини для покращення якості перинатальної допомоги в Україні / М. Блуньє, Д. Добрянський, К. Римаренко, І. Ващенко // Моделі покращення перинатального здоров'я в Україні: узагальнення досвіду роботи 2005–2007 рр. / за ред. М. Рааб, Р. Моїсеєнко. — К.: Логос, 2009. — С. 65–98.
2. Декларация Тысячелетия Организации Объединенных Наций: Утверждена резолюцией 55/2 Генеральной Ассамблеи от 8 сентября 2000 года [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.un.org/russian/document/declarat/summitdecl.htm>. — Название с экрана.
3. Здоровье-21. Основы политики достижения здоровья для всех. — Копенгаген : ВОЗ (ЕРБ), 1998.
4. Інтегрована перинатальна допомога / Гойда Н. Г. [та ін.] // Моделі покращення перинатального здоров'я в Україні: узагальнення досвіду роботи 2005–2007 рр. / за ред. Р. Моїсеєнко. — К.: Логос, 2009. — С. 29–61.
5. Концепція подальшого розвитку перинатальної допомоги : наказ МОЗ України від 02.02.2011 р. №52 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
6. Як покращити перинатальну допомогу в Україні? Досвід УкраїноШвейцарської Програми «Здоров'я матері та дитини 2008–2010 рр.». — Запоріжжя : ТОВ «Друкарня. Друкарський світ», — 2011. — 100 с.

ПОДДЕРЖКА МЕЖДУНАРОДНЫМИ ПРОЕКТАМИ И ПРОГРАММАМИ РАЗВИТИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ В УКРАИНЕ

Н.Г. Гойда, Р.О. Моисеенко

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
В статье изложен опыт 15-летнего сотрудничества в рамках Украинско-Швейцарской Программы «Здоровье матери и ребенка». Освещены основные виды деятельности Программы и задачи на этапах ее реализации, а также роль Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика в осуществлении ее образовательного компонента.

Ключевые слова: перинатальная помощь, регионализация перинатальной помощи, тренинги, симуляционный центр, перинатальный реестр.

SUPPORT FOR PERINATAL CARE IN UKRAINE BY INTERNATIONAL PROJECTS AND PROGRAMS OF DEVELOPMENT

N.N. Hoida, R.O. Moiseienko

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

The article outlines the experience of 15-year-cooperation in the framework of the Ukrainian-Swiss program «Health of Mother and Child». It covers main directions of the Program as well as objectives to achieve at the stages of its implementation and the role of P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education in the training component of the Program.

Key words: perinatal care, regionalization of perinatal care, training, stimulus Centre, perinatal registry.

Сведения об авторах:

Гойда Нина Григорьевна — Проректор по лечебной работе, д. мед. н., лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники, засл. врач Украины, академик АН ВО Украины, проф. каф. управления охраной здоровья НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: N_gojda@ukr.net
Моїсеєнко Раїса Александровна — д. мед. н., зав. каф. детской неврологии и медико-социальной реабилитации НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Статья поступила в редакцию 5.12.2013 г.

В.В. Бережной, В.Г. Козачук

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ: ИНВАЗИВНЫЕ ПНЕВМОКОККОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПНЕВМОНИЮ, ОТИТ У ДЕТЕЙ МОЖНО ПРЕДУПРЕДИТЬ

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

Пневмококковые заболевания остаются проблемой здравоохранения во всем мире. Большая распространенность пневмококковых инфекций, разнообразие серотипов пневмококка, нарастание антибиотикорезистентности обуславливают целесообразность широкой вакцинации. В Украине вакцинация против пневмококковых заболеваний относится к рекомендованным прививкам. Применение пневмококковых конъюгированных вакцин позволит в ближайшем будущем значительно снизить заболеваемость пневмококковой инфекцией, предупредить развитие генерализованных форм заболевания, снизить показатели инвалидности и смертности.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, смертность, антибиотикорезистентность, вакцинопрофилактика, Синфлорикс™.

Пневмококковые заболевания продолжают оставаться проблемой здравоохранения во всем мире. Большая распространенность пневмококковых инфекций, разнообразие серотипов пневмококков, нарастание антибиотикорезистентности определили целесообразность широкой вакцинации, которую осуществляют в настоящее время во многих странах мира. Согласно позиции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), специфическая вакцинопрофилактика — единственный способ существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией. В Европе каждый год регистрируется более 250 тыс. случаев пневмококковой инфекции. В 95% случаев пневмококковые инфекции имеют внегоспитальный характер [1].

По данным ВОЗ, именно пневмококковая инфекция является ведущей причиной смертности от управляемых с помощью вакцинопрофилактики инфекций [2]. При этом 90% летальных случаев отмечены в развивающихся странах [3]. Исследование, проведенное в США Центром по контролю и предупреждению заболеваемости (Center of Disease Control and Prevention, 2009), показало, что приблизительно треть летальных исходов в результате пандемии гриппа А (H1N1) в 2009 г. были обусловлены ко-инфекцией с пневмококком.

Пневмококк является возбудителем инвазивных и неинвазивных пневмококковых заболеваний у детей в возрасте до пяти лет. Инвазивные пневмококковые заболевания (ИПЗ) определяются выделением пневмококка из стерильных жидкостей организма (ликвор, кровь, плевральная, перикардальная жидкости). Неинвазивные пневмококковые заболевания определяются выделением возбудителя из мокроты, жидкости среднего уха, слизистой задней стенки носоглотки и др. (табл. 1) [4].

В среднем около 75% всех случаев ИПЗ и 83% случаев пневмококкового менингита наблюдаются среди детей в

возрасте младше двух лет. От 8,7% до 52% случаев пневмонии регистрируется среди детей первого полугодия жизни. Показатель летальности при ИПЗ остается высоким, колеблясь от 20% при септицемии до 50% при менингите в развивающихся странах. Показатели смертности наиболее высоки среди детей раннего возраста [4].

Самой тяжелой формой ИПЗ и основной причиной смерти у детей в возрасте до года является сепсис. Ежегодно в мире миллионы детей умирают от тяжелого сепсиса вследствие пневмококковой инфекции [5,6].

Пневмококковый менингит является самой тяжелой формой менингита и смертельно опасным заболеванием с летальностью от 5% до 30%. В 60% случаев пневмококковый менингит сопровождается стойкими неврологическими последствиями (потеря слуха, психические нарушения, нарушения двигательной активности, умственные расстройства) [7–15].

Среди возбудителей внебольничных пневмоний у детей первых лет жизни лидирует пневмококк. Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ) назвал пневмонию «невидимым убийцей детей» [16]. Во всем мире более 150 миллионов детей в возрасте до пяти лет ежегодно страдают от пневмонии, из них 1,4 миллиона погибают. Во всем мире пневмония убивает больше детей в возрасте до пяти лет, чем СПИД, малярия и корь вместе взятые [17,18].

По данным литературы, около 50% случаев пневмонии с летальным исходом связаны с пневмококковой или гемофильной инфекцией [19].

Острый средний отит (ОСО) остается одной из наиболее распространенных детских болезней. Пневмококк и нетипируемая гемофильная инфекция являются основными возбудителями бактериального ОСО у детей в возрасте до пяти лет. В среднем в 80% случаев ОСО вызваны пневмококком (25–62% случаев) и нетипируемой гемофильной инфекцией (17–56% случаев) [20–26].

Один эпизод ОСО с возможными рецидивами в более позднем детстве имеют, по крайней мере, 80% детей в возрасте до трех лет. ОСО может приводить к потере слуха, головокружению и шуму в ушах. В Канаде результаты исследования лиц, ухаживающих за маленькими детьми, показали, что почти 40% таких людей были вынуждены отпрашиваться с работы, чтобы обеспечить медицинский уход, требующийся для лечения ОСО у этих детей [27–29].

Таблица 1

Пневмококковые заболевания

Пневмококковые заболевания	
Инвазивные	Неинвазивные
бактеремия	пневмония
сепсис	бронхит
менингит	острый средний отит
пневмония	артрит

В Украине, согласно данным статистики Министерства здравоохранения, каждый год среди детей в возрасте от 0 до 6 лет регистрируется более 120 тыс. случаев ОСО, 45–50 тыс. случаев пневмонии и 2 случая менингита невыясненной этиологии [30].

Возбудитель

В 1881 г. Пастер и Стернберг выделили микроорганизм, который в 1886 г. Френкель назвал пневмококком. В 1944 г. Авери, Мак-Лиг и Мак-Карти описали различия капсулированных и некапсулированных штаммов, ставших принципиальным маркером разделения микроорганизмов [31].

Пневмококк представляет собой грамположительный инкапсулированный диплококк. Полисахаридная капсула бактерии является существенным фактором вирулентности. На основании различий в композиции полисахаридной капсулы сегодня выделяют 46 серогрупп пневмококков, подразделяющихся на 93 серотипа. Иммунитет, индуцируемый инфекцией, сероспецифичен, но может наблюдаться и перекрестная защита среди родственных серотипов [32].

80–90% ИПЗ вызывают 10–15 серотипов. Распространение серотипов, вызывающих заболевание, варьирует в зависимости от возраста, клинических проявлений заболевания, тяжести течения, географии распространения и времени [33–35].

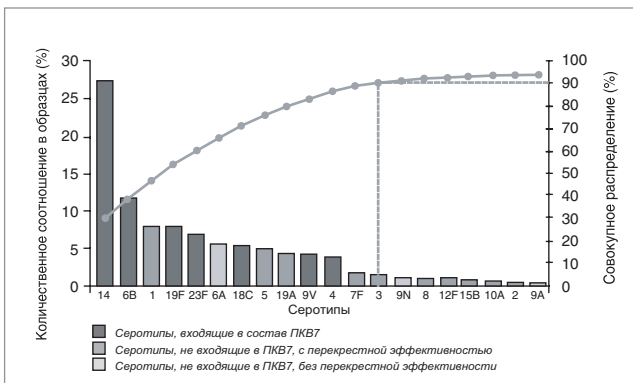


Рис. 1. Серотипы пневмококка при инвазивных заболеваниях [34,35]

Заболевание

Пневмококковая инфекция передается воздушно-капельным и контактным путями. Пневмококк может поражать различные системы организма, что вызывает возникновение определенного числа синдромов заболевания. Первичным очагом инфекции может являться слизистая оболочка носоглотки при назофарингеальном носительстве. В ряде случаев носительство трансформируется в заболевание. Определенные серотипы пневмококка иногда могут проникать в поток крови, вызывая бактериемию с возможным инфицированием вторичных органов (например, менингит). В других случаях непосредственное распространение возбудителя из носоглотки может вызвать такие заболевания, как средний отит или синуситы, воспаление верхних и нижних дыхательных путей. В случае, если пневмония ассоциируется с бактериемией, заболевание классифицируется как ИПЗ. Пневмококковые средний отит и синуситы являются неинвазивными и менее тяжелыми заболеваниями, но встречаются более часто [33].

Основой лечения пневмококковых заболеваний является антибактериальная терапия. Антибактериальные препараты пенициллинового ряда являются препаратами

выбора при пневмококковых инфекциях. Однако все чаще наблюдается резистентность пневмококка к пенициллину. Исследования, проведенные в нескольких европейских государствах, показали, что в 25% случаев выделенный пневмококк не был чувствителен к пенициллину [36].

Исследование чувствительности пневмококков, проведенное в России, свидетельствует об устойчивости к пенициллину около 10% штаммов, циркулирующих среди населения, причем уровень устойчивости выше в детских коллективах. В последние годы во многих странах мира отмечается рост резистентности пневмококка к различным классам антибиотикобактериальных препаратов, при этом региональные данные о резистентности пневмококков значительно различаются. Доля резистентных штаммов микроорганизма в мире варьирует от менее 5% до более 50%, что зависит от региона, популяции (чаще у детей), локализации инфекции и клинического окружения. По данным эпидемиологического исследования PROTEKT, в 2003–2004 гг. нечувствительность к пенициллину была отмечена у 35,7%, а к макролидам — у 36% клинических штаммов пневмококка. Чувствительность к цефалоспорином II–III поколений в целом коррелировала с чувствительностью к пенициллину [37].

По данным многоцентрового исследования ПеГАС-I-III, в России за период 1999–2009 гг. доля резистентных к пенициллину, амоксициллину (амоксициллину/клавуланату и амоксициллину/сульбактаму), цефиксиму, цефтибутену, цефтриаксону и цефотаксиму составляла 11%; 0,4% (0,4% и 0,4%); 6,8%; 12,9% и 1% штаммов соответственно. Устойчивость пневмококка к 14-, 15- и 16-членным макролидам в течение указанного периода была 8,2%, 8,2% и 6,3% соответственно.

По данным исследований PROTEKT и SAUCE 4, резистентность пневмококков к эритромицину в США составила 29,3%, в Испании — 81,3%, в Японии — 81,9%. Стабильно низкая активность в отношении пневмококка в России наблюдалась у ко-тримоксазола (31,7% устойчивых штаммов в 1999–2003 гг. и 39,0% в 2006–2009 гг.), а также у тетрациклина (27,3% устойчивых в 1999–2003 гг. и 24,6% в 2006–2009 гг.) [38].

Причины развития устойчивости к антибиотикам у бактерий многообразны, среди них значительную роль играют необоснованное назначение антибактериальных средств, ошибки в выборе антибактериального препарата и режима его дозирования, комбинированное назначение антибиотиков, длительность антибактериальной терапии. Самый большой уровень резистентности наблюдается среди штаммов, выделенных

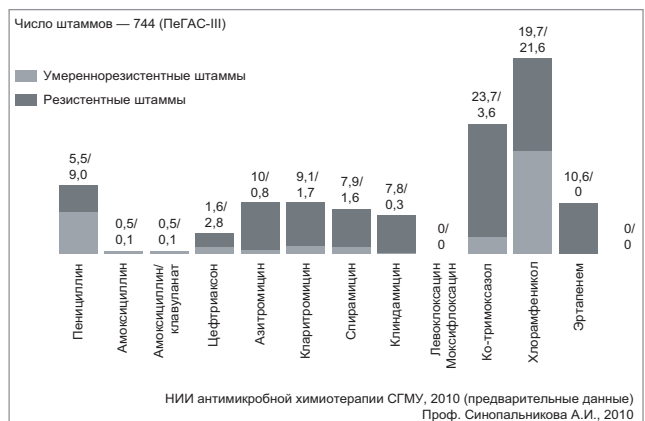


Рис. 2. Структура резистентности S.pneumoniae, 2006–2009 гг. (%)

Таблица 2

Примеры схем вакцинации детей пневмококковыми конъюгированными вакцинами на примере Календарей вакцинации европейских стран [4]

Возраст ребенка, мес. жизни	1	2	3	4	5	6	10	11	12	13	14	15	16	18	23
Австрия															
Бельгия															
Болгария															
Кипр															
Чехия															
Дания															
Финляндия															
Франция															
Германия															
Греция															
Венгрия*															
Исландия															
Ирландия															
Италия															
Латвия															
Нидерланды															
Норвегия															
Словакия															
Швеция															
Великобритания															

■ вакцинация против пневмококковой инфекции

Таблица 3

Эффективность пневмококковой конъюгированной вакцины у детей первых лет жизни с полным курсом вакцинации (%) [40]

Клинический диагноз	Вакцинированные	Плацебо	Эффективность, %	p
Вирусассоциированная пневмония	160	231	31 (15,43)	0,0004
Грипп А	31	56	45 (14,64)	0,01
РС-вирус	90	115	22 (-3,41)	0,08
Вирус парагриппа тип 1–3	24	43	44 (8,66)	0,02
Аденовирус	4	15	7 (-94,55)	0,9

Примечание: * в группу включены дети, не инфицированные ВИЧ, инфицированные ВИЧ, а также с неустановленным статусом по ВИЧ-инфекции.

у детей, посещавших детские учреждения и принимавших антибактериальные препараты [39].

Повышение уровня антибиотикорезистентности особенно подчеркивает важность иммунопрофилактики. В результате широкомасштабного внедрения иммунизации против пневмококковой инфекции наблюдается снижение циркуляции резистентных штаммов [33].

ВОЗ рекомендует введение вакцинации против пневмококковой инфекции для детей первых лет жизни. В настоящее время для профилактики пневмококковых инфекций сертифицированы принципиально отличающиеся по составу и тактике применения вакцины – полисахаридные и конъюгированные. С 2000 г. пневмококковые конъюгированные вакцины стали применять в рамках универсальной массовой вакцинации. В 2011 г. 72 страны мира, в том числе 22 европейские, внедрили универсальную массовую вакцинацию против пневмококковых заболеваний. Наиболее распространенной схемой вакцинации в рамках универсальной программы является схема 2+1, где 2 дозы вводятся на 1-м году жизни с интервалом 2 месяца, 3-я доза вводится через 6 месяцев после предыдущей. Вакцинация против пневмококковых заболеваний может быть проведена одновременно с другими педиатрическими вакцинами за один визит к врачу [33].

Ряд исследований демонстрируют, что во время сезонных вспышек гриппа в предыдущие годы заранее проведенная вакцинация пневмококковыми конъюгированными вакцинами способствовала снижению риска госпитализации и смерти детей от гриппа. В частности, была показана высокая эффективность среди младенцев в отноше-

нии гриппа А и вирусассоциированных пневмоний, что подчеркивает необходимость включения пневмококковых вакцин в расширенную стратегию по предотвращению гриппассоциируемой заболеваемости и смертности (табл. 3).

Пневмококковые вакцины

Первые попытки иммунизации против пневмококка относятся к 1911 г., когда А. Райт и соавт. с относительным успехом применили цельноклеточную убитую пневмококковую вакцину для иммунизации в Южной Америке. После установления роли полисахаридной капсулы пневмококка довольно успешно были внедрены в практику 4-валентная и 6-валентная полисахаридные вакцины. В 1977 г. была создана и зарегистрирована в США 14-валентная вакцина, а в 1983 г. ее заменили 23-валентные препараты. Недостатком пневмококковых полисахаридных вакцин был слабый иммунный ответ у детей в возрасте до двух лет. Именно по этой причине были разработаны пневмококковые конъюгированные вакцины. Принцип конъюгации полисахаридов с белками предложили в 1928 г. Гобель и Авери. Определение «пневмококковая конъюгированная вакцина» применяется для вакцин, основанных на химическом соединении полисахаридов пневмококка с конъюгатом. Конъюгированные вакцины – Т-зависимые антигены. Конъюгат является, с одной стороны, носителем, а с другой – адьювантом, и это способствует сильному Т-зависимому ответу даже у детей первых месяцев жизни. Важнейший механизм защиты, создаваемый конъюгированной вакциной, – формирование протеинспецифических Т- и полисахаридспецифиче-

Таблица 4

Пневмококковые конъюгированные вакцины [33]

ПКВ7	4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F
ПКВ13	4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6А, 19А
ПКВ10+NTНi	4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F, 1, 5, 7F

ских В-клеток памяти, обеспечивающих при контакте с инфекцией быстрое образование высокоавидных антител в значительных концентрациях. Это усиливает выработку антител и индуцирует иммунную память [31,33].

В настоящее время на рынке имеется два разных типа пневмококковых вакцин: 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ПКВ23), которая применяется с 1980 г., и две пневмококковые конъюгированные вакцины, появившиеся на рынке в 2009 г.: 10-валентная (ПКВ10+NTНi) и 13-валентная (ПКВ13) (табл. 4). 7-валентная конъюгированная вакцина (ПКВ7) постепенно исчезает с рынка [33].

Вакцина ПКВ10+NTНi (Синфлорикс™) содержит очищенные капсулярные полисахариды 10 серотипов: 1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F. Белок D внешней мембраны нетипируемой *Haemophilus influenzae* используется как белок-носитель для 8 из 10 серотипов (серотипов 1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14 и 23F); серотип 19F конъюгирован с дифтерийным анатоксином, а серотип 18С — со столбнячным анатоксином [33].

Конъюгация на D-белке нетипируемой *Haemophilus influenzae* (NTНi) минимизирует риск интерференции, связанной с белком-носителем и, благодаря своим антигенным свойствам, может предотвратить ОСО, вызываемый NTНi. Три дополнительных серотипа (1, 5 и 7F) по сравнению с предшественником ПКВ7 расширили покрытие серотипов против ИПЗ до 80% и больше в большинстве регионов, включая серотипы, ответственные за заболевания у детей старшего возраста [41].

Обзор исследований, проведенных для вакцины ПКВ10+NTНi (Синфлорикс™)

Результаты более чем 80 клинических научных исследований, проведенных в разных странах мира, позволили обосновать безопасность, иммуногенность и эффективность вакцины ПКВ10+NTНi (Синфлорикс™).

Системный анализ и мета-анализ данных по серотипам ИПЗ, полученным от детей в возрасте младше пяти лет в течение 1980–2007 гг., т.е. до внедрения на национальном уровне вакцины ПКВ7, продемонстрировали, что серотипы, включенные в вакцину ПКВ7, были ответственны за возникновение 49% и более случаев ИПЗ в каждом географическом регионе, хотя и с выраженными региональными колебаниями (49–82%), с наивысшим уровнем охвата в Северной Америке и Европе. Соответствующий охват, рассчитанный для серотипов вакцин PCV10 и PCV13, достигал 70% и более случаев ИПЗ в каждом регионе с колебаниями от 70% до 84% и от 74 до 88% соответственно [33].

Предшественник ПКВ10+NTНi (Синфлорикс™) — первая инициальная 11-валентная (ПКВ 11-PD) вакцина — содержала серотип 3 в дополнение к 10 серотипам, содержащимся в вакцине ПКВ10+NTНi. Каждый из 11 серотипов был конъюгирован на протеине D. Эффективность предшественника 11-валентной ПКВ изучалась в рамках крупного, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования эффективности против пневмококкового отита (РОЕТ), которое проводилось в Европе в 2000–2004 гг. В исследовании принимали участие 4968 младенцев, из которых 2489 получили вак-

цину ПКВ 11 — PD. По результатам исследования в вакцину ПКВ 11 — PD были внесены три ключевые изменения. В последней рецептуре вакцины ПКВ10+NTНi (Синфлорикс™) белок-носитель для полисахарида серотипа 18С был заменен столбнячным анатоксином, а белок-носитель для полисахарида серотипа 19F был заменен дифтерийным анатоксином. Кроме того, было принято решение, что серотип 3 необходимо удалить из дизайна вакцины, поскольку защитная эффективность против эпизодов ОСО, вызванных пневмококковым серотипом 3, не могла быть продемонстрирована в исследовании РОЕТ. Еще одной причиной удаления данного серотипа стало появление атипичной иммунной реакции против серотипа 3, для которой концентрации антител после бустерной вакцинации остались ниже уровней, измеренных после первичной вакцинации, и даже значительно ниже концентраций антител к серотипу 3, измеренных после однократной дозы конъюгированной вакцины во втором году жизни. Кроме того, функциональная опсонофагоцитическая активность против серотипа 3, хотя и измеряемая после первичной иммунизации и вызывающая достаточно высокую бустерную реакцию, не соотносилась с клинической защитой. Было установлено, что серотип 3 имеет специфические характеристики, которые снижают его чувствительность к иммунологическим защитным механизмам.

Также было отмечено, что ПКВ10+NTНi (Синфлорикс™) индуцирует выработку перекрестно-реагирующих антител против серотипов 6А и 19А после первичной и бустерной вакцинации. Перекрестная иммунная реакция на серотип 6А после вакцинации ПКВ10+NTНi находится в том же диапазоне, что и после вакцинации ПКВ7. Титр антител перекрестно-реагирующих серотипов 19А был выше после вакцинации ПКВ10+NTНi по сравнению с ПКВ7 [41].

Влияние вакцинации ПКВ10+NTНi (Синфлорикс™) на частоту ИПЗ изучено в рамках первого рандомизированного контролируемого европейского клинического исследования The Finnish Invasive Pneumococcal Disease Vaccine Trial (FinIP), в котором приняли участие 47 369 детей. Вакцина ПКВ10+NTНi (Синфлорикс™) продемонстрировала высокую клиническую эффективность в предупреждении ИПЗ (93–100%) у детей в возрасте до двух лет жизни, которые подвергаются наибольшему риску инфицирования. Результаты исследования FinIP продемонстрировали высокую эффективность при использовании 3-дозовой схемы вакцинации (2+1) и 4-дозовой схемы (3+1) у детей в возрасте от 7–18 месяцев (дети получили две или три дозы на первом году жизни с ревакцинацией на втором году жизни).

Впервые в мире результаты клинического исследования подтвердили эффективность вакцинации ПКВ по схеме 2+1, используемой в рамках Национальных программ иммунизации в отношении ИПЗ. При использовании схемы вакцинации Синфлорикс™ 2+1 количество

Таблица 5

Снижение количества ИПЗ в результате вакцинации Синфлорикс™ (ПКВ10+NTНi) [42]

Показатель	Эффективность вакцинации, %
Снижение ИПЗ, вызванных серотипами, входящими в состав вакцины	
3+1 схема	100
2+1 схема	92
Снижение всех случаев ИПЗ, вызванных <i>Streptococcus pneumoniae</i> (<i>S. pneumoniae</i>)	93

Возможные схемы вакцинации Синфлорикс™ в зависимости от возраста ребенка [46,47]

Возраст, в котором начинается вакцинация Синфлорикс™				
	6 недель — 6 месяцев жизни	7–11 месяцев жизни	12–23 месяцев жизни	2–5 лет
Первичный вакцинальный комплекс	3 дозы с минимальным интервалом 1 месяц	3 дозы 2 дозы с минимальным интервалом 1 месяц	2 дозы с минимальным интервалом 2 месяца	2 дозы с минимальным интервалом 2 месяца
Ревакцинация	1 доза с минимальным интервалом 6 месяцев после последней дозы	3-я доза на 2-м году жизни не ранее чем через 2 месяца после последней дозы		

случаев ИПЗ, вызванных серотипами, входящими в состав вакцины, снизилось на 92%. Эффективность вакцинации Синфлорикс™ по схеме 3+1 в предотвращении случаев ИПЗ, вызванных входящими в состав вакцины серотипами, составила 100%. Снижение всех случаев ИПЗ, независимо от типа *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), составило 93% (табл. 5) [42].

В исследовании РОЕТ была продемонстрирована эффективность предшественника ПКВ10+НТНi (Синфлорикс™) в предупреждении острых средних отитов у детей. Было отмечено снижение на 57,6% частоты отитов, вызванных серотипами, входящими в состав вакцины, и на 33,6% — количество всех ОСО независимо от возбудителя [21].

В США Национальное руководство по диагностике и лечению острых средних отитов для врачей-оторинологов рекомендует обязательную вакцинацию вакцинами ПКВ для предупреждения ОСО у детей. Рутинная вакцинация детей вакцинами ПКВ против ИПЗ, пневмоний, ОСО в США проводится с 2000 г. [43].

Также изучена эффективность ПКВ10+НТНi (Синфлорикс™) в предупреждении пневмоний. Вакцинация ПКВ10+НТНi (Синфлорикс™) предупреждает 1 из 4-х случаев пневмоний, подтвержденных рентгенологически, независимо от возбудителя, что было продемонстрировано результатами исследования COMPAS, проведенного в Латинской Америке [44,45].

Вакцинация ПКВ10+НТНi (Синфлорикс™) у детей демонстрирует эффективность в предупреждении:

- всех случаев ИПЗ, вызванных серотипами пневмококка, входящими в состав вакцины;

- 1 из 3-х случаев ОСО, независимо от возбудителя;
- 1 из 4-х случаев пневмонии, независимо от возбудителя.

ПКВ10+НТНi (Синфлорикс™) впервые была зарегистрирована в 2008 г. На сегодня вакцина зарегистрирована в 117 странах мира, применяется в 96 странах.

В 2013 г. более 40 стран признали Синфлорикс™ предпочтительной вакциной для применения у детей в рамках национальных календарей иммунизации (Финляндия, Швеция, Чехия, Канада, Нидерланды, Новая Зеландия, Бразилия и др.).

Вакцина Синфлорикс™ стала первой ПКВ, получившей преквалификацию ВОЗ для использования у детей в рамках национальных программ иммунизации. В мире использовано более 100 миллиона доз вакцины Синфлорикс™.

Синфлорикс™ предназначен для применения у детей в возрасте от 1,5 месяцев жизни до 5 лет. Вакцинация Синфлорикс™ дополняет Национальный календарь иммунизации по схеме 3+1 (3–4–5–18 мес. жизни). Вакцина может быть одномоментно введена с другими педиатрическими вакцинами в разные участки тела во время одного визита к врачу (табл. 6) [46,47].

В Украине, в соответствии с Национальным календарем иммунизации, вакцинация против пневмококковых заболеваний относится к рекомендованным прививкам. Применение пневмококковых конъюгированных вакцин позволит в ближайшем будущем значительно снизить заболеваемость пневмококковой инфекцией, предупредить развитие генерализованных форм заболевания, снизить показатели инвалидности и смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. O'Brien K.L. et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374:893–902.
2. WHO Global Immunization Vision and Strategy, April 2005 www.who.int/vaccines/GIVS/english/Global_imm_data_EN.pdf.
3. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Pneumococcal Diseases. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/topics/pneumococcal/Pages/PneumococcalDisease.aspx>. Last accessed October 2012
4. Weekly epidemiological record. Pneumococcal vaccines WHO position paper — 2012. No. 14, 2012, 87, 129–144.
5. European Centre for Disease Prevention and Control Pneumococcal Infection. Factsheet for Healthcare Professionals. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/pneumococcal_infection/basic_facts/Pages/health_professionals.aspx. Last accessed July 2011.
6. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Pneumococcal Diseases. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/topics/pneumococcal/Pages/PneumococcalDisease.aspx>. Last accessed October 2012.
7. NINDS Meningitis and Encephalitis Information Page Available at: http://www.ninds.nih.gov/disorders/encephalitis_meningitis/detail_encephalitis_meningitis.htm Last accessed Nov 2012.
8. Isaacman D.J., McIntosh D., Reinert R.R. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis* 2010; 14:e197–209.
9. Meningitis. Available from: <http://emedicine.com/MED/topic2613.htm>. Last accessed June 2012.
10. Atkinson W. et al. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases, 10th edn.
11. Washington D.C., Public Health Foundation 2008.
12. Pagliano P. et al. Pneumococcal meningitis in childhood: a longitudinal prospective study.
13. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 51:488–495.
14. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С. Вакцинопрофилактика 4/12.
15. McIntosh E.D. Treatment and prevention strategies to combat paediatric pneumococcal meningitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3(5):739–750.
16. UNICEF/WHO — Pneumonia: The forgotten killer of children. 2006. Available at: http://www.unicef.org/publications/files/Pneumonia_The_Forgotten_Killer_of_Children.pdf
17. Rudan I. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008; 86:408–16.



Синфлорикс™

для імунізації дітей
віком від 6 тижнів до 5 років

Кон'югована вакцина для профілактики пневмококової інфекції та нетипованої гемофільної інфекції

- сепсису
- менінгіту
- пневмонії
- гострого середнього отиту

Внутрішньом'язеву в передньолатеральну ділянку стегна дітям до 3-х років, у дельтоподібний м'яз дітям старше 3-х років



Коротка інструкція із застосування Синфлорикс™. Вакцина для профілактики пневмококової інфекції (полісахаридний антиген) та нетипованої гемофільної інфекції, кон'югована, адсорбована, яка містить полісахариди Streptococcus pneumoniae серотипів 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18, 19F та 23F, кожний із яких кон'югований із протеїном-носієм D (PD), або правцем анатоксином (TT), або дифтерійним анатоксином (DT). **СКЛАД.** Одна доза (0,5 мл) містить діючі речовини: по 1 мкг пневмококового полісахариду серотипів 1^{1/2}, 5^{1/2}, 6B^{1/2}, 7F^{1/2}, 9V^{1/2}, 14^{1/2}, 23F^{1/2} та по 3 мкг пневмококового полісахариду серотипів 4^{1/2}, 18C^{1/2} та 19F^{1/2} (1. адсорбований на алюмінію фосфаті 0,5 мг Al3+; 2. кон'югований з протеїном D (отриманим з нетипованого штаму Haemophilus influenzae) – 13 мкг; 3. кон'югований з протеїном правцевого анатоксину – 8 мкг; 4. кон'югований з протеїном дифтерійного анатоксину – 5 мкг). Допоміжні речовини: натрію хлорид, алюмінію фосфат (Al3+), вода для ін'єкції. **ФОРМА ВИПУСКУ.** Суспензія для ін'єкції. **ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ.** Активна імунізація немовлят і дітей віком від 6 тиж. до 5 років для профілактики пневмококової інфекції, причиною серотипами Streptococcus pneumoniae 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F та 23F (включаючи сепсис, менінгіт, пневмонію, бактеріємію та гострий середній отит), а також інфекції, спричиненої нетипованою Haemophilus influenzae (гострий середній отит). **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ І ДОЗИ. Немовлята віком від 6 тиж. до 6 міс.** Первинна схема вакцинації, що включає три дози. Рекомендована схема вакцинації, що забезпечує оптимальний захист, включає 4 дози по 0,5 мл кожна. Первинна схема для немовлят включає 3 дози, при цьому першу дозу зазвичай вводять у віці 2 міс. з інтервалом не менше ніж 1 міс. між дозами. Першу дозу можна вводити вже у віці 6 тиж. Четверту дозу рекомендують не раніше ніж через 6 міс. після третьої дози. Первинна схема вакцинації, що включає дві дози. Альтернативно, у разі введення вакцини Синфлорикс™ у рамках стандартної програми імунізації немовлят, може застосовуватися схема, що включає 3 дози по 0,5 мл кожна. Першу дозу можна вводити, починаючи з 2-місячного віку, другу дозу вводять через 2 міс. Наступна доза рекомендується не раніше ніж через 6 міс. після останньої дози первинної схеми вакцинації. **Діти, які народилися після 27-го тижня гестаційного періоду.** Рекомендована схема вакцинації включає 4 дози по 0,5 мл кожна. Первинна схема для немовлят включає 3 дози, при цьому першу дозу зазвичай вводять у віці 2 міс. з інтервалом не менше ніж 1 міс. між дозами. Наступну дозу рекомендують не раніше ніж через 6 міс. після введення останньої дози первинної схеми вакцинації. **Раніше невакциновані немовлята віком понад 6 міс.** Немовлята віком 7—11 міс.: схема вакцинації включає 2 дози по 0,5 мл з інтервалом не менше ніж 1 міс. між дозами. Третя доза рекомендується на другому році життя з інтервалом не менше ніж 2 міс. Діти віком 12—23 міс.: схема вакцинації включає 2 дози по 0,5 мл з інтервалом не менше ніж 2 міс. між дозами. Вакцину вводять внутрішньом'язово в передньобічну ділянку стегна дітям до 3 років, у дельтоподібний м'яз дітям віком понад 3 роки. Щеплення дітей на території України здійснюється згідно з вимогами діючих наказів МОЗ України. Побічна дія. Найчастішими побічними реакціями, що спостерігалися після первинної вакцинації, були почервоніння в місці введення і дратівливість, які виникали в 38,3 % та 52,3 % випадків від загальної кількості введених доз відповідно. Більшість цих реакцій мала легкий або помірний ступінь прояву і короткотривалий характер. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента вакцини. **ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ.** Перед вакцинацією необхідно переглянути медичну історію дитини (особливо стосовно попередньої вакцинації і можливих випадків побічної дії), безпосередньо перед щепленням провести медичний огляд. Як і для інших вакцин, вакцинація Синфлорикс™ відстрочується в осіб із проявами гострого захворювання та загострення хронічного захворювання. Гостре респіраторне захворювання, яке має легкий перебіг, не є протипоказанням до проведення щеплення. Синфлорикс™ ні за яких обставин не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньочікрюно. Як і при застосуванні інших ін'єкційних вакцин, Синфлорикс™ слід призначати з обережністю особам із тромбоцитопенією або порушеннями зсідання крові, оскільки при внутрішньом'язовому введенні в таких осіб можливі кровотечі. **УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ.** Зберігати за температури від 2 до 8 °C (у холодильнику). Не заморозувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. **ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ** — 3 роки. **ВИРОБНИК:** «GlaxoSmithKline Biologicals s.a.» Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Бельгія. **ПРЕДСТАВНИЦТВО В УКРАЇНІ:** ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна», 03038, м. Київ, вул. Лінійна, 17; тел. 5855185, факс 5855186. Перед використанням ознайомтеся з повним текстом інструкції із застосування. С. Р. МОЗ України №6501/11-300200000 від 21.07.2011. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. У Повідомити про небажану реакцію або скаргу на якість препарату Ви можете у ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна за тел. (044) 585-51-85. За додатковою інформацією звертайтеся у ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»: 03038, м. Київ, вул. Лінійна, 17. Тел./факс: (044) 585 51 85/86, www.gsk.com.

18. Liu L. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379:2151—2161.
19. Федосеенко М.В. Пневмококковая инфекция: эволюция возбудителя и совершенствование методов борьбы (результаты 70-го Международного симпозиума по пневмококку и пневмококковым заболеваниям) // Русский Медицинский Журнал / http://www.rmj.ru/articles_7249.htm.
20. Ruohola et al. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1417—22.
21. Prymula R., Peeters P., Chrobok V. et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367:740—748.
22. Leibovitz E. et al. *Haemophilus influenzae*: a significant pathogen in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:1142—1155.
23. Pichichero M.E. Evolving Shifts in Otitis Media Pathogens: Relevance to a Managed Care Organization. *Am J Manag Care* 2005; 11:S192—S201.
24. Casey J.R., Pichichero M.E. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995—2003. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:824—828.
25. Casey J.R., Pichichero M.E. New Patterns in the Otopathogens Causing Acute Otitis Media Six to Eight Years After Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:304—309.
26. Block S.L. et al. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:829—833
27. Vergison A. et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:195—203.
28. Dub? E. et al. Burden of acute otitis media on Canadian families. *Can Fam Physician* 2011; 57:60—65.
29. EAR Infections Attitude Research. Oct-Dec 2010. Data on file GSK.
30. Чернышова Л.И. Пневмококови захворювання -проблема, що має рішення, Здоров'я ребенка №3(46), 2013
31. Вакцины и вакцинация: национальное руководство / под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова, 2011. — 872 с.
32. Prevention of pneumococcal disease among infants and children — use of 13-valent pneumococcal conjugated vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine // *MMWR Recommendation Report*. — 2010. — Vol. 59. — P. 18.
33. WHO. Pneumococcal vaccines WHO position paper — 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012;87:129—144.
34. PneumoADIP: Summary report of Stage 1/Version 1 analysis for SAGE meeting, 2007.
35. Hausdorff et al. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 83—93.
36. Карапетян Т.А. Проблема антибиотикорезистентности пневмококка в Карелии // *Фундаментальные исследования*. — 2006. — № 12 — стр. 94—96
37. Blasi F., Farrell D.J., Dubreuil L. Antibacterial activity of telithromycin and comparators against pathogens isolated from patients with community-acquired respiratory tract infections: the Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin study year 5 (2003—2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63(3):302—10.
38. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречникова О.И., Иванчина Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999—2009 гг. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2010. — Т. 12, № 4. — С. 329—341.
39. *Infectious Diseases in Children*, 2002; April: 51 <http://microbiology.ru/index.php?article=557>
40. Педіатрія: національний підручник: у 2 т. Т.1/ За ред. професора В.В. Бережного. — К., 2013. — 1040с.
41. Roman Prymula and Lode Schuerman 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* PD conjugate vaccine: Synflorix™ Expert Rev. *Vaccines* 8(11), 1479—1500,2009
42. Palmu A. et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. 2012. *The Lancet*
43. Allan S. et al. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media; Clinical Practice Guideline; Pediatrics Volume 131, Number 3, March 2013
44. Tregnaghi et al., XIV SLIPE, Punta Cana, May 2011
45. Tregnaghi et al., 29th ESPID, The Hague, June 2011
46. Наказ МОЗ України від 16.09.2011 №595
47. Інструкція по применению, Р. с. МЗ Украины № 850/11—300200000 от 21.07.2011

Коротка інструкція із застосування Синфлорикс™

Вакцина для профілактики пневмокової інфекції (полісахаридний антиген) та нетипованої гемофільної інфекції, кон'югована, адсорбована.

Міжнародна непатентована назва

Pneumococcus purified polysaccharides antigen Haemophilus influenzae, conjugated.

Вакцина для профілактики пневмокової інфекції (полісахаридний антиген) та нетипованої гемофільної інфекції, кон'югована, адсорбована, яка містить полісахариди *Streptococcus pneumoniae* серотипів 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18, 19F та 23F, кожний із яких кон'югований із протеїном-носієм D (PD), або правцевим анатоксином (TT), або дифтерійним анатоксином (DT). Вакцина є безконсервантною рідиною. Як ад'ювант використовують алюмінію фосфат.

Склад

Одна доза (0,5 мл) містить:

Діючі речовини: по 1 мкг пневмокового полісахариду серотипів 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2}, 23F^{1,2} та по 3 мкг пневмокового полісахариду серотипів 4^{1,2}, 18C^{1,3} та 19F^{1,4}.

¹адсорбований на алюмінію фосфаті 0,5 мг Al₃⁺.

²кон'югований з протеїном D (отриманим з нетипованого штаму *Haemophilus influenzae*) ~ 13 мкг.

³кон'югований з протеїном правцевого анатоксину ~ 8 мкг.

⁴кон'югований з протеїном дифтерійного анатоксину ~ 5 мкг.

Допоміжні речовини: натрію хлорид, алюмінію фосфат (Al₃⁺), вода для ін'єкцій.

Форма випуску

Суспензія для ін'єкцій.

Показання до застосування

Активна імунізація немовлят і дітей віком від 6 тиж. до 5 років для профілактики пневмокової інфекції, спричиненої серотипами *Streptococcus pneumoniae* 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F та 23F (включаючи сепсис, менингіт, пневмонію, бактеріємію та гострий середній отит), а також інфекції, спричиненої нетипованою *Haemophilus influenzae* (гострий середній отит).

Спосіб застосування і дози

Немовлята віком від 6 тиж. до 6 міс.

Первинна схема вакцинації, що включає три дози.

Рекомендована схема вакцинації, що забезпечує оптимальний захист, включає 4 дози по 0,5 мл кожна. Первинна схема для немовлят включає 3 дози, при цьому першу дозу зазвичай вводять у віці 2 міс. з інтервалом не менше ніж 1 міс. між дозами. Першу дозу можна вводити вже у віці 6 тиж. Четверту дозу рекомендують не раніше ніж через 6 міс. після третьої дози.

Первинна схема вакцинації, що включає дві дози.

Альтернативно, у разі введення вакцини Синфлорикс™ у рамках стандартної програми імунізації немовлят, може застосовуватися схема, що включає 3 дози по 0,5 мл кожна. Першу дозу можна вводити, починаючи з 2-місячного віку, другу дозу вводять через 2 міс. Наступна доза рекомендується не раніше ніж через 6 міс. після останньої дози первинної схеми вакцинації.

Діти, які народилися після 27-го тижня гестаційного періоду

Рекомендована схема вакцинації включає 4 дози по 0,5 мл кожна. Первинна схема для немовлят включає 3 дози, при цьому першу дозу зазвичай вводять у віці 2 міс. з інтервалом не менше ніж 1 міс. між дозами. Наступну дозу рекомендують не раніше ніж через 6 міс. після введення останньої дози первинної схеми вакцинації.

Раніше невакциновані немовлята віком понад 6 міс.:

- немовлята віком 7—11 міс.: схема вакцинації включає 2 дози по 0,5 мл з інтервалом не менше ніж 1 міс. між дозами. Третя доза рекомендується на другому році життя з інтервалом не менше ніж 2 міс.;
- діти віком 12—23 міс.: схема вакцинації включає 2 дози по 0,5 мл з інтервалом не менше ніж 2 міс. Необхідність бустерної дози після такої схеми імунізації не встановлено;
- діти віком 24 міс. — 5 років: схема вакцинації включає 2 дози по 0,5 мл з інтервалом не менше ніж 2 міс. між дозами.

Особам, які отримали першу дозу вакцини Синфлорикс™, рекомендовано завершити повний курс імунізації вакциною Синфлорикс™.

Вакцину вводять внутрішньом'язово в передньобічну ділянку стегна дітям віком понад 3 роки. Щеплення дітей на території України здійснюється згідно з вимогами діючих наказів МОЗ України.

Побічна дія

Найчастішими побічними реакціями, що спостерігалися після первинної вакцинації, були почервоніння в місці введення і дратівливість, які виникали в 38,3 % та 52,3 % випадків від загальної кількості введених доз відповідно. Більшість цих реакцій мала легкий або помірний ступінь прояву і короткотривалий характер.

Порушення з боку імунної системи

Рідко: алергічні реакції (такі, як алергічний дерматит, atopічний дерматит, екзема).

Порушення метаболізму і травлення

Дуже часто: втрата апетиту.

Психічні розлади

Дуже часто: дратівливість.

Нечасто: пронизливий крик.

Порушення з боку нервової системи

Дуже часто: сонливість.

Рідко: фебрильні та афебрильні судоми.

Порушення з боку органів дихання, грудної клітки і середостіння

Нечасто: апное.

Порушення з боку травного тракту

Нечасто: діарея, блювання.

Порушення з боку шкіри та підшкірної жирової клітковини

Рідко: висип, кропив'янка.

Загальні розлади та реакції в місці введення

Дуже часто: біль, почервоніння, набряк у місці введення, лихоманка ≥ 38 °C ректально (вік < 2 років).

Часто: затвердіння в місці введення, лихоманка > 39 °C ректально (вік < 2 років), лихоманка ≥ 38 °C ректально (вік від 2 до 5 років).

Нечасто: гематома, кровотеча в місці введення та утворення вузликів, лихоманка > 40 °C ректально (вік < 2 років) — *відзначалося після введення бустерної дози при первинній вакцинації*, лихоманка > 39 °C ректально (вік від 2 до 5 років).

Протипоказання

Підвищена чутливість до будь-якого компонента вакцини.

Особливості застосування

Перед вакцинацією необхідно переглянути медичну історію дитини (особливо стосовно попередньої вакцинації і можливих випадків побічної дії), безпосередньо перед щепленням провести медичний огляд.

Як і при застосуванні інших ін'єкційних вакцин, у разі рідкої ймовірності виникнення анафілактичної реакції необхідно забезпечити можливість надання швидкої медичної допомоги та подальшого спостереження.

Як і для інших вакцин, вакцинація Синфлорикс™ відстрочується в осіб із проявами гострого захворювання та загострення хронічного захворювання. Гостре респіраторне захворювання, яке має легкий перебіг, не є протипоказанням до проведення щеплення. Синфлорикс™ ні за яких обставин не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньошкірно. Дані щодо підшкірного введення Синфлорикс™ відсутні.

Як і при застосуванні інших ін'єкційних вакцин, Синфлорикс™ слід призначати з обережністю особам із тромбоцитопенією або порушеннями зсідання крові, оскільки при внутрішньому язовому введенні в таких осіб можливі кровотечі.

Умови зберігання

Зберігати за температури від 2 до 8 °C (у холодильнику). Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Термін придатності — 3 роки.

Виробник: «GlaxoSmithKline Biologicals s.a.», Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Бельгія.

Представництво в Україні: ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна», 03038, м. Київ, вул. Лінійна, 17; тел. 5855185, факс 5855186.

Перед використанням ознайомтеся з повним текстом інструкції із застосування.

С. Р. МОЗ України №850/11-30020000 від 21.07.2011

Інформація для медичних працівників опубліковано за підтримки ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна».

Повідомити про небажану реакцію або скарги на якість препарату Ви можете у ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна» за тел. (044) 5855185.

За додатковою інформацією звертайтеся у ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»:

пр. Павла Тичини, 1-В, м. Київ, 02152, Україна. Тел./факс: (044) 5855185(86); www.gsk.com.

*Матеріал підготовлен при піддержке
ООО «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»*

SNFL/10/UA/22.11.2013/8053

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ:

ІНВАЗИВНІ ПНЕВМОКОКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ПНЕВМОНІЇ, ОТИТИ У ДІТЕЙ МОЖНА ПОПЕРЕДИТИ

В.В. Бережний, В.Г. Козачук

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

Резюме. Пневмококові захворювання залишаються проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Велика поширеність пневмококових інфекцій, різноманіття інвазивних серотипів, збільшення антибіотикорезистентності зумовлюють доцільність широкої вакцинації. В Україні вакцинація проти пневмококових захворювань належить до рекомендованих щеплень. Застосування пневмококових кон'югованих вакцин дозволить найближчим часом значно знизити захворюваність пневмококовою інфекцією, попередити розвиток генералізованих форм захворювання, знизити показники інвалідності і смертності.

Ключові слова: пневмококова інфекція, смертність, антибіотикорезистентність, вакцинопрофілактика, Синфлорикс™.

NEW OPPORTUNITIES OF VACCINAL PREVENTION: INVASIVE PNEUMOCOCCAL DISEASES, PNEUMONIA AND OTITIS IN CHILDREN CAN BE PREVENTED

V.V. Berezhnoi, V.G. Kozachuk

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

Summary. Pneumococcal diseases remains to be the problem of Health Care all over the world. High prevalence of pneumococcal infections, a variety of invasive serotypes, increase antibiotic resistance causes the widespread vaccination. In Ukraine, vaccination against pneumococcal disease refers to the recommended vaccinations. Application of pneumococcal conjugate vaccines in the near future will allow significantly reducing the incidence of pneumococcal infection, preventing the development of generalized forms of the disease, and reducing the incidence of disability and death.

Key words: pneumococcal infection, mortality, antibiotic resistance, vaccination, Sinflorix™.

Сведения об авторах:

Бережний Вячеслав Владимирович — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Козачук Валентина Григорьевна — канд. мед. н., доц. каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 18.12.2013 г.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИСТАФИЛОКОККОВОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

² Детская клиническая больница №1 г. Киева, Украина

Цель: изучение эффективности антистафилококкового иммуноглобулина в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний у детей.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 90 детей с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, вызванными стафилококковой инфекцией. Пациенты основной группы (45 детей) получали в комплексе лечения антистафилококковый иммуноглобулин.

Результаты. Применение антистафилококкового иммуноглобулина способствовало более быстрому купированию болевого синдрома заболевания; позволило сократить сроки применения антибактериальных препаратов и пребывания в стационаре; наблюдалось снижение частоты рецидивов фурункулеза.

Выводы. Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата позволяют рекомендовать его включение в общий лечебный комплекс гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей.

Ключевые слова: дети, гнойно-воспалительные заболевания, антистафилококковый иммуноглобулин.

Введение

Гнойно-воспалительные заболевания у детей представляют серьезную медицинскую, экономическую и социальную проблему во всех странах, независимо от уровня их экономического развития. Локальные гнойно-воспалительные заболевания, раневая инфекция являются источником генерализации гнойного процесса, летальность при котором, по данным различных авторов, составляет от 30% до 40% (Н.П. Шабалов, 2003; Г.А. Самсыгина, 1990) [4,7,9,10,12].

В течение последних лет для лечения гнойных хирургических заболеваний предложено большое количество современных антибиотиков, что, к сожалению, не решило проблемы [3,8,11]. Более того, их широкое применение, особенно в суббактериостатических дозах, привело к распространению внутрибольничных инфекций и появлению высоковирулентной антибиотикорезистентной микрофлоры, которая во многом определяет патогенетические особенности течения, клинические проявления и исход гнойно-воспалительных процессов [1,2,5,10]. Одним из главных факторов, вызывающих подобное видоизменение патологии, является снижение иммунологической резистентности человечества в целом [6]. Существует много причин такого снижения, и их анализ не входит в задачи данной статьи. Но совершенно очевидно, что справиться с растущей заболеваемостью гнойными процессами мягких тканей в детской хирургии только с помощью этиотропных химиотерапевтических средств практически невозможно.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности антистафилококкового иммуноглобулина в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний у детей.

Задачи исследования: изучение влияния антистафилококкового иммуноглобулина на течение основного заболевания; исследование переносимости и побочных эффектов препарата; сравнение результатов лечения в исследуемых и контрольных группах.

Материал и методы исследования

Объектом настоящего исследования явились 90 пациентов, обратившихся в 2010–2011 гг. в отделение гнойно-септической хирургии Киевской городской детской клинической больницы №1.

Все обследованные больные отбирались с учетом однотипности локализации и тяжести течения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей с обязательным лабораторным подтверждением наличия патогенного стафилококка в бактериологических посевах гноя.

Пациенты были распределены на две равные по численности (по 45 детей) и сопоставимые по состоянию группы — основную и контрольную.

Первая (основная) группа вместе с комплексной терапией получала антистафилококковый иммуноглобулин 100 МЕ трижды, через день, внутримышечно.

Вторая (контрольная) группа получила курс традиционного комплексного лечения без применения антистафилококкового иммуноглобулина (антибиотикотерапию, пробиотики, витаминотерапию, антигемостатическую терапию).

Комплексное лечение пациентов обеих групп проводилось с учетом максимально рациональной терапии. Подбор антибиотиков проводился по чувствительности микрофлоры, высеянной из гноя, и с наибольшей тропностью к месту локализации патологического очага (гнойный лимфаденит, рецидивирующий фурункулез, флегмоны мягких тканей и т.д.). Антибиотики сочетались с общеукрепляющей терапией (витаминотерапия, антигемостатические препараты) для усиления эффекта терапии.

Воздействие на местный процесс заключалось в ранней и радикальной санации гнойного очага, с применением не только хирургических, но и физиотерапевтических мероприятий. Тепловые процедуры (ДМСО компрессы, гипертонические ванны, мазевые аппликации) применялись в инфильтративной фазе воспаления, когда еще не образовался гной.

При поверхностно расположенных очагах патологии применяли общее кварцевое облучение, что оказывало общераздражающее действие на эпидермис и способствовало наступлению поверхностной активной гиперемии, ускоряющей процесс эпителизации. УВЧ применяли при глубоко расположенных воспалительных очагах с наличием гнойного содержимого, СВЧ-терапия применялась в фазе эпителизации для ускорения процесса. С целью обеспечения местного насыщения области очага воспаления антибиотиками и другими лекарственными препаратами применяли электрофорез. В стадии регенерации

Таблица
Динамика эффективности антистафилококкового иммуноглобулина в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний у детей

Показатель (койко-день)	Основная группа (n=45)	Контрольная группа (n=45)
Длительность стационарного лечения*	10±0,6	14±0,9
Длительность антибактериальной терапии*	7,5±0,8	13,1±1,5
Купирование болевого синдрома	4,0±0,1	4,0±0,8

Примечание: * – p<0,05.

проводилось надвенное облучение крови курсом 5 процедур, МЛТ-терапия.

По показаниям проводилось оперативное вмешательство. При вскрытии гнойников, некрэктомии соблюдался принцип бережного отношения к тканям. Помимо хирургической некрэктомии, в ряде случаев при перевязках использовались протеолитические ферменты, вводимые в полость гнойника и способствующие отторжению омертвевших тканей.

Во всех случаях обеспечивалась максимальная иммобилизация пораженного органа и полноценное дренирование очага.

Важной составляющей терапии было выявление и санация очагов латентной и хронической инфекции в носоглотке, верхних дыхательных путях, ушах, легких и других органах, лечение выявленных глистных инвазий. По показаниям больные получали консультации дерматолога, гастроэнтеролога, ЛОРа, пульмонолога. Все дети консультировались педиатром.

Эффективность антистафилококкового иммуноглобулина оценивалась по длительности болевого синдрома, стационарного лечения, антибиотикотерапии.

Для оценки переносимости антистафилококкового иммуноглобулина была разработана шкала в соответствии с объективными данными и субъективными ощущениями пациентов. Переносимость препарата считалась хорошей при отсутствии побочных эффектов, удовлетворительной — при незначительных минимальных побочных эффектах, которые не требовали отмены антистафилококкового иммуноглобулина, и неудовлетворительной — при наличии побочных эффектов, требующих отмены препарата.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи коэффициента Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В основной группе детей, получавших в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей антистафилококковый иммуноглобулин, клиническое течение заболевания, когда состояние больного ребенка расценивалось как среднетяжелое, сокращалось с

48,5±1,8 до 24,6±0,9 часа, сокращались строки лечения и длительность антибиотикотерапии.

Как видно из таблицы, применение антистафилококкового иммуноглобулина в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей приводило к сокращению длительности лечения на 3–4 дня, а также к достоверному уменьшению длительности антибиотикотерапии.

Переносимость антистафилококкового иммуноглобулина в основной группе детей была хорошей — 40 (88,9%) пациентов, у 5 (1,1%) наблюдались незначительные побочные эффекты (повышение температуры тела).

Следует отметить, что реакции на введение иммуноглобулина, как правило, не наблюдалось. В единичных случаях возникла реакция в виде повышения температуры тела до 37,5°C на протяжении первых суток после введения препарата.

Вместе с тем, применение антистафилококкового иммуноглобулина в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей приводило к сокращению длительности лечения на 2–3 дня: 10±0,6 дня в группе детей, получавших антистафилококковый иммуноглобулин, по сравнению с 14±0,9 дня у детей из контрольной группы (p<0,05). На фоне терапии антистафилококковым иммуноглобулином уменьшалось количество необходимых антибактериальных препаратов (курсов антибактериальной терапии), а также их дозы. Длительность антибактериальной терапии уменьшалась с 14,1±1,5 дня в контрольной группе до 7,5±0,8 у детей, получавших антистафилококковый иммуноглобулин. Также достоверно сокращалось время пребывания больного на стационарном лечении — с 15±0,7 койко-дня до 8±0,9 койко-дня.

В катамнезе: из 45 человек, получавших антистафилококковый иммуноглобулин, включая комплексное лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, в отделение гнойной хирургии обратился 1 (3,3%) человек с единичным фурункулом правой голени, в то время как в контрольной группе таких обращений было 7 (11,7%).

Выводы

1. Применение антистафилококкового иммуноглобулина в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей у детей способствует более быстрому купированию болевого синдрома заболевания.
2. На фоне приема препарата достоверно уменьшается длительность стационарного лечения детей с гнойно-воспалительными заболеваниями.
3. Применение антистафилококкового иммуноглобулина в комплексном лечении позволяет уменьшить сроки антибиотикотерапии.
4. У пациентов, получавших антистафилококковый иммуноглобулин, существенно снизилась частота рецидивов фурункулеза.
5. Благодаря хорошей переносимости, можно рекомендовать включение антистафилококкового иммуноглобулина в общий лечебный комплекс гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостищев В. К. Бактериальные протеолитические ферменты в гнойной хирургии / В. К. Гостищев, В. Д. Затолокин, В. П. Сажин. — Воронеж : Изд-во ВГУ, 1985. — 84 с.
2. Нестеров В. В. Состояние некоторых факторов иммунитета у детей раннего возраста с гнойными хирургическими заболеваниями / В. В. Нестеров // Иммунодиагностика и иммунотерапия в онкологии и хирургии. — Томск, 1981. — С. 174—176.
3. Применение Лефлосацина для лечения больных с гнойными ранами мягких тканей / Л. А. Блатун, Л. С. Пучкова, П. С. Навашин [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — № 1. — С. 20—22.

4. Самсыгина Г. А. Гнойно-воспалительные заболевания у новорожденных детей / Г. А. Самсыгина, Г. В. Яцык // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 9. — С. 61—64.
5. Снастина Т. И. Действие иммунных препаратов на показатели клеточного иммунитета при экспериментальной стафилококковой инфекции : автореф. дис. / Т. И. Снастина. — М., 1984.
6. Характеристика иммунной системы больных гнойными инфекциями / Малафеева Э. В., Белокуров Ю. Н., Давыдов Ю. А. [и др.] // Изучение гуморального и клеточного иммунитета у здоровых лиц и у больных. — Ярославль, 1980. — С. 11—18.
7. Шабалов Н. П. Детские болезни : учебн. : В 2 т. / Н. П. Шабалов. — 5-е изд. — СПб., 2003. — Т. 1. — 829 с.; Т. 2. — 731 с.
8. A comparison of dressings in the management of surgical abdominal wounds / Cannavo M. G., Fairbrother D. Owen [et al.] // Journal of Wound Care, 1998. — Vol. 7, № 2. — P. 57—62.
9. Baksa J. Selection of wound dressings / J. Baksa // J. Orvisi Hetilap. — 2000. — Vol. 141, № 47. — P. 2549—2554.
10. Blattacharyya N. Postoperative wound infection in pediatric surgical patients: a study of 676 infants and children / N. Blattacharyya, A. M. Kosloske // J. Pediatr. Surg. 1990. — Vol. 25. — P. 125—129.
11. Calcicum alginate and povidone iodine packs in the management of infected postoperative wounds: results of a randomized study / J. Guillotreau, J. Andre, P. Flandrin, S. Bohbot // British Journal of Surgery. — 1996. — Vol. 83. — P. 861.
12. Ernst E. Ultrasound for cutaneous wound healing / E. Ernst // Phlebology. — 1995. — Vol. 10, № 1. — P. 2—4.

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ І БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИСТАФІЛОКОКОВОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ

1О.М. Горбатюк, 2О.С. Михнушева, 2С.В. Стрельцова

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

²Дитяча клінічна лікарня № 1 м. Києва, Україна

Мета: вивчення ефективності антистафілококкового імуноглобуліну у комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань у дітей.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходились 90 дітей з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин, викликаними стафілококвою інфекцією. Пацієнти основної групи (45 дітей) отримували у комплексі лікування антистафілококовий імуноглобулін.

Результати. Застосування антистафілококкового імуноглобуліну сприяло більш швидкому купіруванню больового синдрому захворювання; дозволило скоротити терміни використання антибактеріальних препаратів та перебування у стаціонарі; спостерігалось зниження частоти рецидивів фурункульозу.

Висновки. Висока ефективність і добра переносимість препарату дозволяють рекомендувати його включення у загальний лікувальний комплекс гнійно-запальних захворювань м'яких тканин.

Ключові слова: діти, гнійно-запальні захворювання, антистафілококовий імуноглобулін.

STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF ANTISTAPHYLOCOCCAL IMMUNOGLOBULIN IN THE COMPLEX TREATMENT OF PYOINFLAMMATORY DISEASES IN CHILDREN

1O.M. Gorbatyuk, 2O.S. Mihnusheva, 2S.V. Streltsova

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

²Children's Clinical Hospital № 1 in Kiev, Ukraine

Objective: To study the effectiveness of antistaphylococcal immunoglobulin in the complex treatment of pyoinflammatory diseases in children.

Patients and methods. A total of 90 children with pyoinflammatory diseases of soft tissues caused by a staphylococcal infection were under observation. Patients of the main group (45 children) had received antistaphylococcal immunoglobulin in the complex treatment.

Results. Application of antistaphylococcal immunoglobulin contributed more rapid relief of pain disease; allowed to shorten the period of antibiotic use and hospitalization; reduction of the frequency of furunculosis relapse is marked.

Conclusions. High efficacy and good tolerability of preparation allows recommending its inclusion to the overall complex treatment of inflammatory diseases of soft tissues.

Key words: children, pyoinflammatory diseases, antistaphylococcal immunoglobulin.

Сведения об авторах:

Горбатюк Ольга Михайловна — врач высшей категории — детский хирург, заслуженный врач Украины, профессор кафедры детской хирургии НМАПО имени П.Л. Шупика.

Михнушева Ольга Сергеевна — врач высшей категории — детский хирург, заведующая отделением гнойной хирургии ДКБ №1 г. Киева.

Стрельцова Светлана Владимировна — врач второй категории — детский хирург, отделение гнойной хирургии ДКБ №1 г. Киева

Статья поступила в редакцию 3.12.2013 г.



СТЕРОКОРТ

У 500 разів ефективніший за традиційні кортикостероїди*

METHYLPREDNISOLONI ACEPONAS

- Єдиний генеричний препарат метилпреднизолону ацепонату в Україні, що дозволяє раціонально підійти до витрат на лікування пацієнта
- Не спричиняє системного впливу на організм
- Завдяки відсутності фтору та хлору в молекулі, на відміну від інших кортикостероїдів, не викликає атрофії шкіри



www.fitofarm.ua

* Федоров С.М., Шеклакова М.Н., Пинсон И.Я. Атопический дерматит.РМЖ. №3-4.2001С.153 - 156.

Інформація про лікарський препарат СТЕРОКОРТ, СКЛАД: діюча речовина: methylprednisolone acetonate, 1 г крему містить 1 мг метилпреднизолону ацепонату, ЛІКАРСЬКА ФОРМА: крем, РС, № UA/7784/01/01 от 15.02.2008. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ: Фармакокінетика. Метилпреднизолону ацепонат є глюкокортикостероїдом, ом для зовнішнього застосування. Препарат зменшує запальні процеси та алергічні реакції шкіри, а також реакції, пов'язані з гіперпроліферацією клітин. Така дія призводить до послаблення як об'єктивних симптомів (еритема, набряк, інфільтрація, ліхеніфікація), так і суб'єктивних свог (свербіж, печіння, біль). При місцевому застосуванні метилпреднизолону ацепонату в терапевтичній дозі системний ефект мінімальний. При застосуванні на величій ділянці шкіри рівень кортизолу в плазмі крові залишається у межах норми, не порушується його циркадний ритм. Також не встановлено змінювання концентрації кортизолу у добовій сечі. Як і для інших глюкокортикостероїдів, механізм дії метилпреднизолону ацепонату ґрунтується на зв'язуванні з внутрішньоклітинними глюкокортикоїдними рецепторами. Це особливо стосується основного метаболіту метилпреднизолону ацепонату – бетаметилпреднизолону-17-пропіонату, що утворюється у шкірі шляхом гідролізу. Внаслідок зв'язування комплексу рецептор-стероїд з відповідною ділянкою молекули ДНК сприяє низьку біологічних реакцій. Зв'язування комплексу рецептор-стероїд призводить до індуції синтезу макромолекули, який пригнічує вивільнення арахідонової кислоти та зупиняє утворення медіаторів запалення, таких як простагландини та лікоптрини, що забезпечує протизапальну дію препарату. Імуносупресивну дію глюкокортикостероїдів можна пояснити пригніченням синтезу цитокінів та анти-лімфоцитичним ефектом, який поєднує недостатньо вивчений. Пригнічення синтезу взаємодіючих простагландинів або потенціювання вазоконстрикторного ефекту адреналіну у результаті обумовлює вазоконстрикцію та активність глюкокортикостероїдів. Фармакокінетика. Метилпреднизолону ацепонат проникає у шкіру. Його концентрація у роговому шарі та у шкірі зменшується у напрямку від поверхні до більш глибоких шарів. Метилпреднизолону ацепонат гідролізується в епідермісі та дермі. Основний метаболіт – бетаметилпреднизолону-17-пропіонат – виявляє більшу спорідненість до стероїдних рецепторів (процес «біоактивації» у шкірі). Ступінь абсорбції через шкіру залежить від стану шкіри, властивостей лікарської форми та типу застосування (відкрите нанесення або під оклюзійну пов'язку). Абсорбція препарату при відкритому нанесенні на уражені ділянки шкіри у підлітків та дорослих, які хворіють на мейкродерміт або псоріаз, становить не більше 2,5%, що дещо вище ступінь всмоктування кремю нещодавнього часу у здорових добровільців (0,05 - 1,5%). Якщо перед нанесенням препарату на шкіру знято роговий шар, рівень кортизолу збільшується в три рази більше, ніж без зняття рогового шару. Потрапляючи до системного кровообігу, основний продукт гідролізу метилпреднизолону ацепонату – бетаметилпреднизолону-17-пропіонат – швидко утворює комплекти з глюкортиковою кислотою і внаслідок цього ін активується. Метаболіти метилпреднизолону ацепонату (основний метаболіт – бетаметилпреднизолону-17-пропіонату-21-глюкоконді) виводяться переважно нирками з періодом напів виведення близько 16 годин. Сполука та її метаболіти не накопичуються в організмі. ПОКАЗАННЯ: Атопічний дерматит (екзодермат, ендемічна екзема, алергічний дерматит, екзема різних форм, а також екзема у дітей, СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ І ДОЗІЖИ. Препарат наносити 1 раз на день тонким шаром на уражені ділянки шкіри. Можна використовувати оклюзійні пов'язки. Тривалість застосування у значній кількості не повинна перевищувати 12 тижнів для дорослих та 4 тижнів – для дітей. Протягом року можливе проведення декількох курсів лікування. Гідрофобна емульсія основа препарату забезпечує можливість його застосування для лікування гострих запальних процесів і м'яких стадій екзем, при дуже жорсткій шкірі, а також при локальній стадії процесів як на гладкій шкірі, так і на волосистій частині. ПРОТИПОКАЗАННЯ: Туберкульоз шкіри або прояви сифілісу на ділянках нанесення препарату, вірусні інфекції (простий герпес, вторіна віспа, опортуністичний лішей), прояви реакції на щеплення, розсіяний наволокотний дерматит, підвищена чутливість до метилпреднизолону ацепонату або будь-якого іншого компонента препарату, ПОВІННІ РЕАКЦІЇ. Препарат значно добре переноситься, проте у поодиноких випадках можливі місцеві реакції, такі як свербіж, печіння, почервоначення шкіри або поява пухирців. При тривалій терапії глюкокортикостероїдами можливі випадки атрофії шкіри, телеангіектазії, стрії або атрофічної висипки на шкірі, а також прояви системної дії внаслідок реакцій. У поодиноких випадках під час лікування препаратом можуть виникати характерні для місцевого застосування кортикостероїдів побіжні явища: фолікуліт, піодермія, наволокотний дерматит, алергічні реакції шкіри на будь-який з компонентів препарату. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних спеціалістів. Повна інформація вказана в інструкції для медичного застосування. Виробник: ПАТ «Фітофарм», вул. Шовковична, 42/44, м. Київ, 01004, тел./факс: +38 (044) 390-52-91, e-mail: info@fitofarm.ua

¹О.В. Виговська, ¹С.О. Крамарьов, ²Н.М.Тарадій, ³Д.С. Янковський, ³Г.С. Димент

ІМУНОПАТОГЕНЕЗ ЕПШТЕЙН—БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Міжнародний центр астрономічних та медико-екологічних досліджень НАНУ, м. Київ, Україна

³НПК «О.Д. Пролісок», Україна

Мета: вивчити стан диференційних маркерів імунокомпетентних клітин (ІКК) у хворих із гострою Епіштейн—Барр вірусною (ЕБВ) інфекцією та провести корекцію виявлених змін шляхом використання вітчизняного мультипробіотика Симбітер.

Пацієнти і методи. Досліджували експресію диференційних маркерів імунокомпетентних клітин (ІКК) CD3, CD4, CD7, CD8, CD16, CD20, CD22, CD25, CD45, CD95 та мембранні імуноглобуліни (mIg) — mIgA, mIgD, mIgM, mIgG за допомогою конфокальної лазерної скануючої мікроскопії у 45 хворих на гостру форму ЕБВ-інфекції та у 15 практично здорових дітей.

Результати. Встановлено, що при гострій формі ЕБВ-інфекції у дітей підвищена експресія маркерів CD95 у 9,8 разу, CD45 — у 4,8 разу, CD25 — у 5,5 разу, CD22 — у 7 разів, CD20 — у 3,9 разу, CD16 — у 2,9 разу, CD4 — у 2,7 разу, CD7 — у 2,6 разу, CD3 — у 1,4 разу та знижена експресія маркера CD8 у 1,3 разу. У хворих на гостру ЕБВ-інфекцію значно активізована експресія mIg: mIgA — у 1,3 разу, mIgD — у 2,7 разу, mIgM — у 3,5 разу, mIgG — у 1,2 разу. Застосування комплексної терапії гострої ЕБВ-інфекції з включенням мультипробіотика «Симбітер ацидофільний концентрований» по 1 пакетику 1 раз на день впродовж місяця змінює показники експресії маркерів CD7, CD8 у бік нормалізації та знижує експресію CD4, CD16, CD20, CD22, CD25, CD45, CD95, mIgM, збільшує компенсаторно експресію mIgA, mIgG, mIgD, спрямовану на елімінацію зруйнованих та інфікованих клітин.

Висновки. Мультипробіотик Симбітер діє на Т- і В-клітинну ланку імунітету шляхом нормалізації рівня експресії диференційних маркерів основних ІКК, чинить імунорегулюючу дію, особливо при активації клітинної імунної відповіді, має імуномодулюючий ефект, який особливо виражений при недостатності клітинного імунітету.

Ключові слова: Епіштейн—Барр вірусна інфекція, імунітет, мультипробіотик Симбітер, диференційні маркери, імунокомпетентні клітини, CD, мембранні імуноглобуліни, діти.

Вступ

Вірус Епіштейн—Барр (ЕБВ) був відкритий 49 років тому (1964 р.) під електронним мікроскопом у клітинах тканини лімфоми Беркитта вченими Епіштейном, Барр та Ачонгом [14]. Через чотири роки (у 1968 р.) була доведена роль ЕБВ як етіологічного фактора при інфекційному мононуклеозі (ІМ), коли серонегативний працівник лабораторії захворів на ІМ та набув ЕБВ-антитіла [5]. ДНК ЕБВ було виділено у тканинах від пацієнтів із назофарингеальною карциномою у 1970 р. [5,14]. У 1980-х роках виявлено, що ЕБВ асоційований із неходжкінською лімфомою та оральною лейкоплакією у пацієнтів із синдромом набутого імунодефіциту (СНІДом) [5,14]. З того часу ДНК ЕБВ була знайдена в тканинах від пацієнтів з іншими лімфопроліферативними захворюваннями, у тому числі Т-клітинною лімфомою та хворобою Ходжкіна [5,14,19]. Вірус Епіштейн—Барр є одним з найпоширеніших вірусів — ним інфіковано близько 90% всього населення, у тому числі 40–60% дітей перших двох-трьох років життя. ЕБВ-інфекція є інфекційною хворобою імунної системи з хронічною персистенцією вірусу [18]; вірус зберігається в організмі довічно [5,13]. Вірус тропний до різних клітин, але основною мішенню для нього є В-лімфоцити й дендритні клітини, що несуть на собі рецептор CD21 (або CR2-рецептор для С3d-компонента системи комплементу) [5,16]. Він може також вражати епітелій слизової носо- і ротоглотки, протоки слинних залоз, шийки матки, шлунково-кишкового тракту, ендотелій судин, гладких клітин [17]. Також є повідомлення про можливе інфікування вірусом імунокомпетентних клітин — Т-лімфоцитів (CD3), клітин — природних кілерів (NK-клітини — CD16), макрофагів, моноцитів, нейтрофілів

[17,20]. Враховуючи спектр можливої дії вірусу, ЕБВ-інфекцію, як і будь-яку лімфотропну інфекцію, слід вважати імуносупресивним захворюванням, що призводить до розвитку імунної дисфункції, транзитного імунодефіциту, вторинної імунної недостатності, які впливають на клітинний імунітет (вміст і функціональну активність Т- і В-лімфоцитів), гуморальний імунітет (концентрація у сироватці крові імуноглобулінів (Ig) А, М, G), фактори природної цитотоксичності (NK-клітини, моноцити макрофаги, нейтрофіли) тощо [10,14,15].

Мета: вивчити стан диференційних маркерів імунокомпетентних клітин (ІКК) у хворих на гостру ЕБВ-інфекцію та провести корекцію виявлених змін шляхом використання вітчизняного мультипробіотика «Симбітер», який являє собою симбіотичну асоціацію бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium* і *Lactococcus* (виробник — Компанія О.Д. «Пролісок»). Мультипробіотик «Симбітер ацидофільний концентрований» містить пробіотичних мікроорганізмів, КУО/г, не менше: лактобацили та лактококи — $6,0 \times 10^{10}$, пропіоновокислі бактерії — $3,0 \times 10^{10}$, біфідобактерії — $1,0 \times 10^{10}$, оцтовокислих бактерій — $1,0 \times 10^6$ [9].

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 45 дітей віком 3–18 років, хворих на гостру ЕБВ-інфекцію, які лікувалися у Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні протягом останніх семи років. Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі даних анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження (загального аналізу крові, визначення активності трансаміназ крові), виявлення специфічних маркерів ЕБВ-інфекції — антитіл класів IgM

VCA, IgG VCA, IgG EA до EBV, відсутності у крові IgG EBNA, визначення ДНК ЕБВ у крові та слині. Дослідження експресії диференційних маркерів CD (cluster differentiation, cell differentiation antigens) та мембранних імуноглобулінів (mIg) проводилося в лабораторії імунології Міжнародного центру астрономічних і медико-екологічних досліджень Національної академії наук України (завідувач лабораторії імунології – к.мед.н. Н.М. Тарадій) і включало вивчення експресії маркерів: CD3 (TCR, Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери), CD8 (цитотоксичні Т-лімфоцити (ЦТЛ)), CD7 (Т-лімфоцити, FcγR-маркер), CD16 (природні кілери, або NK-клітини), CD20 (В-лімфоцити), CD22 (В-лімфоцити), CD25 (IL-2R) (Т-лімфоцити, що експресують на своїй поверхні рецептор до інтерлейкіну-2 (IL-2), CD45 (зрілі неімунні або «наївні» лімфоцити), CD95 (Fas/Apo1, маркер апоптозу) та mIg – mIgA, mIgD, mIgM, mIgG. Дослідження проводилися при госпіталізації до стаціонару та через місяць від початку лікування.

Імунологічні дослідження: лімфоцити виділяли з венозної крові, стабілізовані EDTA (50 ммоль/10мл), розведеної 1:2 середовищем RPMI 1640 (Sigma, США) із додаванням 10% інактивованої фетальної телячої сироватки (GidcoBRL, Англія) в градієнті щільності фіколл-верографін («Pharmacia», щільність 1,077), триразово відмивали розчином PBS (pH 7,2; Flow Labs, Великобританія). Життєздатність клітин становила 95–98. Фіксацію препаратів проводили на предметних скельцях у маркованих лунках (1x10⁶ клітин в 1 мл) протягом трьох хвилин у парах 10% нейтрального формаліну. Перед фарбуванням мазки двічі промивали в PBS (pH 7,2). Мембранні маркери диференціювання (CD) визначали методом прямої імунофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл (АТ), міченими FITC (fluorescein isothiocyanate) або Су5 до CD3, CD4, CD7, CD8, CD16, CD20, CD22, CD25, CD45 (НПЦ «МедБіоСпектр», Москва, ОНЦ ВАНМ). Мембранні імуноглобуліни mIgM, mIgG, mIgA, mIgD визначали методом прямої імунофлуоресценції за допомогою моноклональних сироваток, мічених FITC (Seriva). Для виявлення маркера апоптозу Fas/Apo1 (CD95) використовували три види моноклональних антитіл (АТ): кон'юговані з FITC, або з Су5 (НПЦ «МедБіоСпектр», Москва, ОНЦ ВАНМ), або з PE (фікоеритрином, Pharmingen, США). Ядра клітин фарбували в синій колір (США). Кількість клітин, які експресують відповідний маркер, переводили в абсолютні значення відповідно до системи СІ – гіга/л (Г/л)=10⁹/л. Колокалізацію, дислокацію та підрахунок маркерів досліджували на двох конфокальних лазерних скануючих мікроскопах Axioskop-2 LSM 5 PASCAL та Axioscam HRO LSM PASCAL 510 META (Carl ZEISS). Об'єктив – PlanAprochromat 100x/1.4, окуляр 10, масляна імерсія. Отримані зображення сканували і обробляли за допомогою комп'ютерної програми LSV510. Визначали диференційні маркери за допомогою АТ, кон'югованих із флуоресцентними мітками різного спектра світіння при Em-max (FITC/519 – зелений, PE/578 – жовтий, Су5/667 – червоний, PerCP/678 – червоний).

Референтні значення досліджували у групі порівняння, до якої увійшло 15 практично здорових дітей віком від 4 до 18 років. Статистичну обробку результатів проводили методами описової статистики. Визначались середні показники (t-тест Student) та стандартні відхилення (M±SD). Різницю частот визначали за методом оцінки різниці між частотами появи ознаки в окремих серіях спостереження, статистично достовірною вважали різницю, якщо p<0,05 [2].

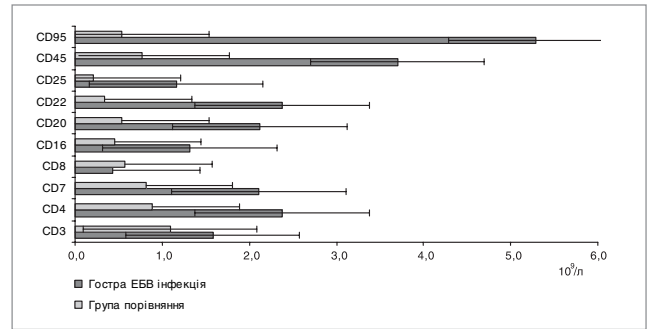


Рис.1. Експресія диференційних маркерів ІКК у дітей, хворих на гостру ЕБВ-інфекцію, при госпіталізації

Результати дослідження та їх обговорення

При імунологічному обстеженні дітей із ЕБВ-інфекцією відзначалися зміни у Т- і В-клітинних ланках імунітету та з боку мембранних імуноглобулінів. Стан Т-клітинної ланки імунітету характеризувався у дітей з гострим перебігом ЕБВ-інфекції значним дисбалансом, ознаками активації противірусних механізмів захисту й ознаками порушення регуляції імунної системи. При гострій ЕБВ-інфекції при першому зверненні відмічається підвищення експресії маркера CD3 в 1,4 разу (p<0,05). Відзначається підвищення експресії маркерів CD95 в 9,8 разу, CD45 – в 4,8 разу, CD25 – в 5,5 разу, CD4 – в 2,7 разу, CD7 – в 2,6 разу, p<0,05 (рис. 1). Рівень експресії мембранного антигену CD16 підвищений в 2,9 разу (p<0,01), рівень експресії маркера CD8 знижений в 1,3 разу (p<0,05). Показники В-клітинного імунітету при гострій ЕБВ-інфекції також змінюються і характеризуються підвищенням рівня експресії диференційних маркерів В-лімфоцитів – CD20 в 3,9 разу та CD22 в 7 разів, p<0,05 (рис. 1).

Активация експресії мембранних Іg пов'язана з гіпермутагенезом В-клітин, при якому можливе переключення класів Іg та розширення антигензв'язуючих можливостей В-лімфоцитів. Експресія mIgA була вище контролю в 1,3 разу, mIgD – в 2,7 разу, mIgM – в 3,5 разу, mIgG – в 1,2 разу, p<0,05 (рис. 2).

У дітей з гострою ЕБВ-інфекцією виявлено зміни з боку експресії диференційних маркерів, що характеризують стан Т- і В-клітинного імунітету, які ми розцінюємо як прояви імунної дисфункції за Т-клітинним типом, і прояви виразної активації противірусного захисту, більше за В-клітинним типом.

Підвищення кількості лімфоцитів у периферичній крові при гострій ЕБВ-інфекції відбувається як за рахунок експансії клітин кістково-мозкового походження – CD16 NK-клітин, CD20 і CD22 В-лімфоцитів, так і за

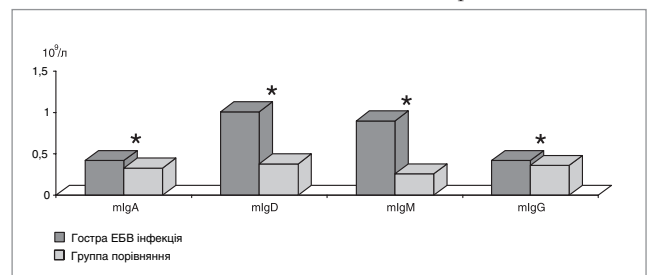


Рис. 2. Експресія диференційних маркерів мембранних імуноглобулінів (mIg) у дітей з гострою ЕБВ-інфекцією при госпіталізації: *p<0,05 — достовірність різниці між показниками при гострій ЕБВ-інфекції порівняно з референтними значеннями в групі порівняння

рахунок підвищення рівня експресії диференційного маркера CD3 T-лімфоцитів. Через CD7 (FcγR)-маркер здійснюється підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, перехресне реагування з CD25 (IL-2R), CD71, CD54, HLA-DR, стимуляція секреції інтерферону (ІФН-γ); підвищується цитотоксична активність NK-клітин; ініціюється проліферація NK-клітин і опосередковується адгезія до фібринектину. При гострій ЕБВ-інфекції відбувається значне підвищення експресії маркера апоптозу CD95 (Fas-ліганда), який зв'язується із Fas-рецептором на активованих T-лімфоцитах і запускає їх апоптоз. Вміст рівня експресії диференційних маркерів стимульованих лімфоцитів CD45 і високоафінного рецептора IL-2 CD25 (IL-2R) відображає інтенсивність імунної відповіді: підвищення кількості цих клітин відповідає високій активності імунної відповіді, що відповідає гострій фазі інфекційного процесу та виразному інфекційному запаленню [14]. При гострій ЕБВ-інфекції за рахунок виразного антигенного навантаження відбувається активація антиген-специфічних механізмів імунітету та антиген-неспецифічних механізмів імунітету (пов'язаних з природними кілерами та В-лімфоцитами). Антиген-неспецифічний механізм імунітету є, з одного боку, мало-ефективним для елімінації ЕБВ вірусних антигенів, з іншого — є основою формування аутоімунних реакцій і лімфопроліферативних захворювань у віддаленому катанезі після перенесеної гострої ЕБВ-інфекції [4,15,19]. Значення експресії диференційного маркера CD16 природних кілерів пояснюється тим, що ці клітини займають найважливіше місце в антиінфекційному та антипухлинному захисті й тісно пов'язані з аутоімунними цитотоксичними та лімфопроліферативними процесами [16,18]. CD16 відносять до циркулюючих тільки в крові клітин, які можуть додиференціюватися у зрілі форми при циркуляції в кров'яному руслі. Крім рецепторів для цитокінів, на мембрані природних кілерів розміщуються рецептори для антигенів головного комплексу гістосумісності (МНС) 1 типу (МНС 1) і рецептор для Fc-кінців — IgG-FcγRIIIA (CD16) — єдиний з інгібіторних, що працює з розчинними лігандами. CD16 беруть участь у розпізнаванні антигенів непептидної природи в комплексі з молекулами CD1, виробляють інтерлейкін 4 (IL-4) і через стимуляцію диференціювання T-лімфоцитів-хелперів (Th) Th0 в Th2 активують гуморальну імунну відповідь; вони також експресують багато Fas-ліганду (CD95), який зв'язується із Fas-рецептором на активованих T-лімфоцитах і запускає апоптоз цих клітин [7,16,18]. Збільшення рівня експресії диференційного маркера В-лімфоцитів при гострій ЕБВ інфекції, з одного боку, може бути компенсаторним, з іншого — може свідчити про те, що активної елімінації ЕБВ-інфікованих (ЕБВ+) В-лімфоцитів не відбувається (може бути за рахунок зниження рівня експресії диференційного маркера ЦТЛ (CD8)) [12]. З вивчених показників T- і В-клітинного імунітету, з нашої точки зору, предикторами переходу гострої ЕБВ-інфекції у хронічну форму виступають рівень експресії маркерів CD8 T-лімфоцитів, CD16 природних кілерів, CD95 маркера апоптозу, CD20 та CD22 В-лімфоцитів. Саме рівень експресії диференційних маркерів цих клітин у гострому періоді та в динаміці хвороби свідчить про перехід гострої форми інфекції у хронічну. Різні автори описують різні зміни з боку всіх ланок імунітету при ЕБВ-інфекції, дуже часто навіть суперечливі [1,4,8]. Так, G. Niedobitek et al. відзначають відсутність достовірних змін рівня В-лімфоцитів із фенотипом CD20+ у дітей із ІМ різного ступеня важкості порівняно зі здоровими

дітьми та між собою [13]. В інших дослідженнях Y. Kasahara, A. Yachie, S. Ohga et al. відзначали підвищення концентрації CD21+ В-клітин у перші три тижні хвороби у дітей з більш тяжким перебігом ІМ [1,12]. Про збільшення кількості В-лімфоцитів (з фенотипом CD72+) у ці ж терміни є свідчення й в інших роботах [3,11]. У літературі є дані про зниження вмісту у периферичній крові клітин з фенотипом CD19+ (В-лімфоцити) і CD19+CD23+ (зрілі В-лімфоцити) у гостру фазу ІМ і в періоді ранньої реконвалесценції, причому ступінь виразності цього зменшення та його тривалість прямо корелювали з тяжкістю захворювання [10]. При гострій ЕБВ-інфекції також відбуваються значні зміни з боку T-клітинного імунітету, які проявляються порушеннями вмісту та рівня функціональної активності T-лімфоцитів. Ці зміни, за даними різних авторів, також мають різноспрямований характер [4,10,14]. Так, в роботах L.S. Zidovec et al., В.В. Новицького і співавт. вказується на підвищення при гострій ЕБВ-інфекції відносного і/або абсолютного рівня T-лімфоцитів (CD3+клітин) [7,20]. Інші дослідники відзначають деяке зниження вмісту клітин з даними фенотипом у гострий період ІМ [3,11]. Зміни субпопуляційного складу T-лімфоцитів у доступній нам літературі також описуються по-різному. Підвищений вміст (або тенденція до підвищення вмісту) CD4+клітин у гострий період ІМ і в періоді ранньої реконвалесценції показано в роботах Y. Kasahara et al., G. Niedobitek et al., L. Quintanilla—Martinez et al. [13,15,16]. У дослідженнях D.H. Crawford, В.А. Кельцева і співавт., В.В. Новицького і співавт. показано, що рівень цих клітин при гострому ІМ не змінюється або знижується [7,8,10]. Відносно вмісту T-лімфоцитів із фенотипом CD8+ дані різних дослідників також суперечливі. Більшість авторів вказують на підвищення рівня цих клітин в гостру фазу ІМ [3,7,8,10]. При цьому відзначається збільшення вмісту активованих T-лімфоцитів із фенотипом CD8+ CD38+ і CD8+HLA-DR+ [7,12]. Причому, якщо інфекція переходить у хронічну форму, маркери активності CD8+-клітин зберігаються і через чотири місяці від початку гострої ЕБВ-інфекції [19]. Однак існують роботи, у яких відзначається тенденція до зменшення вмісту CD8+-клітин при гострій ЕБВ-інфекції або залежності цього показника від тяжкості захворювання: при легкій формі ІМ рівень CD8+-клітин підвищений, а при важкій — знижений [16,18]. Розбалансованість у роботі клітинного імунітету проявляється також підвищенням у крові клітин-попередників кортикальних тимоцитів (CD3+CD4+CD8+) в гостру фазу ІМ, різним співвідношенням серед T-лімфоцитів клітин із фенотипом CD45RO+ (клітини пам'яті) і CD45RA+ (зрілі неімунні, або «наївні», лімфоцити) [8,11]. Популяція великих незрілих тимоцитів (з фенотипом CD3+CD4+CD8+) експресує рецептор CD21+. Ймовірно, це сприяє інфікуванню цих клітин вірусом і пояснює здатність ЕБВ вражати T-лімфоцити на ранніх етапах T-лімфопоезу, ще в тимусі [3]. Відносно вмісту ще одних ефекторних клітин — природних кілерів, або NK-клітин (CD16+), — також існують суперечливі дані. У деяких дослідженнях вказується на підвищення (абсолютне і/або відносне) рівня цих клітин у гострий період ІМ [3,7,11]. Інші автори констатували зниження вмісту NK-клітин у той самий період захворювання, причому більш виразне при тяжкому перебігу ІМ [16,18].

У зв'язку з тим, що у всіх обстежених пацієнтів із гострою ЕБВ-інфекцією були виявлені зміни з боку експресії усіх досліджуваних диференційних маркерів T- і В-клітинного імунітету, з метою корекції виявлених порушень усі хворі отримували мультипробіотик «Симбітер ацидо-

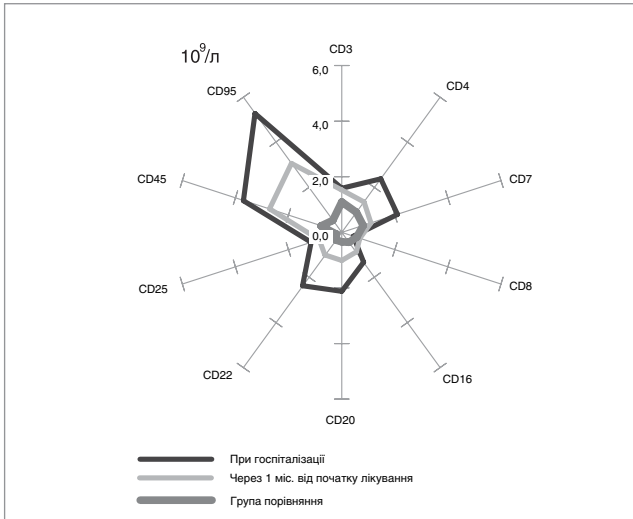


Рис. 3. Експресія диференційних маркерів імункомпетентних клітин у дітей з гострою ЕБВ-інфекцією при госпіталізації та через місяць від початку терапії

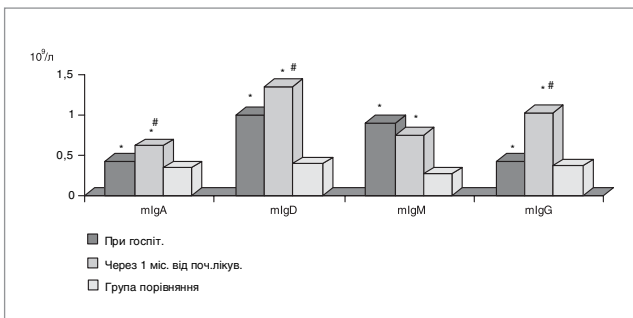


Рис.4. Експресія мембранних імуноглобулінів (mIg) у дітей з гострою ЕБВ-інфекцією при госпіталізації та через місяць від початку терапії: * $p < 0,05$ — достовірність різниці з показниками в групі порівняння; # $p < 0,05$ — достовірність різниці між показниками при госпіталізації та через місяць від початку лікування

фільний концентрований» по одному пакету один раз на день протягом місяця. Усі діти отримували базисну терапію, яка включала антибактеріальні, антигістамінні препарати, ентеросорбенти, симптоматичну і місцеву терапію, за необхідності — дезінтоксикаційну інфузійну терапію з включенням глюкозо-сольових розчинів.

Параметри імунітету у дітей досліджували через місяць від початку терапії. Було виявлено, що у дітей з гострою ЕБВ-інфекцією рівні експресії маркерів CD7 та CD8 наблизилися до референтних значень, $p > 0,05$ (рис. 3). Рівень експресії диференційних маркерів CD4, CD16, CD20, CD22, CD25, CD45, CD95 знижувався, але не досягнув референтних значень ($p < 0,05$). Рівень експресії маркера CD3 мав тенденцію до деякого зниження ($p < 0,05$). Рівень експресії mIgM мав тенденцію до зниження, але ще залишався вище референтного значення ($p < 0,05$). Рівні експресії mIgG, mIgA, mIgD залишалися підвищеними порівняно із значеннями в групі порівняння ($p < 0,05$) та мали тенденцію до підвищення порівняно із рівнем маркерів на момент госпіталізації ($p < 0,05$) (рис. 4).

У динаміці захворювання на фоні проведеної терапії із включенням мультипробіотика «Симбітер ацидофільний концентрований» у пацієнтів з гострою ЕБВ-інфекцією реєстрували наступне. Рівень експресії диференційного маркера CD3-лімфоцитів, що відображає загальну кількість Т- і В-лімфоцитів, зберігався підвищеним та практич-

но не змінився порівняно з показником при госпіталізації ($1,53 \pm 0,08 \times 10^9 / л$ і $1,58 \pm 0,05 \times 10^9 / л$ відповідно, $p > 0,05$). Знизився рівень експресії диференційних маркерів основних клітин, що беруть участь у протівірусному захисті та відповідають виразній запальній реакції, як з боку імунної системи, так і з боку всього організму: CD4 Т-лімфоцитів-хелперів — у 1,8 разу, CD7 Т-лімфоцитів (FcγR-маркер) — у 1,9 разу порівняно з показниками при госпіталізації ($p < 0,05$). Рівень експресії маркера CD8 Т-лімфоцитів у динаміці на фоні терапії підвищився в 1,6 разу та досягнув значення $0,68 \pm 0,06 \times 10^9 / л$ порівняно з показником при госпіталізації ($0,43 \pm 0,03 \times 10^9 / л$, $p < 0,05$) (рис. 3). Порівняно із значенням при госпіталізації ($p < 0,05$) знизився рівень експресії диференційних маркерів В-лімфоцитів: CD20 — у 2,1 разу, CD22 — у 2,3 разу. Рівень експресії натуральних кілерів, які беруть активну участь у протівірусному захисті і є предиктором переходу гострої ЕБВ-інфекції у хронічну, знизився у 1,5 разу ($p < 0,05$) (рис. 3). Зменшився рівень експресії диференційних маркерів активованих лімфоцитів: CD25 (IL-2R) — у 1,4 разу, CD45 — у 1,4 разу, CD95 (Fas-ліганд, маркер апоптозу) — у 1,7 разу порівняно з показниками до початку лікування ($p < 0,05$) (рис. 3). Рівень експресії mIgG збільшився у 2,4 разу, mIgA — у 1,4 разу, mIgD — у 1,3 разу порівняно із показниками до початку терапії ($p < 0,05$). Рівень експресії mIgM зменшився у 1,2 разу на фоні терапії ($p > 0,05$) (рис. 4).

Таким чином, у дітей з гострою ЕБВ-інфекцією на фоні призначеної комплексної терапії із включенням мультипробіотика Симбітер у динаміці захворювання порушені показники Т- і В-клітинного імунітету мали виразну позитивну динаміку, яка свідчила про ліквідацію значної запальної реакції з боку всього організму та відповідала клінічному одужанню, відсутності затяжного інфекційного процесу та загрози переходу ЕБВ-інфекції у хронічну форму. З боку динаміки експресії диференційних маркерів — предикторів переходу гострої ЕБВ-інфекції у хронічну форму реєстрували наступне: рівень експресії CD8 ЦТЛ при госпіталізації був знижений ($0,43 \pm 0,03$) порівняно із показником у дітей групи порівняння ($p < 0,05$). У динаміці захворювання на фоні проведеної терапії його рівень підвищився ($0,68 \pm 0,06$) та досягнув рівня аналогічного показника у дітей групи порівняння ($p > 0,05$). Рівень експресії CD16 природних кілерів у дітей з гострою ЕБВ-інфекцією при надходженні до стаціонару був підвищений в 2,9 разу ($1,32 \pm 0,07$) порівняно з показником у групі порівняння ($0,45 \pm 0,02$; $p < 0,01$). На тлі лікування цей показник знизився у 1,5 разу ($0,88 \pm 0,13$; $p < 0,05$), але залишався дещо підвищеним порівняно з референтним значенням ($p < 0,05$). Рівень експресії диференційних маркерів В-лімфоцитів при госпіталізації був підвищений: CD20 — у 3,9 разу ($2,12 \pm 0,3$), CD22 — у 7 разів ($2,38 \pm 0,4$) порівняно з показником у дітей групи порівняння ($p < 0,05$). На фоні терапії рівень CD20 знизився в 2,1 разу, CD22 — у 2,3 разу ($1,02 \pm 0,13$; $1,02 \pm 0,02$) ($p < 0,05$), але ще незначно залишався підвищеним порівняно з показником в групі порівняння ($0,54 \pm 0,06$; $0,34 \pm 0,04$; $p < 0,05$). Рівень експресії CD95 Т-лімфоцитів (Fas-ліганд, маркера апоптозу) у хворих на гостру ЕБВ-інфекцію при госпіталізації був різко підвищений ($5,29 \pm 0,5$) і перевищував аналогічний показник у групі порівняння ($0,54 \pm 0,09$) у 9,8 разу ($p < 0,001$). У динаміці захворювання на фоні комплексної терапії із включенням мультипробіотика Симбітер його рівень знизився у 1,7 разу ($3,06 \pm 0,2$; $p < 0,05$), але значення показника групи порівняння ще не досягнув ($p < 0,05$).

Вплив пробіотиків — складний і багатоплановий і полягає у наступному: нормалізація бар'єрної функції епітелію; поліпшення мікроекології кишечника — під-

вищення колонізаційної резистентності; регуляція цитокінового балансу та ангіогенезу — пригнічення фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) і пов'язаного з ним апоптозу колоноцитів, стимуляція інтерлейкіну 10, трансформуючого фактора росту бета (TGF- β); підвищення синтезу секреторного імуноглобуліну А (sIgA); стимуляція факторів вродженого імунітету тощо [6,9].

Висновки

Мультипробиотик Симбітер діє на Т- і В-клітинну ланку імунітету шляхом нормалізації рівня експресії диференційних маркерів основних ІКК, проявляє імунорегулюючу дію, особливо при активації клітинної імунної відповіді, має імуномодулюючий ефект, особливо виразний при недостатності клітинного імунітету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом / Железникова Г. Ф., Васекина Л. И., Мочакова П. Е. [и др.] // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. — 2000. — № 4. — С. 87—94.
2. Біостатистика / Москаленко В. Ф., Гульчій О. П., Голубчиков М. В. [та ін.]; за заг. ред. чл.-кор. АМН України, проф. В. Ф. Москаленка. — К.: Книга плюс, 2009. — 184 с.
3. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии / Иванова В. В., Родионова О. В., Железникова Г. Ф. [и др.] // Инфекционные болезни. — 2004. — Т. 2, № 4. — С. 5—12.
4. Кудин А. П. Состояние специфического иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей / А. П. Кудин, Т. Р. Романовская, М. В. Белевцев // Мед. журн. — 2007. — № 1. — С. 102—106.
5. Кудин А. П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна-Барра инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус / А. П. Кудин // Мед. нов. — 2006. — № 7. — С. 14—22.
6. Мазанкова Л. Н. Пробиотики и иммунитет (концепция иммунологической терапии) / Л. Н. Мазанкова, Т. А. Чеботарева, И. Д. Майкова // Consilium medicum. 2007. — Экстр. вып. — С. 16—19.
7. Новицкий В. В. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у детей с инфекционным мононуклеозом / В. В. Новицкий, О. И. Уразова, И. О. Наследникова // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. — 2002. — № 7. — С. 66—68.
8. Функциональное состояние и взаимосвязь иммунной и эндокринной систем у больных Эпштейна—Барра вирусным мононуклеозом / Кельцев В. А., Гребенкина Л. И., Петрова Е. В. [и др.] // Детские инфекции. — 2005. — № 1. — С. 29—32.
9. Янковский Д. С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления / Д. С. Янковский. — К.: Эксперт ЛТД, 2005. — 362 с.
10. Crawford D. H. Biology and disease associations of Epstein—Barr virus / D. H. Crawford // Philos Trans R Soc. Lond B Biol sci. — 2001. — Vol. 356, № 1408. — P. 461—473.
11. Detection of Epstein—Barr virus in salivas and throat washings in healthy adults and children / Ikuta K., Satoh Y., Hoshikawa Y. [et al.] // Microbes Infect. — 2000. — Vol. 2, № 2. — P. 115—120.
12. Differential kinetics and specificity of EBV-specific CD4+ and CD8+ T cells during primary infection / Precopio M. L. [et al.] // J. Immunol. — 2003. — Vol. 170, № 5. — P. 2590—2598.
13. Epstein—Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication and phenotype of EBV-infected cells / Niedobitek G., Agathangelou A., Herbst H. [et al.] // J. Pathol. 1997. — Vol. 182, № 2. — P. 151—159.
14. Epstein—Barr virus: an important vaccine target for cancer prevention / Cohen J. I., Fauci A. S., Varmus H., Nabel G. J. // Sci Transl Med. — 2011. — Nov 2. — Vol. 3 (107). — P. 107fs7.
15. Fulminant EBV+ T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome / Quintanilla-Martinez L., Kumar S., Fend F. [et al.] // Blood. 2000. — Vol. 96, № 2. — P. 443—451.
16. Kasahara Y. Cell type specific infection of Epstein—Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytosis lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection / Y. Kasahara, A. Yachie // Crit Rev Oncol Hematol. — 2002. — Vol. 44, № 3. — P. 283—294.
17. Mittrucker H. W. Mini-review: regulatory T cells and infection: suppression revisited / H. W. Mittrucker, S. H. Kaufmann // Eur. J. Immunol. — 2004. — Vol. 34. — P. 306—312.
18. Ohga S. Immunological aspects of Epstein—Barr virus infection / S. Ohga, A. Nomura, H. Takada // Crit Rev Oncol Hematol. — 2002. — Vol. 44, № 3. — P. 203—215.
19. Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis / Hjalgrim H., Askling J., Sorensen P. [et al.] // J. Natl Cancer Inst. — 2000. — Vol. 92, № 18. — P. 1522—1528.
20. Zidovec L. S. Increased numbers of CD 38 molecules on bright CD8+ T lymphocytes in infectious mononucleosis caused by Epstein—Barr virus infection / L. S. Zidovec, A. Vince, R. O. Dakovic // Clin. Exp. Immunol. — 2003. — Vol. 133, № 3. — P. 384—390.

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ПРИ ЭПШТЕЙН—БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Ю.В. Выговская, С.А. Крамарев, Н.Н. Тарадий, Д.С. Янковский, Э.С. Дымент

¹Кафедра детских инфекционных заболеваний Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Международный центр астрономических и медико-экологических исследований НАНУ, г.Киев, Украина

³НПК «О.Д.Пролисок», Украина

Цель: изучить состояние дифференцировочных маркеров иммунокомпетентных клеток у больных с острой ЭБВ-инфекцией и провести коррекцию выявленных изменений путем использования отечественного мультипробиотика Симбитер.

Пациенты и методы. Исследовали экспрессию дифференцировочных маркеров иммунокомпетентных клеток CD3, CD4, CD7, CD8, CD16, CD20, CD22, CD25, CD45, CD95 и мембранные иммуноглобулины mIgA, mIgD, mIgM, mIgG с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии у 45 больных острой формой Эпштейн—Барр вирусной инфекции и у 15 практически здоровых детей.

Результаты. Установлено, что при острой форме ЭБВ-инфекции у детей повышена экспрессия маркеров CD95 в 9,8 раза, CD45 — в 4,8 раза, CD25 — в 5,5 раза, CD22 — в 7 раз, CD20 — в 3,9 раза, CD16 — в 2,9 раза, CD4 — в 2,7 раза, CD7 — в 2,6 раза, CD3 — в 1,4 раза и снижена экспрессия маркера CD8 в 1,3 раза. У больных острой ЭБВ-инфекцией значительно активирована экспрессия mIg: mIgA — в 1,3 раза, mIgD — в 2,7 раза, mIgM — в 3,5 раза, mIgG — в 1,2 раза. Применение комплексной терапии острой ЭБВ-инфекции с включением мультипробиотика «Симбитер ацидофильный концентрированный» по 1 пакетику 1 раз в день в течение месяца изменяет показатели экспрессии маркеров CD7, CD8 в сторону нормализации и снижает экспрессию CD4, CD16, CD20, CD22, CD25, CD45, CD95, mIgM, увеличивает компенсаторно экспрессию мембранных иммуноглобулинов mIgA, mIgG, mIgD, направленную на элиминацию разрушенных и инфицированных клеток.

Выводы. Мультипробиотик Симбитер действует на Т- и В-клеточное звено иммунитета путем нормализации уровня экспрессии дифференцировочных маркеров основных ИКК, проявляет иммунорегулирующее действие, особенно при активации клеточного иммунного ответа, обладает иммуномодулирующим эффектом, который особенно выражен при недостаточности клеточного иммунитета.

Ключевые слова: Эпштейн—Барр вирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз, иммунитет, мультипробиотик Симбитер, дифференцировочные маркеры, иммунокомпетентные клетки, CD, мембранные иммуноглобулины, дети.

IMMUNOPATHOGENESIS AT EPSTEIN—BARR VIRAL INFECTION IN CHILDREN

¹O.V. Vygovskaya, ¹S.A. Kramarev, ²N.N. Taradiy, ³D.S. Jankovskiy, ³G.S. Dyment

¹Department of pediatric infectious diseases of the National medical university A.A. Bogomolets, Kiev, Ukraine

²Intrnational centre for astronomical, medical and ecological research of National Academy of Science of Ukraine, Kiev, Ukraine

³Company «O.D.Prolisok», Ukraine

Objective: to study the differentiation markers of immune cells in patients with acute EBV infection and to calibrate the changes detected by the use of domestic multiprobiotic Symbiter.

Patients and methods: Examined the expression of differentiation markers of immune cells CD3, CD4, CD7, CD8, CD16, CD20, CD22, CD25, CD45, CD95 and membrane immunoglobulins mlgA, mlgD, mlgM, mlgG by confocal laser scanning microscopy in 45 patients with acute Epstein—Barr virus infection and 15 healthy children.

Results. Found that the acute form of EBV infection in children, elevated expression of the markers CD95 — 9,8 times, CD45 — 4,8 times, CD25 — 5,5 times, CD22 — 7 times, CD20 — 3,9 times, CD16 — 2,9 times, CD4 2,7 times, CD7 — 2,6 times, CD3 — 1,4 times and reduced expression of CD8 marker 1,3 times. Patients with acute EBV infection significantly activated expression of mlg: mlgA — 1,3 times, mlgD — 2,7 times, mlgM — 3,5 times, mlgG — 1,2 times. Application of complex therapy of acute EBV infection with the inclusion multiprobiotic Symbiter acidophilic concentrated 1 sachet 1 times per day for 1 month indicators eliminates expression markers CD7, CD8 towards normalization and reduces the expression of CD4, CD16, CD20, CD22, CD25, CD45, CD95, mlgM, compensatory increases the expression of membrane immunoglobulin mlgA, mlgG, mlgD aimed at the elimination of infected cells and destroyed.

Conclusions. Multiprobiotic Symbiter acts on T-and B-cellular immunity by normalizing the level of expression of differentiation markers basic cells exhibits immunoregulatory effects, especially when activating the cellular immune response has an immunomodulatory effect, which is especially pronounced at the failure of cellular immunity.

Key words: Epstein—Barr virus infection, infectious mononucleosis, immunity, multiprobiotic Symbiter, differentiation markers, immunocompetent cells, CD, membrane immunoglobulins, children.

Сведения об авторах:

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

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

Тарадий Нелли Николаевна — к.мед.н., ведущий научн. сотр., зав. лаборатории иммунологии Международного центра астрономических и медико-экологических исследований НАНУ. Адрес: г. Киев, ул. Заболотного, 27. Телефон 526-22-86; e-mail: tkitar@mail.ru

Янковский Дмитрий Станиславович — д.биол.н., проф., Генеральный директор НПК «О.Д.Пролисок».

Адрес: Киевская обл., Васильковский р-н, с. В. Вильшанка. Телефон: (044)3319868; e-mail: prolisok_kiev@ua.fm

Дымент Галина Семеновна — к.тех.н., директор научного центра НПК «О.Д. Пролисок».

Адрес: Киевская обл., Васильковский р-н, с. В. Вильшанка. Телефон: (044)3319868.

Статья поступила в редакцию 27.11.2013 г.

НОВОСТИ

Анализ генотипа поможет в борьбе с лишними килограммами

Российские ученые из Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН разработали новый метод борьбы с лишним весом на основе анализа генотипа.

Метод заключается в том, что пациенту необходимо сдать кровь, которую специалисты анализируют на наличие девяти генетических маркеров. Каждый из этих маркеров указывает на отдельные отклонения организма от нормы, влияющие на набор лишних килограммов.

Эксперты утверждают, что наиболее эффективна данная методика для борьбы с детским ожирением, так как у малышей еще нет вредных привычек, влияющих на набор веса, что позволяет разработать подходящую диету.

Так как причин набора веса множество, то и решать эту проблему нужно по-разному, подчеркивают ученые. Так, одним достаточно лишь регулярно ходить в спортзал, а другим необходимо отказаться от пива. Борьба с лишними килограммами очень важна для оздоровления организма, ведь это один из факторов, повышающих риск развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

Л.Б. Торшхоева, Н.С. Глухарева, проф. А.Л. Заплатников

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ*

Российская медицинская академия последиplomного образования, г. Москва, РФ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — это группа острых инфекционных поражений органов дыхания, различающихся по этиологии, но имеющих сходные эпидемиологические, патогенетические и клинические характеристики. **У детей ОРВИ являются наиболее частыми заболеваниями, на долю которых приходится до 90% всей инфекционной патологии.** Основными этиологическими агентами ОРВИ являются риновирусы, вирусы респираторно-синцициальной инфекции, гриппа и парагриппа, аденовирусы, коронавирусы, а также вирусы ЕСНО и Коксаки (тип А и В) [5,7,9].

Основным механизмом передачи инфекции при ОРВИ является аэрогенный (воздушно-капельный) путь. Продолжительность инкубационного периода составляет от 2 до 5 суток (в среднем 2–3 суток). В результате инфицирования в клетках эпителия респираторного тракта происходит активное размножение вирусов с развитием процессов острого воспаления. Первичная вирусная репликация заканчивается высвобождением из инфицированных клеток дочерних вирионов, что сопровождается вирусемией. Вирусемия, как правило, носит кратковременный характер и не приводит к генерализации, но при определенных условиях (недоношенность, морфофункциональная незрелость, иммунодефицитные состояния и др.) может способствовать тяжелому течению заболевания и развитию осложнений [7,9].

Клиническая картина ОРВИ складывается из общих и местных симптомов. При этом вялость, недомогание, головная боль, чувство разбитости, лихорадка и др. общие проявления ОРВИ возникают не только из-за кратковременной вирусемии, но и в результате системного воздействия на организм провоспалительных цитокинов. Местные же симптомы ОРВИ отражают процессы воспаления слизистых оболочек респираторного тракта (чихание, заложенность носа, насморк, боль в горле, кашель и др.).

Выраженность клинических проявлений ОРВИ (как общих, так и местных) может быть весьма вариabельна. Это зависит от целого ряда факторов, среди которых основными следует считать индивидуальные и возрастные особенности детского организма, фоновые его состояния, а также особенности этиологии заболевания. Так, установлена избирательность определенных возбудителей ОРВИ к эпителию конкретных участков респираторного тракта и развитию воспалительных изменений преимущественно в местах типичной локализации. Это обуславливает характерные клинические особенности заболевания в зависимости от этиологии ОРВИ. Преимущественное поражение гортани с развитием стенозирующего ларингита (ложный круп) и ларинготрахеита является типичным признаком для ОРВИ гриппозной или парагриппозной этиологии.

Риновирусы и коронавирусы чаще вызывают «обычную простуду» в виде ринита и назофарингита. Вирусы Коксаки нередко вызывают острые заболевания носоглотки в виде фарингита, герпангины, в то время как подавляющее большинство случаев фарингоконъюнктиваль-

ной лихорадки обусловлено аденовирусной инфекцией. ОРВИ с синдромом бронхиальной обструкции (особенно у детей раннего возраста) наиболее часто вызываются респираторно-синцициальным вирусом (РС-вирус) и вирусом парагриппа. Выявление клинических синдромов, характерных для ОРВИ определенной этиологии, в ряде случаев позволяет эмпирически предположить генез заболевания и своевременно назначить этиотропную терапию, что существенно повышает эффективность лечения.

Этиотропная терапия ОРВИ. Для этиотропного лечения ОРВИ у детей используются противовирусные лекарственные средства [1,2,8]. При этом возможности специфической этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций ограничены.

Специфическим противогриппозным действием обладают римантадин и его производные, озельтамивир и занамивир [1,8]. Производные римантадина ингибируют раннюю стадию специфической репродукции вируса гриппа, нарушают процессы передачи вирусного генетического материала в цитоплазму клетки, а также угнетают выход вирусных частиц из клетки. Однако применение препаратов римантадина ограничено теми формами гриппозной инфекции, которые вызваны вирусом гриппа типа А (наибольшую эффективность показывающий при лечении гриппа А2). В последние годы римантадин и его производные, наибольшую эффективность показывающие при лечении гриппа А2, используются значительно реже. Это объясняется узким спектром действия и высоким уровнем резистентности возбудителей гриппа к препарату. Следует обратить особое внимание на возрастные ограничения: в виде суспензии с альгинатом препарат может быть использован с 12-месячного возраста, а в форме таблеток — только у детей старше 7 лет. Препарат назначают внутрь, после еды. Для детей в возрасте от 1 до 7 лет суточная доза не должна превышать 5 мг/кг, для детей 7–10 лет — 100 мг/сут., для детей старше 7 лет — 150 мг/сут. Суточную дозу распределяют на 2–3 приема.

Озельтамивир и занамивир являются специфическими противогриппозными препаратами, которые избирательно ингибируют нейраминидазу вирусов гриппа типа А и В [1,8]. Нейраминидаза вируса гриппа принимает активное участие в процессах вирусной репликации, а также в высвобождении дочерних вирионов из инфицированных клеток. Озельтамивир назначают внутрь, независимо от приема пищи. Детям первого года жизни препарат назначают: до 3 мес. — 12 мг 2 раза в сутки, 3–5 мес. — 20 мг 2 раза в сутки, 6–12 мес. — 25 мг 2 раза в сутки. Детям старше 1 года в зависимости от массы тела: ≤ 15 кг — 30 мг 2 раза в сутки, >15–23 кг — 45 мг 2 раза в сутки, >23–40 кг — 60 мг 2 раза в сутки, >40 кг — 75 мг 2 раза в сутки. Детям старше 12 лет — по 75 мг 2 раза в сутки. Курс лечения — 5 дней. Препарат занамивир разрешен к применению только у детей старше 7 лет и вводится по 10 мг 2 раза в сутки в виде ингаляций.

Учитывая, что максимальная эффективность специфических противогриппозных лекарственных средств дости-

*Опубликовано: РМЖ. — 2010. — Т. 18, №19.

гается при их назначении в 1–2-е сутки с момента заболевания, становится понятной необходимость экстренной этиологической верификации респираторной инфекции уже при первичном обращении пациента. Однако из-за отсутствия доступных методов экспресс-диагностики гриппозной инфекции использование данных препаратов ограничено и может быть оправданно лишь в условиях эпидемического подъема заболеваемости гриппом.

Этиопатогенетическая терапия ОРВИ проводится препаратами интерферона и его индукторами [1,2,8]. Широкий спектр действия данной группы лекарственных средств обусловлен универсальным противовирусным эффектом интерферона. Интерферон активирует синтез специфических внутриклеточных ферментов, нарушающих размножение вирусов. Кроме того, интерферон стимулирует экспрессию антигенов I и II классов главного комплекса гистосовместимости. В результате этого изменяется топография цитомембран, что препятствует проникновению вирусов к клеточной оболочке и нарушает их проникновение внутрь клеток. Активизируя цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, интерфероны также стимулируют лизис клеток, инфицированных вирусами. Таким образом, интерфероны не только препятствуют вирусному инфицированию, но и подавляют репродукцию вирусов на стадии синтеза специфических белков.

Среди препаратов интерферона выделяют природные интерфероны (интерферон человеческого лейкоцитарный) и рекомбинатные (виферон, гриппферон и др.). К индукторам интерферона относят лекарственные препараты, повышающие способность клеток организма к синтезу эндогенного интерферона. К химиотерапевтическим индукторам эндогенного интерферона относятся амиксин, арбидол, циклоферон и др. Выбор конкретных препаратов интерферона и индукторов эндогенного интерферона для лечения ОРВИ у детей определяется возрастом ребенка, комплаентностью и индивидуальной переносимостью. У детей первого года жизни официально разрешены интерферон человеческий лейкоцитарный, виферон, гриппферон. Остальные препараты имеют возрастные ограничения. Так, арбидол может назначаться детям старше 3 лет, циклоферон — с 4-летнего возраста, амиксин — только детям старше 7 лет [1,8].

Учитывая, что использование вирусологической экспресс-диагностики в широкой практике ограничено, а верификация этиологии, основанная только на клинических данных, носит лишь предположительный характер, становится понятным, почему при ОРВИ у детей используются в основном те препараты, которые характеризуются широким противовирусным спектром (интерфероны и индукторы эндогенного интерферона). Следует подчеркнуть, что максимальный терапевтический эффект противовирусных препаратов возможен лишь при их своевременном назначении — с первых часов заболевания! При этом включение данных препаратов в комплексную терапию гриппа и ОРВИ позволяет не только существенно уменьшить выраженность воспалительных процессов и продолжительность заболевания, но и снижает в целом риск развития осложнений.

Симптоматическая терапия при ОРВИ. Цель симптоматической терапии при ОРВИ — уменьшение выраженности тех клинических проявлений заболевания, которые ухудшают самочувствие ребенка и могут привести к развитию осложнений. Наиболее часто симптоматическая терапия проводится для купирования лихорадки, кашля и насморка. Для этого используются жаропонижающие препараты, деконгестанты, а также лекарственные средства «от кашля» [3–6].

Лихорадка является одним из общих симптомов ОРВИ. Повышение температуры тела при инфекционном воспалении является защитно-приспособительной реакцией организма. При этом перестройка процессов терморегуляции способствует активизации специфических и неспецифических иммунных реакций и в конечном счете направлена на элиминацию возбудителей. Поэтому повышение температуры тела до 38°C при минимальной выраженности других симптомов не требует жаропонижающей терапии. В то же время детей первых 2 месяцев жизни, пациентов с тяжелыми заболеваниями органов дыхания, кровообращения, ЦНС, метаболическими нарушениями, а также с фебрильными судорогами в анамнезе рассматривают, как группу риска по развитию осложнений на фоне лихорадки. Это определяет необходимость обязательного применения у них жаропонижающих средств, даже при невысоком уровне гипертермии.

Антипиретиками выбора у детей раннего возраста являются парацетамол и ибупрофен. Парацетамол рекомендовано использовать в дозе 10–15 мг/кг массы тела на прием, ибупрофен — 5–10 мг/кг массы тела на прием. Повторное применение препаратов возможно не ранее, чем через 4–6 часов. В тех случаях, когда применение парацетамола или ибупрофена невозможно (непереносимость, рвота, диарея и др.) или неэффективно (токсикоз и др.), показано парентеральное назначение метамизола. Метамизол целесообразно использовать в дозах, не превышающих 5 мг/кг (0,02 мл 25% р-ра на 1 кг массы тела) на введение у младенцев, и 50–75 мг/год (0,1–0,15 мл 50% р-ра на год жизни) на введение — у детей в возрасте старше 1 года.

Особо следует отметить, что если у ребенка на фоне лихорадки, независимо от уровня гипертермии (даже до 38,0°C), отмечается отказ от еды и питья, ухудшается самочувствие, появляются озноб, миалгии, кожные покровы становятся бледными, сухими и горячими, а кисти и стопы — холодными, антипиретическая терапия должна быть назначена незамедлительно! При гипертермическом синдроме и других проявлениях токсикоза парентеральное введение антипиретика целесообразно комбинировать со спазмолитиками и антигистаминными препаратами. Применение ацетилсалициловой кислоты и ее производных при ОРВИ недопустимо в связи с высоким риском развития синдрома Рея.

Насморк — одно из наиболее частых клинических проявлений ОРВИ. В результате вирусного поражения слизистых носа развивается их гиперемия, отек и гиперсекреция. Это приводит к уменьшению просвета носовых ходов и затруднению носового дыхания. Отек слизистой носа сопровождается снижением дренажа параназальных синусов и аэрации среднего уха, что создает предпосылки для активизации условно-патогенной бактериальной флоры и развития синуситов и среднего отита. Поэтому при ОРВИ терапия, направленная на уменьшение отека слизистой носа, не только купирует проявления насморка и улучшает самочувствие ребенка, но также снижает риск развития возможных при этом осложнений.

Для купирования насморка у детей в возрасте до 12 лет должны использоваться только местные деконгестанты. Среди топических деконгестантов в современной педиатрической практике наибольшее предпочтение отдают производным имидазолина (оксиметазолин, ксилометазолин, тетризолин, инданазолин, нафазолин) и бензолметанола (фенилэфрин). Их фармакодинамика основана на активации α -адренорецепторов сосудов слизистой носа. Благодаря этому развивается местный — сосудосуживаю-

щий эффект. В результате этого уменьшаются гиперемия и отек слизистой, снижается уровень назальной секреции, восстанавливается отток слизи из параназальных синусов, улучшается аэрация среднего уха. При выборе деконгестантов предпочтение должно отдаваться препаратам с более длительным сохранением терапевтического эффекта и с меньшей цитотоксичностью (производные оксиметазолина, ксилометазолина).

Следует отметить, что при нарушении рекомендованных режимов дозирования сосудосуживающих препаратов могут развиться не только местные (медикаментозный ринит, атрофия слизистой носа), но и системные (тахикардия, сердечная аритмия, повышение АД, беспокойство, нарушение сна, а в крайне тяжелых случаях — гипотермия и угнетение ЦНС вплоть до комы) нежелательные эффекты. Последние возникают при передозировке назальных деконгестантов.

Оптимальная продолжительность курсового применения деконгестантов не должна превышать 3–5 дней.

Одним из частых симптомов ОРВИ является **кашель**. Кашель — это защитный рефлекс, направленный на санацию дыхательных путей. Кашель является компенсаторным механизмом, развивающимся при неэффективности мукоцилиарного клиренса. Активация кашлевого рефлекса связана с раздражением окончаний языкоглоточного, блуждающего и тройничного нервов, расположенных в носовой полости и околоносовых пазухах, наружном слуховом проходе, на задней стенке глотки, в трахее, бронхах, плевре, диафрагме и др.

Афферентная импульсация достигает кашлевого центра, расположенного в продолговатом мозге. В результате активации кашлевого центра формируется эфферентный импульс, который проводится к мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса по волокнам блуждающего, диафрагмального и спинальных нервов. В результате этого возникает интенсивное, кратковременное и содружественное сокращение указанной мускулатуры, что клинически проявляется развитием кашля. Развивающееся при ОРВИ воспаление слизистых респираторного тракта приводит к поражению мерцательного эпителия, нарушению слизиобразования, а также изменению качественного состава слизи. Все это обуславливает неадекватный мукоцилиарный клиренс и делает кашель единственно эффективным механизмом очищения трахеобронхиального дерева.

Арсенал лекарственных средств «от кашля», которые разрешены для использования в педиатрической практике, достаточно представлен. В зависимости от механизма действия все препараты делят на противокашлевые, муколитики и отхаркивающие. К противокашлевым препаратам относятся лекарственные средства, угнетающие

кашлевой рефлекс. Муколитическими называют такие лекарственные средства, механизм действия которых основан на их способности разжижать густые секреты. Отхаркивающие препараты поддерживают кашлевой рефлекс и способствуют нормализации состава мокроты.

В группе противокашлевых препаратов выделяют центральные (угнетают кашлевой центр в продолговатом мозге) и периферические (снижают активность рецепторов периферических нервных окончаний). К противокашлевым лекарственным средствам центрального действия относят наркотические (кодеин, кодтерпин и др.) и ненаркотические препараты (бутамирата цитрат (Синекод), окселадин, глауцин, декстрометорфан и др.). Наркотические антитуссивные препараты обладают выраженным противокашлевым эффектом, но имеют низкий профиль безопасности, т.к. характеризуются серьезными побочными явлениями, среди которых наиболее значимы угнетение дыхательного центра и развитие медикаментозной зависимости. Учитывая это, наркотические противокашлевые препараты в педиатрической практике используются достаточно редко и только по особым показаниям. В то же время ненаркотические противокашлевые лекарственные средства не уступают по эффективности кодеин-содержащим препаратам и при этом не оказывают угнетающего влияния на дыхательный центр, не вызывая привыкания. Среди ненаркотических противокашлевых препаратов следует отметить **бутамирата (Синекод)**, который хорошо известен врачам-педиатрам. Это объясняется высокой клинической эффективностью и безопасностью Синекода, которые были доказаны при использовании у детей, начиная с 2-месячного возраста. Синекод обладает не только противокашлевым действием, но и способствует снижению сопротивления дыхательных путей, что определяет потенцирование терапевтического эффекта. В целом высокая терапевтическая эффективность и хорошая переносимость Синекода отмечены при лечении непродуктивного кашля у детей с острыми респираторными инфекциями, при коклюше, а также при использовании для подавления кашлевого рефлекса в пред- и послеоперационном периоде, при хирургических вмешательствах и бронхоскопии [1,8].

Выбор конкретных средств от кашля при лечении ОРВИ у детей проводится на основе детального анализа клинических особенностей (рис.). При этом оценивают его частоту, интенсивность, болезненность, наличие мокроты и ее характер. Так, при кашле с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой показано назначение одного из муколитиков (амброксол, бромгексин, ацетилцистеин, карбоцистеин). В тех случаях, когда кашель редкий, а скудная мокрота не отличается высокой вязкостью, могут быть использованы отхаркивающие препараты.

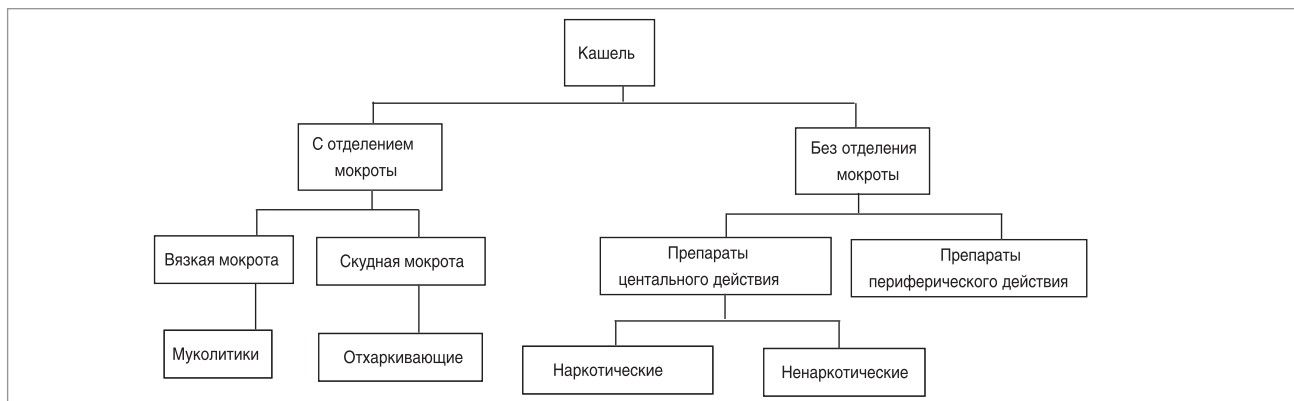


Рис. Алгоритм выбора лекарственных средств при кашле у детей

Таблица 1

**Режим дозирования Синекода
(раствор-капли для приема внутрь)**

Возраст	Режим дозирования
Дети от 2 мес. до 1 года	По 10 капель 4 раза/сут.
Дети от 1 года до 3 лет	По 15 капель 4 раза/сут.
Дети 3 лет и старше	По 25 капель 4 раза/сут.

Таблица 2

Режим дозирования Синекода (сироп) [1,8]

Возраст	Режим дозирования
Дети от 3 до 6 лет	По 5 мл 3 раза/сут.
Дети от 6 до 12 лет	По 10 мл 3 раза/сут.
Дети 12 лет и старше	По 15 мл 3 раза/сут.
Взрослые	По 15 мл 4 раза/сут.

При этом у детей раннего возраста отхаркивающие препараты применять нужно с большой осторожностью, т.к. избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров может привести к аспирации, особенно если ребенок имеет поражение ЦНС. Назначение противокашлевых препаратов при ОРВИ (Синекод и др.) показано с первых дней заболевания, когда отмечается сухой, навязчивый, частый кашель (рис. 1). Абсолютными показаниями для назначения противокашлевых препаратов (Синекод и др.) являются те случаи ОРВИ, при которых непродук-

тивный кашель носит приступообразный характер, нарушает сон и аппетит ребенка. Синекод в виде раствора-капель следует применять в следующих дозах: детям от 2 мес. до 1 года — по 10 кап. 4 раза в сутки; детям от 1 до 3 лет — по 15 кап. 4 раза в сутки; детям 3 лет и старше — по 25 кап. 4 раза в сутки (табл. 1). При использовании Синекода в виде сиропа рекомендуют следующие дозировки: детям 3–6 лет — по 5 мл 3 раза в сутки; детям 6–12 лет — по 10 мл 3 раза в сутки; детям 12 лет и старше — по 15 мл 3 раза в сутки (табл. 2). Препарат назначают перед едой. Особо следует подчеркнуть, что при соблюдении рекомендуемых режимов дозирования Синекод характеризуется хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности [1,8].

Таким образом, в настоящее время имеются эффективные и безопасные лекарственные средства, позволяющие существенно уменьшить неблагоприятное воздействие инфекционного воспаления на организм ребенка. При этом задачи, стоящие перед практикующим врачом при выборе лекарственных средств для лечения детей с ОРВИ, при кажущейся простоте и легкости требуют не только глубоких знаний о патогенезе заболевания, механизмах действия используемых препаратов и их побочных эффектах, но и обязывают в каждом конкретном случае индивидуализировать лечебную тактику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств. — М.: МЗ РФ, 2010.
2. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. — М.: Медицина. — 1999.
3. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Лихорадка у детей: рациональный выбор жаропонижающих лекарственных средств. — М., 2000. — 66 с.
4. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М. Кашель у детей. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в педиатрической практике. — М., 2000. — 53 с.
5. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика/ Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. — 69 с.
6. Таточенко В.К. Рациональное применение жаропонижающих средств у детей// РМЖ. — 2000. — Т.8. — № 3—4. — С. 40 — 42.
7. Тимофеева Г.А., Антипова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции/ В кн. Инфекционные заболевания детей первого года жизни. — Л.: Медицина, 1985 — С. 106—124.
8. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система).— М, 2010.
9. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. — М.: Гэотар Медицина, 1998. — 700 с.

Д.Н. Кокоркин

РОЛЬ И МЕСТО ИРРИГАЦИОННО-ОСМОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РИНОСИНУСИТОВ У ДЕТЕЙ

Запорожская академия последипломного образования, Украина

Цель: изучение эффективности применения ирригационно-осмотической терапии (ИОТ) в комплексном лечении острых риносинуситов (ОРС) у детей.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 63 детей в возрасте 5–12 лет. 30 пациентов основной группы получали традиционное лечение ОРС в сочетании с промыванием полости носа изотоническим раствором морской воды «Аква Марис спрей назальный» (50 мл). 33 ребенка контрольной группы получали базовый курс антибактериальной терапии и комплекс ИОТ: ежедневное орошение и вакуум-терапия полости носа гипертоническими солевыми растворами в сочетании с промыванием изотоническим солевым раствором «Аква Марис спрей назальный». По показаниям все дети получали симптоматическую терапию (анальгетики и жаропонижающие препараты).

Результаты. Ежедневное использование солевого спрея хорошо сочеталось с вакуум-терапией околоносовых пазух гипертоническими растворами морской воды. Сочетание базовой эмпирической антибактериальной терапии с комплексом методов ИОТ позволило сократить кратность приема топических деконгестантов и секретомуколитиков, то есть избежать эффекта полипрагмазии.

Выводы. Результаты исследования позволяют рекомендовать «Аква Марис спрей назальный» для включения в базисную схему эмпирической терапии ОРС у детей.

Ключевые слова: острый риносинусит, ирригационно-осмотическая терапия, изотонический солевой раствор, гипертонический солевой раствор.

Введение

Острый риносинусит (ОРС) остается одной из самых распространенных нозологий в детском возрасте. Существующие стандартные схемы лечения детей с этой патологией не отвечают на вопрос о роли и месте ирригационно-осмотической терапии (ИОТ) в лечении ОРС.

Методика орошения полости носа давно стала самостоятельным методом профилактики гриппа и острых респираторных инфекций детского возраста. Так, по данным М.Р. Богомилского и Т.И. Гаращенко (2007), использование препаратов морской воды позволяет снизить заболеваемость детей в эпидемический и межэпидемический периоды [2]. Метод орошения полости носа и носоглотки солевыми растворами хорошо зарекомендовал себя в лечении полинозов. Ирригация позволяет снижать кратность приема и дозу деконгестантов, антигистаминных препаратов и топических назальных стероидов. Солевые растворы способны уменьшить побочное действие кортикостероидов на слизистую оболочку носа и носоглотки [1]. В своих исследованиях Y.H. Wang et al. (2009) доказывают, что использование солевых растворов является действенной составляющей в терапии ОРС и сезонного аллергического риноконъюнктивита [9].

Препараты морской воды показали высокую эффективность при лечении детей с персистирующей формой круглогодичного ринита [3]. По мнению С.В. Рязанцева и соавт. (2010), существует широкая доказательная база эффективного использования солевых растворов в лечении ОРС детского возраста [6].

В последнее время солевые растворы стали занимать лидирующие позиции при лечении острых синуситов. Так, J.L. Wei et al. (2011) доказывают, что орошение полости носа солевыми растворами может рассматриваться в качестве эмпирической методики в лечении синуситов детского возраста [15]. Т. Hildenbrand et al. (2011) провели исследование по изучению эффективности ежедневных орошений полости носа у больных ОРС. Уровень рекомендаций оценивали по трем степе-

ням: высокая степень достоверности (А), умеренная (В) и слабая (С). Авторы пришли к выводу, что солевые орошения при лечении ОРС показаны у взрослых и детей в сочетании с базовой антибактериальной эмпирической терапией (А). В качестве профилактики гриппа и респираторных инфекций назальные ирригации показаны только в детском возрасте — достоверность степени В [13].

По мнению J.L. Mattos et al. (2011), повсеместное внедрение методики солевых орошений стало сказываться на распространенности отдельных заболеваний носа и пазух. Авторы провели исследование по распространенности аллергического ринита и ОРС на территории США за период 1995–2007 гг. Сделан вывод: имеет место относительное увеличение числа пациентов с аллергическими ринитами и относительное уменьшение числа заболевших ОРС. Последнее обстоятельство, по мнению авторов, основано на широком использовании назальных топических стероидов и методики солевой ирригации [12].

Методика солевых орошений находит поддержку у группы экспертов EPOS и ARIA [10,11]. Считается доказанным, что ирригация полости носа изотоническим или гипертоническим солевым раствором у пациентов с синуситами помогает облегчить симптоматику и уменьшить эндоскопические признаки заболевания. Эксперты EPOS рекомендуют применять солевые орошения в следующих клинических ситуациях: при лечении детей с острым и хроническим синуситом, при лечении взрослых пациентов с хроническими синуситами, как с полипами, так и без них, а также у больных, перенесших операции по поводу хронического синусита [10]. В исследовательских работах EPOS доказывается преимущество гипертонических растворов. Так, A. Talbot et al. (1997) доказали, что гипертонический раствор более значительно улучшает мукоцилиарный транспорт [17]. D. Rabago et al. (2002) выявили преимущества 6-месячного применения гипертонического солевого раствора при лечении хронических синуситов по сравнению с традиционным лечением [8].

В своих работах D. Shoseyov et al. (1998) доказывают, что применение гипертонического раствора приводит к улучшению состояния больного по следующим признакам: кашель, выделения из носа, постназальное стекание, а также улучшает результаты рентгенологического обследования. Использование изотонического раствора влияет только на постназальное стекание [18]. Группа авторов под руководством R. Harvey опубликовала результаты исследования, посвященного эффективности назальной ирригации. Ученые сделали вывод, что этот метод может быть использован в качестве дополнительного средства в лечении хронических синуситов. Предпочтение должно отдаваться гипертоническим солевым растворам, что обусловлено механизмом их действия: они способны облегчать носовое дыхание посредством осмотического эффекта, в то время как изотонические солевые растворы просто очищают и увлажняют слизистую оболочку. Противоотечное и муколитическое действие реализуется за счет вымывания тканевой жидкости в носовой секрет согласно осмотическому градиенту. Последнее обстоятельство позволяет ограничить прием деконгестантов и секретомуколитиков, а возможно, и полностью отказаться от них [14].

О важной роли солевых растворов в лечении синуситов сообщают N. Shaikh, E.R. Wald (2010). Авторы проанализировали источники Кокрановской библиотеки по вопросу об эффективном использовании деконгестантов, антигистаминных препаратов и солевых растворов в лечении ОРС в детском возрасте. Сравнивая плацебо-контролируемые исследования, ученые пришли к выводу, что нет доказательной базы по эффективности деконгестантов и антигистаминных препаратов в лечении ОРС у детей. Дальнейшего изучения эффективности применения требует методика солевой ирригации [16].

Подобные выводы сделали и отечественные ученые, что зафиксировано в Резолюции междисциплинарного симпозиума по вопросу терапии и профилактики заболеваний носоглотки в детском возрасте (Львов, 2012). Авторы рекомендуют ограничить назначение эмпирической антибактериальной терапии в лечении синуситов детского возраста, справедливо полагая, что у более 90% детей в этиологии ОРС преобладают респираторные вирусы. Авторы резолюции выступают против частого назначения деконгестантов — их применение необходимо ограничить тремя сутками и то в случае крайней необходимости. Сосудосуживающие капли блокируют работу мукоцилиарного транспорта, что отрицательно сказывается на клиническом течении ОРС в детском возрасте [5].

Твердую позицию по вопросу применения деконгестантов, антигистаминных препаратов и назальных стероидов при лечении ОРС высказали авторы клинических практических рекомендаций по лечению острого бактериального риносинусита в детском возрасте. Рекомендации сформулированы группой экспертов IDSA (Американского общества инфекционных болезней), куда вошли специалисты по педиатрии, отоларингологии, инфекционным болезням и эпидемиологии. Авторы рекомендуют воздерживаться от назначения деконгестантов и антигистаминных препаратов. Назальные стероиды следует применять только у пациентов с респираторными аллергиями и то в сочетании с базовой эмпирической антибактериальной терапией. Орошение полости носа и пазух солевыми растворами, как физиологическими, так и гипертоническими, рекомендуется в качестве вспомогательного метода лечения ОРС [4].

Цель исследования: изучение эффективности применения ирригационной терапии в комплексном лечении острых риносинуситов у детей.

Материал и методы исследования

В работе представлены сведения о результатах лечения ОРС у 63 детей в возрасте 5–12 лет. Изучали эффективность различных терапевтических схем, которые включали элементы ИОТ, антибиотики, деконгестанты и секретомуколитики. Все пациенты были разделены на группы: в первую группу (основную) вошли 30 пациентов, получавших традиционный курс лечения ОРС: топические деконгестанты (оксиметазолин), секретомуколитики (фенспирид, ацетил-цистеин), курс антибактериальной терапии (амоксциллин, цефподоксим, цефиксим), ежедневное промывание полости носа изотоническим раствором морской воды «Аква Марис спрей назальный» (50 мл). По показаниям дети получали симптоматическую терапию (анальгетики и жаропонижающие препараты). Во вторую группу (контрольную) вошли 33 ребенка, которые получали базовый курс антибактериальной терапии в сочетании с комплексом ИОТ: ежедневное орошение и вакуум-терапия полости носа гипертоническими солевыми растворами в сочетании с промыванием изотоническим солевым раствором «Аква Марис спрей назальный» (50 мл). По показаниям дети получали симптоматическую терапию.

При учете объективных и субъективных признаков тяжести заболевания использовали балльную систему (табл. 1).

Результаты исследования и их обсуждение

Средний оценочный балл субъективных признаков ОРС в обеих группах составил $2,75 \pm 0,5$. Ни по одному из субъективных признаков не выявлено статистически значимых различий (табл. 2). Симптомы заложенности носа и гнойных выделений отмечались на протяжении всего периода лечения и исчезли к концу 5–6 суток, при этом средний оценочный балл находился в пределах $4,0 \pm 0,5$ и $4,25 \pm 0,5$ ($p > 0,05$). На фоне проводимого лечения симптомы интоксикации и гипертермии в обеих группах исчезли к концу вторых суток, средний балл по группам составил $1,75 \pm 0,5$ в основной и $2,0 \pm 0,5$ в контрольной ($p > 0,05$).

При оценке объективных признаков ОРС в группах средний оценочный балл составил $3,93 \pm 0,5$. Ни по одному из признаков не выявлено статистически значимых различий (табл. 3). В обеих группах объективные симптомы

Таблица 1
Система определения тяжести заболевания (баллы)

Количество баллов	Признак
0	отсутствие симптомов болезни за весь период наблюдения
1	легкие проявления симптомов <1 суток
2	умеренно выраженные симптомы <2 суток
3	умеренно выраженные симптомы в течение 2–3 суток
4	выраженные симптомы >3 суток
5	выраженные симптомы >5 суток

Таблица 2
Балльная оценка субъективных признаков ОРС

Признак	Группа	
	Основная (n=30)	Контрольная (n=33)
Затруднение носового дыхания	$4,0 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,5$
Озноб и гипертермия	$2,0 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,5$
Симптомы интоксикации	$1,5 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,5$
Выделения из носа	$4,0 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,5$
Нарушение обоняния	$3,0 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,5$
Головная боль	$2,0 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,5$

Таблица 3
Балльная оценка объективных признаков ОРС в группах

Признак	Основная (n=30)	Контрольная (n=33)
Гиперемия слизистой оболочки носа	4,5±0,5	4,5±0,5
Отек носовых раковин	4,0±0,5	4,5±0,5
Постназальное стекание	4,0±0,5	4,0±0,5
Гнойное отделяемое в полости носа	4,0±0,5	4,5±0,5

отмечались на протяжении всего периода лечения и исчезали, с незначительной разницей во времени, к концу 6–8 суток. Средний оценочный балл в группах находился в пределах 4,12±0,5 и 4,37±0,5 ($p>0,05$).

Выводы

Приведенные в работе сведения позволяют нам высказать общее мнение об эффективности использованных методов ИОТ при лечении острых риносинуситов в детском возрасте. Ежедневное использование солевого спрея хорошо сочетается с вакуум-терапией околоносовых пазух гипертоническими растворами морской воды. Сочетание базовой эмпирической антибактериальной терапии с комплексом методов ИОТ позволяет избежать нежелательного эффекта полипрагмазии, а также сократить кратность приема топических деконгестантов и секретолитиков при лечении ОРС детского возраста.

Представленная компанией «Ядран» (Хорватия) линейка препаратов «Аква Марис» полностью удовлетворяет требованиям проведения ИОТ в детском возрасте. Основным компонентом продуктовой линейки «Аква Марис» для лечения заболеваний уха, горла и носа является натуральная морская вода, добытая из заповедной зоны Адриатического моря. По мнению экспертов фонда ЮНЕСКО, Адриатическое море является самым чистым морем нашей планеты. В воде Адриатики содержится более 80 незаменимых для человека микроэлементов, большинство из которых оказывают терапевтическое действие на слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух. Во всем мире отмечается повышенный интерес пациентов к препаратам природного происхождения. Фармацевтическая компания «Ядран» сегодня занимает третье место в мире по объему продаж солевых растворов. Все родители наших пациентов отметили, что конструкция баллончика солевого спрея «Аква Марис» 50 мл достаточно удобна для применения, позволяет легко дозировать силу и направление струи, что позволяет эффективно промывать большую поверхность слизистой оболочки носа, не создавая при этом неприятных ощущений. Объем флакона 50 мл (250 доз) вполне достаточен для проведения длительной поддерживающей ирригационной терапии. Полученные результаты позволяют рекомендовать «Аква Марис спрей назальный» для включения в базисную схему эмпирической терапии острых риносинуситов у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомилский М. Р. Применение элиминационного препарата Аква Марис (Ядран, Хорватия) в комплексном лечении аллергического ринита у детей / М. Р. Богомилский, Т. И. Гаращенко, Л. А. Бабакина // Клин. иммунол. Аллергол. Инфектол. — 2009. — № 3 (22). — С. 52–56.
2. Богомилский М. Р. Сезонная ирригационная терапия как метод профилактики респираторных заболеваний в условиях мегаполиса у детей школьного возраста с патологией ЛОР-органов / М. Р. Богомилский, Т. И. Гаращенко // Рос. оториноларингол. — 2007. — № 5. — С. 47–9.
3. Карпова Е. П. Ирригационная терапия аллергического ринита у детей / Е. П. Карпова, М. В. Соколова // Вестн. оториноларингол. — 2007. — № 5. — С. 23–4.
4. Клинические практические рекомендации Американского общества инфекционных болезней 2012 года по диагностике и лечению острого бактериального риносинусита у детей и взрослых // Здоров'я України. — 2012. — Т. 18 (2). — С. 50–52.
5. Резолюция участников международного междисциплинарного симпозиума по вопросам терапии и профилактики воспалительных заболеваний носоглотки у детей / Гаращенко Т. И., Безшапочный С. Б., Крючок Т. А. [и др.] // Здоров'я України. — 2012. — Т. 18 (2). — С. 57.
6. Рязанцев С. В. Принципы патогенетической терапии острых синуситов: метод. реком. / С. В. Рязанцев, В. И. Кочеровец. — СПб.: Нац. регистр, 2010.
7. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen / Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. A. [et al.] // *Allergy*. — 2008. — Vol. 63 (Suppl. 86). — P. 8–160.
8. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial / Rabago D., Zgierska A., Mundi M. [et al.] // *J. Family Practice*. — 2002. — Vol. 51 (12). — P. 1049–55.
9. Efficacy of nasal irrigation in the treatment of acute sinusitis in children / Wang Y. H., Yang C. P., Ku M. S. [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2009. — Vol. 73 (12). — P. 1696–701.
10. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps / Fokkens W. J., Lund V. J., Mullol J. [et al.] // *Rhinology*. — 2007. — Vol. 45 (Suppl. 20). — P. 1–139.
11. Friedman M. A randomized, prospective, double-blind study on the efficacy of Dead Sea salt nasal irrigations / M. Friedman, R. Vidyasagar, N. Joseph // *Laryngoscope*. — 2006. — Vol. 116 (6). — P. 878–82.
12. Mattos J. L. Trends in common rhinologic illnesses-analysis of US healthcare surveys 1995–2007 / Mattos J. L., Woodard C. R., Payne S. C. // *Int. Forum Allergy Rhinol.* — 2011. — Vol. 1 (1). — P. 3–12.
13. Nasal douching in acute rhinosinusitis / Hildenbrand T., Weber R., Heubach C., Mosges R. // *Laryngorhinootologie*. — 2011. — Vol. 90 (6). — P. 346–351.
14. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis / Harvey R., Hannan S. A., Badia L., Scadding G. // *Otolaryngology — Head and Neck Surgery*. — 2007. — Vol. 137 (4). — P. 534–2.
15. Safety and efficacy of once-daily nasal irrigation for the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis / Wei J. L., Sykes K. J., Johnson P. [et al.] // *Laryngoscope*. — 2011. — Vol. 121 (9). — P. 1989–2000.
16. Shaikh N. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children / N. Shaikh, E. R. Wald // *Cochran Database System Rev.* — 2011. — Vol. 8 (12). — CD007909.
17. Talbot A. R. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution / A. R. Talbot, T. M. Herr, D. S. Parsons // *Laryngoscope*. — 1997. — Vol. 107 (4). — P. 500–3.
18. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis / Shoseyov D., Bibi H., Shai P. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 101 (5). — P. 602–5.

РОЛЬ ТА МІСЦЕ ІРИГАЦІЙНО-ОСМОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ РИНОСИНУСІТІВ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

Д.М. Кокоркін

Запорізька академія післядипломної освіти, Україна

Мета: вивчення ефективності застосування іригаційно-осмотичної терапії (ІОТ) у комплексному лікуванні гострих риносинуситів (ГРС) у дітей.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилися 63 дитини віком 5–12 років. 30 пацієнтів основної групи отримували традиційне лікування ГРС у поєднанні з промиванням порожнини носа ізотонічним розчином морської води «Аква Маріс спреї назальний» (50 мл). 33 дитини контрольної групи отримували базовий курс антибактеріальної терапії та комплекс ІОТ: щоденне зрошування і вакуум-терапія порожнини носа гіпертонічними сольовими розчинами у поєднанні з промиванням ізотонічним сольовим розчином «Аква Маріс спреї назальний». За показаннями усі діти отримували симптоматичну терапію (анальгетики і жарознижувальні препарати).

Результати. Щоденне використання сольового спрею добре поєднувалося з вакуум-терапією навколоносових пазух гіпертонічними розчинами морської води. Поєднання базової емпіричної антибактеріальної терапії з комплексом методів ІОТ дозволило скоротити частоту прийому топічних деконгестантів і секретомолітиків, тобто уникнути ефекту поліпрагмазії.

Висновки. Результати дослідження дозволяють рекомендувати «Аква Маріс спреї назальний» для включення у базисну схему емпіричної терапії ГРС у дітей.

Ключові слова: гострий риносинусит, іригаційно-осмотична терапія, ізотонічний сольовий розчин, гіпертонічний сольовий розчин.

THE ROLE AND PLACE OF IRRIGATION OSMOTIC THERAPY IN THE TREATMENT OF ACUTE RHINOSINUSITIS IN CHILDREN

D.M. Kokorkin

Zaporizhzhia Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Objective: To study the effectiveness of use of irrigation and osmotic therapy (IOT) in the complex treatment of acute rhinosinusitis (ARS) in children.

Patients and methods. A total of 63 children in the age 5–12 years were under observation. The main group (30 children) had received conventional treatment of ARS in combination with nasal lavage by «Aqua Maris nasal spray» isotonic saline sea water (50 ml). The control group (33 children) had received a basic course of antibiotic therapy and IOT complex: daily irrigation and vacuum therapy of the nasal cavity by hypertonic saline in combination with the washing by «Aqua Maris nasal spray» isotonic saline. According to the testimony, all children had received symptomatic treatment (analgesics and antipyretics).

Results. Daily use of salt spray well combined with vacuum therapy of sinus by hypertonic solutions of sea water. The combination of the basic empirical antibiotic therapy with complex methods of IOT allows reducing the multiplicity of receiving of topical decongestants and secretomucolytic, by other words avoid the effects of polypharmacy.

Conclusions. The study results allow recommending «Aqua Maris nasal spray» for inclusion to the basic scheme of empirical therapy of ARS in children.

Key words: acute rhinosinusitis, irrigation and osmotic therapy, isotonic saline, hypertonic saline.

Сведения об авторах:

Кокоркин Дмитрий Николаевич — к.м.н., ассистент каф. отоларингологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, Ореховское шоссе, 10; тел. (061) 769-81-81; e-mail: kokorkin@ukr.net

Статья поступила в редакцию 13.12.2013 г.

Ю.В. Марушко, М.Г. Грачова

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЦЕФОДОКС У ЛІКУВАННІ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ

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

Резюме. У роботі узагальнено досвід застосування цефподоксиму проксетилу у комплексній терапії позалікарняної пневмонії у дітей різних вікових груп. Наведено дані літератури та особистих досліджень клінічної ефективності і безпеки препарату Цефодокс, зокрема у схемі ступінчастої антибіотикотерапії.

Ключові слова: пневмонія, діти, антибіотики, ступінчаста антибіотикотерапія, цефодокс.

Захворювання органів дихання є актуальним питанням сучасної педіатрії. Поширеним захворюванням респіраторного тракту залишаються пневмонії (О.П. Волосовець та співавт., 2009; И.И. Закиров, А.И. Сафина, 2012). В Україні щорічно на позагоспітальну пневмонію хворіє близько 200 тисяч осіб (А.И. Дядук). При госпіталізації дітей із гострими бронхолегеневими захворюваннями частка хворих на пневмонію віком до одного року становить 25–30%, від 1 до 5 років – 50%, у старших – до 10–20% (В.П. Костроміна, В.О. Стриж, 2010). В країнах Європи показники захворюваності на пневмонію коливаються в межах 34–40 випадків на 1000 дитячого населення.

За даними ВООЗ, пневмонія залишається головною причиною дитячої смертності у світі. Щорічно вона забирає життя приблизно 1,4 млн дітей та є причиною 18% усіх випадків дитячих смертей до п'ятирічного віку. Летальність від пневмонії в різних регіонах України становить від 1,5 до 6 на 10 000 дітей, що відбивається на структурі смертності дітей першого року життя, у якій захворювання органів дихання становлять 3–5% (Н.Л. Аряев, 2005; G. Ciesla, S. Leader et al. 2004). Слід зазначити, що цей показник у дитячій популяції значно вищий, ніж у дорослих.

Терапія захворювання проводиться згідно з Протоколом лікування дітей з пневмонією, затвердженим наказом МОЗ України від 13.01.2005 № 18. Ключовим моментом терапевтичних заходів при пневмонії є невідкладне призначення етіотропного лікування (антибіотикотерапії).

Ефективність етіотропної терапії у дітей з пневмоніями значною мірою залежить від ідентифікації інфекційного чинника та його чутливості до антимікробного препарату, проте на практиці первинне антибактеріальне лікування призначається емпірично. Раціональна емпірична антибактеріальна терапія пневмоній повинна передбачати вибір препарату, активного проти усіх імовірних у даній клінічній ситуації збудників (Ю.Б. Белосусов, 1998; Г.А. Самсыгина, 2001; О.В. Волосовець, С.П. Кривоустов, 2009). Тому вивчення антибіотиків широкого спектра дії, динамічне спостереження за їх ефективністю у лікуванні різних нозологічних форм залишається актуальним.

В Україні переважна більшість мікроорганізмів, що є збудниками позалікарняних пневмоній у дітей, зберігають високу чутливість до цефалоспоринів. Це обґрунтовує їх застосування та робить препаратами вибору у лікуванні даних захворювань (В.Г. Майданник, 2002; И.Б. Орлюк, 2002; Н.Л. Аряев, 2005; А.П. Волосовець, С.П. Кривоустов, 2007; Е.И. Юлиш, Ю.А. Сорока та співавт., 2007).

Цефалоспоринові антибіотики на сьогодні є найбільш широко застосовуваними антимікробними препаратами у клінічній практиці, що пояснюється їх характеристиками:

- бактерицидна дія;
- гарні фармакокінетичні показники;
- стійкість до β-лактамаз стафілококів у препаратів I і II покоління і грамнегативних бактерій у препаратів III і IV покоління;
- гарна переносимість, низька токсичність і невелика частота побічних ефектів;
- простота і зручність дозування;
- можливість поєднання з іншими антибактеріальними засобами (М.А. Александрова, Л.И. Дворецкий, 2006).

За спектром антимікробної активності цефалоспоринової підрозділяють на кілька поколінь (табл.).

Пероальні лікарські форми антибіотика зручні у використанні і не викликають психологічних травм при їх введенні у дітей, на відміну від препаратів, що вводяться внутрішньом'язово чи внутрішньовенно. Зокрема О.П. Волосовець і С.П. Кривоустов (2003) зазначають, що з появою нових пероральних форм стало можливим частіше призначення антибіотиків всередину при запальних захворюваннях респіраторного тракту.

Серед пероральних цефалоспоринів III покоління високоефективним є цефподоксиму проксетил (Цефодокс), що володіє антибактеріальною активністю проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, високою стабільністю до дії β-лактамаз. Цефодокс високоактивний по відношенню до *St. aureus*, *St. saprophyticus*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Str. spp.* (групи C, F, G), *H. influenzae* (включаючи штами, що продукують β-лактамазу) і *H. parainfluenzae*, *Kl. pneumoniae* і *Kl. oxytoca*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують β-лактамазу), *Pr. mirabilis*, *Pr. vulgaris*, *E. coli*, *Citrobacter diversus*, *Providencia rettgeri*

Таблиця

Антимікробний спектр цефалоспоринів (С.В. Яковлев, 1999, 2001)

Покоління цефалоспоринів	Активність щодо		Стійкість до бета-лактамаз	
	грампозитивних бактерій	грамнегативних бактерій	стафілококів	грамнегативних бактерій
I	+++	+/-	++	-
II	++	+	++	+/-
III	+	+++	+	+
IV	++	+++	++	++

та ін. Концентрація цефподоксиму у легеневій тканині через 6–8 годин у багато разів вища МПК 90 для наступних респіраторних збудників: *M. catarrhalis* — в 2 рази, *H. influenzae* і *S. pneumoniae* — у 20 разів, *S. pyogenes* — приблизно у 70 разів (R.M. Fallon, J.L. Kuti, 2008).

На сьогодні накопичений великий досвід успішного використання цефподоксиму проксетилу для перорального застосування (Цефодокс). Так, у проспективному багатоцентровому відкритому дослідженні ефективності та переносимості препарату Цефодокс («Цеф-Просто») у дітей з неважкою позагоспітальною пневмонією, проведеному у 2009–2010 рр. в Україні на базі 8 клінічних центрів (Київ, Харків, Донецьк, Дніпропетровськ, Полтава, Запоріжжя, Львів, Сімферополь), у якому взяли участь 225 пацієнтів віком від 5 місяців до 18 років, відмічено високу ефективність (98,2%) та високий профіль безпеки препарату у терапії негоспітальних пневмоній у дітей (А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов, О.Л. Дзюба, Н.Н. Мягкая, А.И. Молочек, П.М. Попивчак, 2009; А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов та співавт., 2009). Усі діти отримували антибіотик Цефодокс перорально в дозі 10 мг/кг на 2 прийоми, максимальна доза 400 мг/добу. Ефективність лікування Цефодоксом у даному дослідженні оцінена як «добре» — у 27,3%, «дуже добре» — у 72,7% дітей. Випадків «задовільних» і «незадовільних» оцінок не було. Препарат добре переносився дітьми, алергічних реакцій та побічної дії препарату не виявлено.

Нами (Ю.В. Марушко, Г.Г. Шеф та співавт., 2013) був узагальнений власний досвід застосування препарату Цефодокс у комплексній терапії позалікарняної пневмонії у дітей різних вікових груп. Під спостереженням знаходилися 47 дітей з неважкими позалікарняними пневмоніями: молодша група — 15 дітей віком від одного року до 3 років і старша група — 32 дітей віком від 3 до 14 років. Цефодокс призначали дітям віком 1–12 років з розрахунку добової дози 10 мг/кг, поділеної на два прийоми, пацієнтам старше 12 років — по 200 мг 2 рази на добу. Пацієнти молодшої групи отримували цефалоспоринопарентерально (цефтріаксон, цефотаксим), потім отримували Цефодокс. Курс антибактеріальної терапії становив від 8 до 10 днів.

За результатами спостереження в обох вікових групах відмічалась позитивна динаміка клінічної симптоматики та гематологічних показників на фоні проведеної комплексної терапії неважких позалікарняних пневмоній з використанням базисного препарату Цефодоксу. Значне покращання загального стану пацієнтів, самопочуття спостерігалось вже на 3–5 день лікування, значно зменшувалась інтоксикація, відмічалась позитивна динаміка в легенях, нормалізація температури тіла. У переважній кількості пацієнтів спостерігалась нормалізація більшості показників до кінця курсу терапії. Після проведеного курсу антибактеріальної терапії у переважній більшості пацієнтів нормалізувались гематологічні показники (лейкоцитоз, збільшення ШОЕ, зсув формули крові вліво). Препарат добре переносився пацієнтами обох груп, побічних реакцій на прийом Цефодоксу не спостерігалось.

Ефективність цефподоксиму проксетилу у лікуванні позалікарняної пневмонії була продемонстрована у дослідженні van Zyl et al. (2002), у якому з 166 пацієнтів досягли повного видужання 92,2% пацієнтів, ерадикації *S. pneumoniae* — у 95,6%, ерадикацію *H. influenzae* типу В — у 97,4% хворих.

А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко (2009) отримали дані щодо ефективності застосування цефподоксиму

проксетилу при лікуванні позалікарняної пневмонії у 17 дітей раннього віку, що часто хворіють. Автори відмітили позитивну клінічну симптоматику у всіх пацієнтів на 2–3-й день терапії, нормалізацію даних фізикальних обстеження легень на 7–12 день, позитивну динаміку лабораторних показників на 8–9 день лікування, повну регресію вогнища інфільтрації у легенях за даними рентгенографії органів грудної клітки до 10–12 дня терапії у 16 з 17 випадків.

У резолюції учасників круглого столу з раціональної антимікробної терапії поширених захворювань дитячого віку (2010) рекомендована схема «ступінчастої терапії» позалікарняної пневмонії у дітей з використанням цефтріаксону внутрішньовенно та наступним переходом на пероральний прийом цефалоспоринопарентерально третього покоління цефподоксиму проксетилу.

А.П. Волосовец та співавт. (2007) вивчалась ефективність та безпека застосування Цефодоксу у схемі ступінчастої терапії у дітей з пневмонією в умовах педіатричного стаціонару. Усі діти були розподілені на дві групи. Діти I групи із середньоважкою пневмонією отримували Цефотаксим внутрішньом'язово протягом всього курсу. Діти II групи з першого дня отримували парентерально Цефотаксим внутрішньом'язово у вікових дозах, а на 4-й день, за умови досягнення позитивної клінічної динаміки, переводились на терапію Цефодоксом перорально в дозі 10 мг/кг в два прийоми, максимальна доза 400 мг/добу. Діти обох груп також отримували дезінтоксикаційну терапію (за показаннями), муколітичну терапію, фізіотерапевтичні процедури.

За даними авторів, аналіз клініко-лабораторних даних у динаміці показав, що ступінчаста терапія з використанням Цефодоксу при середньоважкій пневмонії у дітей була ефективною. Динаміка клінічних проявів практично не відрізнялася від такої у дітей, які отримували парентеральний цефалоспорино III покоління протягом усього курсу лікування. Діти II групи з 4-го дня не отримували ін'єкцій, що значно підвищувало якість їхнього життя та виключало необгрунтовану психологічну травму, що підтверджувалось даними анкет.

Оцінка клініко-лабораторної ефективності цефподоксиму проксетилу (Цефодоксу) у ступінчастій схемі лікування пневмонії була проведена Г.О. Леженко, О.Є. Пашковою (2010 р.). Під спостереженням знаходився 21 пацієнт з позалікарняною пневмонією середнього ступеня важкості віком від 3 до 15 років. У всіх дітей спостерігалась нормалізація клінічного стану до кінця курсу терапії. Температура тіла знижувалась наприкінці 2–3 дня, а нормалізувалась до 7-го дня лікування. Одночасно зникали прояви астеничного синдрому. Нормалізація фізикальних змін у легенях відмічалась в середньому на 8–12 день лікування. Контрольна рентгенограма органів грудної клітки показала значне зменшення інфільтративної тіні на 5–6 день терапії та повне зникнення вогнища пневмонічної інфільтрації легень на 10–12 день терапії. На 5–7-й день терапії Цефодоксом спостерігалась позитивна динаміка гематологічних показників, повна нормалізація гемограми відбувалась на 8–10-й день лікування. У жодному випадку не спостерігалось клінічних ознак порушень мікробіоценозу кишечника, що підтверджувалось мікробіологічними дослідженнями калу. Не відмічалось також алергічних та інших побічних реакцій на прийом препарату.

Нами було проведено дослідження ефективності та безпечності використання препарату цефподоксиму проксетилу в складі ступінчастої антибіотикотерапії

у дітей з позалікарняною пневмонією та супутніми алергічними захворюваннями/обтяженим алергічним анамнезом (Ю.В. Марушко та співавт., 2013). Під спостереженням знаходилася 31 дитина віком від 4 до 8 років. Усім дітям було призначено лікування антибіотиками у вигляді «ступінчастої терапії»: Цефтриаксон по 80 мг/кг/добу за одне введення та за умови відповідності динаміки перебігу пневмонії критеріям «повного ефекту від антибіотикотерапії» (Протокол лікування дітей з пневмонією МОЗ України) з подальшим переходом через 48–72 години на пероральний прийом цефуроксиму проксетилу (Цефодокс) в дозі 10 мг/кг/добу в два прийоми. Загальний курс антибіотикотерапії становив 10 днів. Після курсу терапії більшість скарг та симптомів, таких як лихоманка, інтоксикація, явища дихальної недостатності, локальні зміни при фізикальному обстеженні легень та відхилення у лабораторних показниках, у хворих не виявлялися. У пацієнтів не спостерігалося відхилення в загальному аналізі сечі та у показниках функції печінки й нирок при біохімічному обстеженні, як до, так і після проведення антибіотикотерапії. У жодному випадку не було виявлено побічних явищ лікування антибіотиками або погіршення перебігу супутнього алергічного захворювання.

Важливою умовою при виборі антибіотика в педіатричній практиці є максимально шадна дія на біоценоз слизових оболонок, передусім шлунково-кишкового тракту (Г.А. Самсыгина, 2000). Цефодокс належить до проліків (prodrugs), в організмі (у тонкій кишці) він деестерифікується, перетворюючись в активний метаболіт цефподоксим, і, таким чином, мінімізується ризик розвитку дисбіозу кишківника.

Л.Н. Боярською та співавт. (2009) вивчався вплив Цефодоксу на стан мікробіоти товстого кишечника у дітей, які отримували лікування з приводу ускладнення гострих респіраторних захворювань. Під спостереженням знаходилося 20 дітей віком від 15 місяців до 5 років, що

отримували антибіотикотерапію Цефодоксом протягом 5–10 днів без одночасного прийому еубіотиків. Мікробіоценоз товстого кишечника у 85% обстежуваних дітей до призначення антибактеріального препарату характеризувався зміненним пейзажем просвітної мікрофлори — у 30% дітей виявлено субклінічне порушення мікробіоти першого ступеня, у 55% — другого ступеня. Призначення цефподоксиму проксетилу не викликало гастроінтестинальних порушень у жодної дитини, ні протягом курсу терапії, ні у динамічному спостереженні протягом місяця після одужання. Після закінчення антибіотикотерапії відмічались зміни мікробіоти товстого кишечника в межах першого-другого ступеня дисбіозу лише у 15% обстежених дітей з кількісним зниженням факультативної мікрофлори товстого кишечника і наростанням титру умовно-патогенних ентеробактерій. У 25% дітей спостерігалось зниження виразності дисбіотичних проявів, а у 60% обстежених була відмічена нормалізація мікробіоценозу просвітної мікрофлори товстого кишечника. Отримані дані свідчать про відсутність клінічно значущого негативного впливу Цефодоксу на мікробіоценоз кишечника у дітей з бактеріальними ускладненнями гострих респіраторних захворювань.

Таким чином, застосування орального цефалоспоринона III генерації цефподоксиму проксетилу (Цефодокс) можна вважати одним з перспективних напрямків антимікробної терапії у зв'язку з високою активністю щодо більшості потенційних збудників позалікарняних пневмоній у дітей; виключенням психотравмуючого ефекту завдяки пероральному прийому; сприятливою фармакокінетикою і фармакодинамікою; відсутністю виразних побічних ефектів; можливістю застосування у ступінчастій терапії.

Досвід використання препарату Цефодокс вказує на необхідність широкого його застосування у терапії респіраторної патології, насамперед позалікарняної пневмонії, у педіатричній практиці.

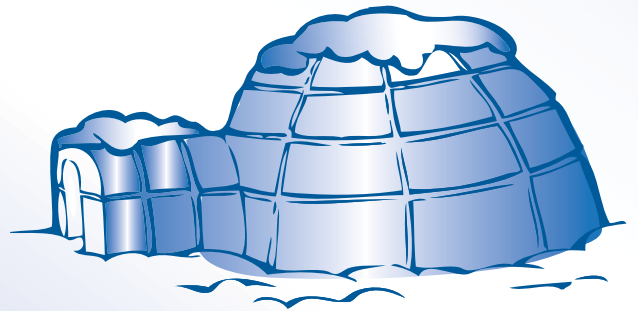
ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров А. Е. Применение цефподоксима проксетилу при лечении внебольничных пневмоний у часто болеющих детей раннего возраста / А. Е. Абатуров, О. Н. Герасименко // Здоровье Украины. — 2009. — № 21. — С. 33.
- Александрова М. А. Роль цефалоспоринов в лечении внебольничной пневмонии / М. А. Александрова, Л. И. Дворецкий // РМЖ. — 2006. — № 22. — №1540.
- Белоусов Ю. Б. Антимикробная терапия / Ю. Б. Белоусов // РМЖ. — 1998. — Т. 2, № 12. — № 231.
- Боярская Н. Л. Микробиологическая безопасность Цефодокса (цефподоксима проксетилу) для кишечной нормофлоры при лечении детей с острыми респираторными заболеваниями / Н. Л. Боярская, Ю. В. Котлова // Здоров'я України. — 2009. — Тематичний номер. — С. 44–45.
- Волосовец А. П. Пероральный цефалоспориновый антибиотик цефодокс (цефподоксима проксетил) в практике современной педиатрии : метод. реком. / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов. — К., 2007. — 26 с.
- Волосовец А. П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов. — Х. : Прапор, 2007. — 184 с.
- Волосовец А. П. Эволюция, проблемы и современные стандарты антимикробной терапии у детей / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов // Мистецтво лікування. — 2003. — № 5 (5). — С. 19–23.
- Детская пульмонология / под ред. Н. Л. Аряева. — К. : Здоров'я, 2005. — 608 с.
- Досвід застосування препарату Цефодоксу в комплексній терапії позалікарняної пневмонії у дітей різних вікових груп / Марушко Ю. В., Шеф Г. Г., Мовчан О. С., Зелена Н. А. // Здоровье ребенка. — 2013. — № 1 (44). — С. 61–64.
- Закиров И. И. Критерии диагностики и лечения внебольничной пневмонии у детей / И. И. Закиров, А. И. Сафина // Практич. педиатрия. — 2012. — № 7 (62). — С. 32–37.
- Костроміна В. П. Пневмонія у дітей: принципи стартового контролюваного лікування / В. П. Костроміна, В. О. Стриж // Дитячий лікар. — 2010. — № 2. — С. 5–11.
- Леженко Г. О. Досвід застосування Цефодоксу в лікуванні поза лікарняних пневмоній та рецидивуючих бронхітів у дітей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова // Совр. педиатрия. — 2010. — № 2 (30). — С. 45–46.
- Майданник В. Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острой пневмонии у детей / В. Г. Майданник. — К. : Знання України, 2002. — 108 с.
- Марушко Ю. В. Эффективность та безпечність застосування цефподоксиму проксетилу в складі ступінчастої антибіотикотерапії позалікарняної пневмонії у дітей із обтяженим алергічним анамнезом та супутньою алергічною патологією / Ю. В. Марушко, Г. Г. Шеф, О. С. Мовчан // Совр. педиатрия. — 2013. — № 5. — С. 110–115.
- Марушко Ю. В. Перспективи застосування пероральних цефалоспоринов у педіатричній практиці, терапії захворювань органів дихання / Ю. В. Марушко, Т. В. Гицак // Совр. педиатрия. — 2011. — № 5 (39). — С. 108–116.

Cefpodoxime Proxetil

Цефодокс

Дружній,
завдяки технології Prodrug*



* Проліки

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг. Лікарська форма: порошок для оральної суспензії, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: протимікробні засоби для системного застосування, інші β-лактамі 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); неускладнені гонококовий уретрит. Протипоказання: підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспорины, пеніциліни, дітячий вік до 5 місяців (суспензія) або до 12 років (таблетки); суспензія: складова непереносимість галактози, дефіцитом лактази або синдром мальабсорбції глюкози/галактози. Спосіб застосування та дози: слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Дітям віком від 5 місяців до 12 років призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у два прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: інфекції ЛОР-органів: синусит – 200 мг двічі на добу; інші інфекції (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції сечовивідних шляхів: верхніх (гострий пієлонефрит) – 200 мг двічі на добу; нижніх (цистит) – 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) – 200 мг двічі на добу; неускладнені гонококовий уретрит – 200 мг одноразово. Побічні реакції: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, нечутливими до цефподоксиму, еозинофілія, гіперчутливість, анафілактичні реакції, зневоднення, подрага, периферійний набряк, збільшення маси тіла, міалгія, вертиго, астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит, діарея, відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті псевдомембранозний коліт, холестатичне ураження печінки, висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибовий дерматит, злушчування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протейіурія, вагінальний кандидоз, застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах, дискомфорт, втомиюваність, 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, білірубіну, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна реакція Кумбса: дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія, дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія; нечасто – цефалгія, біль у животі, нудота.

Р.н.: №UA/4152/01/01, №UA/4152/02/01, №UA/4152/01/02, №UA/4152/02/02

 **МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення 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.

16. Опыт применения перорального цефалоспоринона «Цефодокс» у детей с пневмониями / Волосовец А. П., Кривопустов С. П., Дзюба О. Л. [и др.] // Совр. педиатрия. — 2009. — № 6 (28). — С. 48—50.
17. Опыт применения цефподоксима у больных с внегоспитальными пневмониями (Результаты проспективного открытого исследования «ЦЕНТР») / Дядык А. И., Багрий А. Э., Суворцева Н. Л. [и др.] // Ліки України. — 2009. — № 8 (134). — С. 73—75.
18. Орлюк И. Б. Антибиотикотерапия в педиатрии / И. Б. Орлюк // Medicus Amicus. — 2002. — № 4. — С. 10—11.
19. Протокол лікування дітей з пневмонією : наказ МОЗ України від 13.01.2005 №18 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
20. Резолюция участников круглого стола по рациональной антимикробной терапии распространенных заболеваний детского возраста (г. Киев, 24 февраля 2010 г.) // Дитячий лікар. — 2010. — № 2. — С. 13—15.
21. Самсыгина Г. А. Антибиотики в лечении острых бронхитов у детей / Г. А. Самсыгина // Лечащий врач. — 2001. — № 1. — С. 21—26.
22. Самсыгина Г. А. Цефалоспорины в педиатрии / Г. А. Самсыгина // В мире лекарств. — 2000. — № 1.
23. Цефодокс (цефподоксима проксетил): трехлетний анализ клинического использования в педиатрии / Волосовец А. П., Кривопустов С. П., Дзюба О. Л. [и др.] // Совр. педиатрия. — 2009. — № 4. — С. 34—38.
24. Юлиш Е. И. Подходы к рациональной антибактериальной терапии осложненных форм острых респираторных вирусных инфекций у детей / Е. И. Юлиш, Ю. А. Сорока, Т. А. Фоменко // Здоровье ребенка. — 2007. — № 5 (8). — С. 38—44.
25. Яковлев С. В. Тактика эмпирической антибактериальной терапии вне больничной пневмонии у амбулаторных больных / С. В. Яковлев, М. П. Суворова // Антибиотики и химиотерапия. — 1997. — № 10 (42). — С. 23—28.
26. Ciesla G. Antibiotic prescribing rates in the US ambulatory care setting for patients diagnosed with influenza, 1997—2001 / G. Ciesla, S. Leader, J. Stoddard // Respir. Med. — 2004. — Vol. 306, № 306—5699. — P. 1093—1101.
27. Fallon R. M. Pharmacodynamic target attainment of oral beta_lactams for the empiric treatment of acute otitis media in children / R. M. Fallon, J. L. Kuti, G. V. Doern // Paediatr Drugs. — 2008. — Vol. 10 (5). — P. 329—354.
28. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>
29. van Zyl L. Cefditoren pivoxil versus cefpodoxime proxetil for community acquired pneumonia: results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study / L. van Zyl, J. G. le Roux, J. A. LaFata // Clinical Therapy. — 2002. — Vol. 24 (11). — P. 1840—1853.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЦЕФОДОКС В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ

Ю.В. Марушко, М.Г. Грачева

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

Резюме. В работе обобщен опыт применения цефподоксима проксетила в комплексной терапии внебольничной пневмонии у детей разных возрастных групп. Приведены данные литературы и собственных исследований клинической эффективности и безопасности препарата Цефодокс, в частности в схеме ступенчатой антибиотикотерапии.

Ключевые слова: пневмония, дети, антибиотики, ступенчатая антибиотикотерапия, цефодокс.

EXPERIENCE OF THE USE OF CEFODOX IN THE TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

Yu.V. Marushko, M.G. Gracheva

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

Summary. In the work the experience of the use of Cefpodoxime proxetil in the complex treatment of community-acquired pneumonia in children of different age groups is summarized. The literature data and data of own researches of clinical efficacy and safety of Cefodox, especially in the circuit speed antibiotic are given.

Key words: pneumonia, children, antibiotics, step antibiotic therapy, Cefodox.

Сведения об авторах:

Марушко Юрий Владимирович — д-р мед. н., проф. каф. педиатрии №3 Национального медицинского университета

им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. 483-91-96

Грачева Марина Геннадиевна — каф. педиатрии №3 Национального медицинского университета

им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. 483-91-96

Статья поступила в редакцию 12.12.2013 г.

Цефіікс

Вчасно в потрібному місці



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

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

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФІКС

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

Р.л.: №UA/4151/01/01, №UA/4151/02/01.



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

СУЧАСНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ, ЩО ЧАСТО ХВОРІЮТЬ НА ГОСТРИ РЕСПІРАТОРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ (огляд літератури)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

Резюме: Проведено аналіз літератури з актуальних питань пневмонії у дітей, що часто хворіють (проблеми діагностики і лікування, профілактики і прогнозування перебігу), а також шляхів їх вирішення.

Ключові слова: пневмонія, часто хворіючі на ГРЗ діти, патогенез, діагностика.

Хвороби органів дихання займають провідне місце серед патології дітей різного віку. Одним з частих захворювань у цій групі є пневмонія, якій належить 3–5% у структурі дитячої смертності [11]. Згідно із сучасними визначеннями, пневмонія — це гостре неспецифічне запалення легеневої тканини, переважно бактерійної етіології, яке супроводжується токсикозом, дихальною недостатністю, водно-електролітними та іншими метаболічними порушеннями з розвитком патологічних змін у всіх органах і системах організму [17]. Останніми роками рівень захворюваності на пневмонію не знижується, а навпаки, має тенденцію до росту [5]. За даними МОЗ України, щороку на пневмонію хворіє біля 80 000 дітей. Більше половини випадків захворювання припадає на дітей віком до 6 років. Серед госпіталізованих з приводу пневмонії діти першого року життя становлять 29%, від одного до п'яти років — 50%, старше п'яти років — 20% [3]. Показник летальності від пневмонії серед дитячого населення України в середньому дорівнює 13,1 на 10 000.

Актуальною залишається проблема пневмоній у групі дітей, що часто хворіють на ГРЗ (ДЧХ). Дана група дітей заслуговує особливої уваги, оскільки часті ГРЗ призводять до імуносупресії та формування хронічної патології не тільки дихальної, але й інших систем організму. Недостатнє вивчення взаємозв'язку імунологічного статусу з мікроелементним складом крові, стану системи антиоксидантного захисту при пневмонії у ДЧХ не завжди дозволяє оптимізувати її лікування, підвищити ефективність імунотерапії та прогнозування перебігу.

Залежно від віку, епідеміологічних і соціальних умов на дану групу дітей припадає до 68–75% усіх випадків ГРЗ. При цьому діти дошкільного віку становлять 40%, молодшого шкільного віку — 15%. Часті ГРЗ є причиною зниження адаптації основних функціональних систем, а тому нерідко (від 10% до 30% випадків) ускладнюються пневмоніями [8].

З одного боку, часті ГРЗ допомагають формуванню імунітету дитини, з іншого, як показує практика, вони індукують тимчасову імуносупресію, що призводить до формування замкнутого кола «інфекція-імунодепресія-інфекція» [25]. Тому часті ГРЗ сприяють формуванню захворювань носо-, ротоглотки, бронхів та легень, зокрема пневмонії.

На сьогодні недостатньо вивчені основні ланки патогенезу пневмоній у групі ДЧХ.

Недостатність механізмів відновлення резистентності організму, схильність до трансформації компенсаторно-адаптаційних реакцій у патологічні сприяють розвитку

ускладнень у ДЧХ, зокрема пневмоній [5]. Важкість пневмоній у цій групі пов'язана з порушеннями гуморального, клітинного імунітету, а також антиоксидантного захисту, діагностика яких недостатньо використовується в клініці, з метою відповідної корекції у лікуванні [28]. Методи діагностики цих порушень є безпечними для хворого, високоспецифічними та високоінформативними.

У даній групі дітей виявляють: підвищення вмісту інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8), зниження клітинної цитотоксичності, дисімуноглобулінемію, підвищення рівня клітин, які експресують рецептори, що індукують апоптоз. При цьому індукована продукція прозапальних цитокінів недостатня для адекватної відповіді, що свідчить про зниження резервних можливостей імунної системи і є результатом тривалого та масивного антигенного навантаження на організм дитини. А недостатність резервних можливостей інтерферогенезу, особливо синтезу гамма-інтерферону (γ -ІФН), який здійснює протівірусний захист, сприяє збереженню запальної реакції в організмі. Такий стан імунної системи є фактором розвитку бактерійних ускладнень, зокрема пневмоній [27].

У літературі не знайдено даних про роль та значення β 2-мікроглобуліну (β 2-МГ) при пневмонії у ДЧХ. Це легка частина молекули І класу головного комплексу глікопротеїнів (ГКГ), яка бере участь в організації контролю імунітету за антигенним гомеостазом організму, в основі якого лежить феномен «розпізнавання свого», що здійснюється за допомогою універсального механізму асоціації ідентифікованого антигену з молекулами ГКГ. Як відомо, продукти І класу є трансмембранними глікопротеїдами й експресуються практично на всіх клітинах, які містять ядро (лімфоцити, епітеліоцити, гепатоцити), що відображають активність імунопатологічних процесів. Таким чином, до процесу імунної відповіді обов'язково залучаються продукти І класу ГКГ. У клінічних дослідженнях представлені результати кількісного визначення β 2-МГ у сироватці крові хворих з гострими захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Показано, що при інфекційному мононуклеозі і ГРВІ рівень β 2-МГ у сироватці крові є вищим, ніж у пацієнтів з лакунарною ангіною, що дозволяє використовувати даний показник в якості диференційно-діагностичного тесту. Наведені дані обґрунтували вибір використання β 2-МГ у сироватці крові в якості критерію контролю за ефективністю лікування дітей та оцінки виразності імуносупресії [15].

Важливою особливістю імунітету таких дітей є стан лімфоепітеліальної глоткової системи (ЛЕГС). Слід зазначити, що анатомічні особливості будови дихальних шляхів

сприяють інвазії патогенних агентів різної етіології. Період раннього дитинства характеризується інтенсивним розвитком ЛЕГС. Епітеліоцити слизової оболонки носоглотки і мигдаликів разом з мігруючими із загального кровотоку лімфоцитами утворюють лімфоепітеліальний симбіоз. Порушення цілісності епітелію під впливом інфекції, особливо повторної, призводить до збільшення антигенного навантаження на ЛЕГС, тривалій персистенції збудників, що сприяє розвитку хронічної інтоксикації. Це супроводжується порушенням місцевого захисту та проникненням патогенних агентів у нижні відділи дихальної системи [25].

Важливе значення у патогенезі пневмоній, особливо у групі ДЧХ, відіграє вільнорадикальне окислення. Відомо, що активні форми кисню (АФК), пероксид водню, гіпохлорид, кисневі радикали – супероксид і гідроксил беруть участь у багатьох життєво важливих процесах в організмі, підтриманні гомеостазу, окисленні і детоксикації екзо- та ендогенних сполук [6]. Захист від пошкоджуючої дії АФК забезпечують антиоксидантні ферменти: супероксиддисмутаза, каталаза, ферменти редокс-системи глутатіону. У нормі в системі окисланти-антиоксиданти зберігається рівновага. Її порушення призводить до надлишкової продукції АФК і недостатності антиоксидантного захисту [14]. Система глутатіону є однією із активних складових антиоксидантної системи захисту організму, яка відіграє велику роль у блокуванні патологічного процесу, і тільки при її недостатності або виснаженні виникають серйозні ураження. До складу редокс-системи глутатіону входять відновлений глутатіон (ВГ) та ферменти, які забезпечують регенерацію ВГ з окисленої форми глутатіону (ОГ), а саме глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР), глутатіонтрансфераза (ГТ). Глутатіон підтримує функціональну активність біологічних мембран, бере участь у механізмах передачі нервових імпульсів, синтезі білка й ДНК, модульованні конформаційного стану білкових молекул, регуляції активності ферментів, механізмах транспорту амінокислот, синтезі простагландинів. Знижений рівень глутатіону може свідчити про недостатність компенсаторних механізмів антиоксидантної системи, зниження швидкості репаративних процесів [34]. За даними досліджень активності ферментів редокс-системи глутатіону, у хворих на ускладнену пневмонію дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини виявили вищий рівень активності ГП та зниження активності ГР порівняно з дітьми без проявів сполучнотканниної дисплазії, що підтверджує напруженість про- і антиоксидантної систем у цих хворих [32]. У літературі даних про дослідження активності ферментів редокс-системи глутатіону у групі ДЧХ не знайдено.

Виникнення патологічного запального процесу при пневмонії ДЧХ супроводжується не тільки виразними змінами в імунній системі та системі антиоксидантного захисту, але й порушеннями обміну мікроелементів. Останнім часом інтенсивно проводяться дослідження з вивчення взаємозв'язку імунної системи та обміну мікроелементів. Виявлена залежність показників імунної системи та порушень мікроелементного складу крові у дітей при гострому обструктивному бронхіті та негоспітальній пневмонії, що проявляються достовірним підвищенням концентрації міді та зниженням вмісту заліза, магнію та цинку в крові [29]. Достатнє поступлення мікро- і макроелементів є обов'язковою умовою для нормального розвитку і функціонування імунної системи, що дозволяє зберегти резистентність до інфекційних агентів, а також елімінувати збудника з організму, особливо у ДЧХ [1]. Доведено, що мікроелементи впливають на всі

ланки природженого та набутого імунітету. Вони входять до складу різних ферментів, які впливають на процеси проліферації та диференціації клітин імунної системи (залізо, цинк). Тому їх ще прийнято називати імунними мікроелементами [19].

Залізо бере активну участь в окисно-відновних та імунобіологічних реакціях, необхідних для процесів росту і кровотворення. Зниження рівня заліза призводить до пригнічення як хелперної, так і супресорної ланок імунітету. Іони заліза регулюють функціональну активність Т-лімфоцитів, а дефіцит його в організмі супроводжується зниженням активності нейтрофілів, природних кілерів [29]. Серед незамінних мікроелементів цинк є найбільш значущим для функціонування імунної системи та метаболізму нуклеїнових кислот. Він регулює процеси росту і диференціації клітин, є активатором функції Т-лімфоцитів, продукції ними цитокінів [10,29]. Дефіцит цинку призводить до порушення функціонування як неспецифічних, так і специфічних механізмів захисту макроорганізму, пригнічення Th1-імунної відповіді за рахунок зниження продукції, γ -ІФН, ІЛ-2. Також цинк підтримує баланс між клітинним та гуморальним імунітетом [1]. Мідь впливає на ріст і розвиток організму, різноманітні види обміну речовин, кровотворення, скелетоутворення, є важливим функціональним компонентом різних протеїнів (церулоплазміну, цитохромоксидази, супероксиддисмутази), бере активну участь у процесах функціонування імунної системи. Дефіцит її супроводжується зниженням продукції ІЛ-2 та активності Th1-імунної відповіді при інфекційно-запальних захворюваннях. Враховуючи, що мідь входить до складу окисних ферментів, під час захворювання необхідність організму у цих ферментах зростає [29]. Незважаючи на численні дослідження, присвячені впливу мікроелементів на функціонування імунної системи, їх біологічне значення у ДЧХ вивчено далеко не повністю.

Таким чином, у патогенезі пневмонії важливе значення мають порушення в імунологічному статусі, системі окисланти-антиоксиданти, а також в мікроелементному складі крові.

Сукупність анамнестичних, клінічних даних, інструментальних та лабораторних методів дослідження дозволяє верифікувати діагноз пневмонії. Значну роль у розвитку пневмонії в групі ДЧХ відіграють різні фактори, вплив яких вивчено недостатньо. Серед ендогенних факторів: лімфатична конституція, несприятливий анте- і постнатальний розвиток та супутня патологія (хвороби органів травлення, вегетативна дисфункція). До екзогенних факторів ризику відносять: несприятливі матеріально-побутові умови, низький рівень санітарної культури у сім'ї, нераціональне харчування і режим дня, стреси, макро- і мікроекологічні фактори, поліпрагмазію, зміну антибіотикорезистентності збудників [23]. Недооцінка преморбідного фону веде до несвоєчасної діагностики, нераціонального ведення пацієнта, неповноцінності профілактичних заходів щодо зниження захворювань на ГРЗ [27].

У групі ДЧХ важливе значення має ретельно зібраний спадковий анамнез. За результатами епідеміологічного дослідження понад 56% дітей мають хоча б одного із батьків з виявленою в дитинстві підвищеною схильністю до інфекцій дихальних шляхів, і тільки у 9% дітей батьки нечасто хворіли в дитинстві [31]. Ймовірно, причиною цього є генетично обумовлена затримка розвитку імунної системи.

Для успішної діагностики пневмонії важливе значення мають правильно та ретельно зібраний анамнез хвороби, що ґрунтується на виявленні скарг, які вказують на наявність респіраторних симптомів (кашель, виділення мокро-

ти, задишка, біль в грудях) [12]. Основними клінічними проявами, які дозволяють запідозрити у дитини пневмонію, є симптоми токсикозу (лихоманка, слабкість, адинамія, зниження апетиту, діурезу), дихальної недостатності (тахіпноє, задишка, ціаноз), фізикальні дані (укорочення перкуторного звуку над ділянкою ураження легень і локалізовані тут же аускультативні зміни). У дітей перших років життя запалення легеневої паренхіми, як правило, розвивається на фоні бронхіту. При цьому на всьому протязі обох легень можуть вислуховуватись сухі і/або різнокаліберні вологі хрипи, через що типова аускультативна картина пневмонії може не вислуховуватися [4].

У сучасній класифікації пневмонії враховуються умови їх розвитку, особливості інфікування легеневої тканини, стан імунологічної реактивності організму [11]. Такий підхід дозволяє з високою ймовірністю визначити етіологію захворювання і призначити адекватне лікування, яке вимагає введення першої дози антибактерійного препарату (АБП) не пізніше 8 годин від початку захворювання.

За умовами інфікування пневмонії розподіляють на позалікарняні (негоспітальні) та внутрішньолікарняні (госпітальні, нозокоміальні). Негоспітальні пневмонії (НП) виникають у звичайних умовах життя. Внутрішньолікарняними пневмоніями (ВП) вважають ті, які виникли через 48 годин перебування дитини в стаціонарі або протягом 48 годин після виписки. Окремим видом ВП є вентиляційноасоційована (або вентиляційна) пневмонія (ВАП), що розвивається у хворих, яким проводили штучну вентиляцію легень (ШВЛ). Залежно від часу розвитку ВАП можуть бути ранні (виникають у перші чотири доби на ШВЛ) і пізні (більше чотирьох діб на ШВЛ) [11].

У клінічній практиці використовують бальну шкалу оцінки тяжкості НП у дітей (Pneumonia Severity Index – PSI), яка дозволяє прогнозувати ризик летальності хворого на основі сумарної бальної оцінки таких параметрів, як вік дитини, дані об'єктивного огляду (порушення свідомості, задишка, тахікардія, гіпо- або гіпертермія, біль у грудній клітці, ціаноз), наявність супутньої патології (врожені вади серця, гіпотрофія, патологія нирок, імунodefіцитний стан). З лабораторних показників враховують: зміни периферійної крові, рН та гематокрит крові (Hct), рівень залишкового азоту (BUN) та сатурацію крові (SaO₂) [5]. Важливе значення в оцінці тяжкості НП має наявність її ускладнень: плевральний екссудат, декструкція легень, кардіоваскулярні порушення та інфекційно-токсичний шок [9]. Крім того, використання шкали оцінки тяжкості пневмонії у дітей дозволяє об'єктивно оцінити необхідність госпіталізації та її тривалість у конкретного пацієнта. Чим більша кількість балів по даній шкалі, тим більш ймовірний несприятливий прогноз захворювання. Залежно від ступеня ймовірності летального наслідку пневмонії виділено п'ять класів ризику. Хворі, які належать до I і II класу ризику, характеризуються мінімальною ймовірністю несприятливого прогнозу і можуть лікуватися в амбулаторних умовах. Пацієнти, які належать до III класу ризику, потребують короткочасної госпіталізації; хворі, у яких сумарна бальна оцінка відповідає IV і V класам ризику, потребують госпіталізації. Однак через недостатній рівень лабораторної служби у більшості медичних закладів України наведені критерії ступеня тяжкості не можуть повноцінно використовуватись.

Для зниження смертності і вибору раціональних методів терапії при пневмонії важливим є метод прогнозування перебігу захворювання. Розроблені критерії прогнозу тяжкості перебігу та несприятливих наслідків пневмонії у дітей раннього віку на основі аналізу модифікованих (обтяже-

ний акушерсько-гінекологічний анамнез матері, патологія вагітності та пологів, недоношеність, маса тіла при народженні, оцінка за шкалою Апгар 6 і < балів, проведення ШВЛ при народженні, гіпотрофія II–III ступеня, вигодування, анемія, рахіт, патологія ЦНС, висока частота захворювань органів дихання за рік) та немодифікованих (вік дитини до 6 міс., В (III) група крові) факторів розвитку захворювання, клініко-лабораторних та інструментальних даних [17]. Проте даний метод прогнозування перебігу захворювання використовується у дітей раннього віку.

Найбільш інформативним дослідженням хворих на пневмонію є рентгенографія органів грудної клітки (ОГК). Введення обов'язкового рентгенологічного підтвердження до «золотого стандарту» діагностики пневмонії дозволяє на ранніх стадіях патологічного процесу діагностувати захворювання та своєчасно призначити необхідну терапію [7]. Рентгенологічне дослідження дозволяє запідозрити етіологію пневмонії. Інфільтративні зміни можуть бути долевіми, що характерно для бактерійних пневмоній (у тому числі пневмококових, виликаних анаеробами, грибами). Дифузна двобічна інфільтрація типова для таких збудників, як вірус грипу, пневмокок, стафілокок. Вогнищева та дрібновогнищева інфільтрація може бути гомогенною (пневмокок, леґіонела) або негомогенною (стафілокок, віруси, мікоплазма). Поєднання інфільтративних та інтерстиціальних змін типове для пневмонії вірусної, мікоплазмної і пневмоцистної. Інтерстиціальні зміни можуть бути міліарними (мікобактерія туберкульозу, гриби) або сітчастими (віруси, пневмоцисти, мікоплазма, хламідії) [22]. При рентгенографії ОГК діагностують такі ускладнення пневмонії, як абсцедування, екссудативний плеврит. Рентгенологічні зміни при пневмонії можуть бути відсутніми на самому початку захворювання, а також за наявності у хворого дегідратації, тяжкої нейтропенії [21].

Комп'ютерна томографія (КТ) легень виправдана лише для проведення диференційної діагностики, якщо звичайна рентгенограма малоінформативна, і для більш точної оцінки можливих ускладнень. Дослідження дозволяє виявити ранні інфільтративні та інтерстиціальні зміни, коли рентгенографія ще неінформативна, а також порожнини, лімфаденопатію, плевральний випіт, дрібновогнищеві зміни [21].

У якості додаткових об'єктивних критеріїв діагностики використовують електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіоскопію з доплер-приставкою. Хворим здійснюють бактеріологічний посів мокроти, крові, сечі на патогенну мікрофлору, проводять дослідження на яйця гельмінтів; цитологічні дослідження плевральної рідини; серологічні дослідження (визначення антитіл до мікоплазми, хламідій, цитомегаловірусу) при імунodefіциті. Оскільки у ДЧХ приблизно у половини випадків зустрічається захворювання ЛОР-органів, вони потребують консультації оториноларинголога з обов'язковим проведенням бактеріологічного посіву зі слизової оболонки мигдаликів і носа для оцінки характеру мікробного пейзажу [25].

У плані диференційної діагностики слід враховувати, що неефективне лікування пневмонії може бути «маскою» туберкульозу легень, онкологічних або імунологічних захворювань (васкуліти, альвеоліт, еозинофільна пневмонія), вроджених вад розвитку, муковісцидозу, дефіциту α 1-антитрипсину, патології гастроєзофагіальної зони та серцево-судинної системи [20].

Висновки

Актуальність вивчення пневмонії у ДЧХ визначається значним рівнем захворюваності, факторами ризику, недостатньо вивченими патогенетичними механізмами,

необхідності розробки методів прогнозування, удосконалення діагностики та раціональних підходів до імунопрофілактики.

Попри значні успіхи, досягнуті у вивченні патогенезу, клініки, діагностики пневмонії, результати наукових досліджень, які стосуються основних патогенетичних механізмів її розвитку у ДЧХ, вивчені недостатньо. Відсутні дані про вивчення взаємозв'язку імунологічного статусу з мікроелементним складом крові та особливості антиоксидантного захисту у даної групи дітей.

Завдяки розробленим критеріям оцінки тяжкості пневмонії стало можливим формування групи високого ризику, з подальшим визначенням їх госпіталізації, терміну лікування, прогнозування перебігу та ризику летальності.

Проте, використовуючи бальну оцінку основних симптомів захворювання, неможливо передбачити розвиток ускладнень пневмонії, особливо у ДЧХ і, відповідно, підвищити ефективність лікування, знизити частоту захворювання шляхом проведення подальших імунореабілітаційних заходів.

Виникає необхідність пошуку способу прогнозування перебігу пневмонії ДЧХ; вивчення патогенетичних механізмів захворювання з участю взаємозв'язку імунологічного статусу з мікроелементним складом крові, стану антиоксидантної системи організму, що дозволить оптимізувати тактику ведення таких хворих, підвищити ефективність патогенетичного лікування та імунореабілітаційних заходів.

ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров А. Е. Роль микро- и макроэлементов в профилактике частых респираторных заболеваний у детей / А. Е. Абатуров, О. Н. Герасименко, Т. П. Квитницкая // *Здоровье ребенка*. — 2008. — № 5 (14). — С. 119—121.
- Алешина Р. М. Синдром вторичной иммунной недостаточности: клинико-лабораторная характеристика / Р. М. Алешина // *Кліні. імунол. Алергол. Інфектол.* — 2007. — № 2 (07). — С. 17—20.
- Антипкин Ю. Г. Принципы диагностики и лечения негоспитальных пневмоний у детей / Ю. Г. Антипкин, В. Ф. Лапшин // *Здоров'я України*. — 2008. № 24 /1. — С. 11—13.
- Антипкин Ю. Г. Позалікарняна пневмонія у дітей / Ю. Г. Антипкін, А. О. Турецька // *Здоровье женщины*. — 2005. — № 4. — С. 159—161.
- Банадига Н. В. Стан клітинного та гуморального імунітету у дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією / Н. В. Багадига, Т. В. Томашівська // *Совр. педиатрия*. — 2008. — № 2 (19). — С. 36—38.
- Владимиров Ю. А. Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики профилактики и терапии / Ю. А. Владимиров // *Биохимия*. — 2004. — Т. 69, № 1. — С. 53—66.
- Внебольничные пневмонии у детей: диагностика и лечение / Н. В. Короид, А. Л. Заплатников, Г. А. Мингалимова, Н. С. Глухарева // *РМЖ*. — 2011. — № 22. — С. 22—27.
- Ивардава М. И. Место иммуномодуляторов в лечении острой респираторной инфекции у часто болеющих детей / М. И. Ивардава // *Вопр. совр. педиатрии*. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 103—107.
- Имунологические аспекты внегоспитальной пневмонии / О. В. Назар, И. В. Андрианова, А. И. Титомир, Л. В. Кузнецова // *Кліні. імунол. Алергол. Інфектол.* — 2008. — № 5/2. — С. 8—10.
- Ковальчук Л. В. Иммунная реактивность организма в условиях естественного дефицита цинка / Л. В. Ковальчук, В. Л. Сусликов // *Имунология*. — 2004. — № 6. — С. 336—339.
- Класифікація пневмонії у дітей / Ю. Г. Антипкін, В. Г. Майданник, В. Ф. Лапшин [та ін.] // *Здоров'я України*. — 2010. — № 4 (15). — С. 11.
- Костроміна В. П. Негоспітальна пневмонія у дітей: діагностика, етіологія, лікування / В. П. Костроміна, О. О. Речкіна // *Нова медицина*. — 2004. — № 1. — С. 50—55.
- Костроміна В. П. Пневмонії у дітей: принципи стартового контрольованого лікування / В. П. Костроміна, В. О. Стриж // *Дитячий лікар*. — 2010. — № 2. — С. 5—11.
- Ланкин В. З. Свободно радикальные процессы при заболеваниях сердечно сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // *Кардиология*. — 2005. — № 7. — С. 45—50.
- Маврутенков В. В. Діагностичне значення визначення β2-мікроглобуліну в сироватці крові у хворих із гострими захворюваннями верхніх дихальних шляхів / В. В. Маврутенков // *Мед. перспективи*. — 2005. — Т. X, № 3. — С. 66—68.
- Майданник В. Г. Внебольничная пневмония у детей: какой должна быть тактика педиатра / В. Г. Майданник // *Здоров'я України*. — 2009. — № 3. — С. 19—20.
- Медведова Т. Я. Прогнозирование развития, тяжести течения и исхода внебольничной и внутрибольничной пневмонии у детей раннего возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.09 / Т. Я. Медведова. — М., 2008. — 21 с.
- Пат. 57377 Україна, МПК А 61 В 5/0205. Спосіб прогнозування перебігу негоспітальної пневмонії у осіб молодого віку / Ю. М. Мостовий, Г. В. Демчук; заявник і патентовласник Вінницький держ. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. — № 2002097323; заявл. 10.09.2002; опубл. 16.06.2003, Бюл. № 6.
- Нетребенко О. К. Иммунонутриенты в питании детей / О. К. Нетребенко, Л. А. Щеплягина // *Педиатрия*. — 2006. — № 6. — С. 6—14.
- Ноников В. Е. Дифференциальная диагностика пневмоний и выбор антибактериальной терапии / В. Е. Ноников // *Кліні. Фармакол. и терапия*. — 2009. — Т. 18, № 5. — С. 10—13.
- Ноников В. Е. Пневмонии: диагностика и антибактериальная терапия / В. Е. Ноников // *Врач*. — 2010. — № 3. — С. 16—20.
- Ноников В. Е. Пневмонии: клинический подход к оптимальной фармакотерапии / В. Е. Ноников // *Кліні. фармакол. и терапия*. — 2007. — Т. 16, № 5. — С. 19—22.
- Островський М. М. Фактори ризику розвитку та клініко-діагностичні особливості затяжного перебігу пневмоній / М. М. Островський // *Укр. пульмонол. журн.* — 2008. — № 3. — С. 69—71.
- Охотнікова О. М. Сучасні аспекти імунопрофілактики рекурентних гострих респіраторних інфекцій у дітей / О. М. Охотнікова // *Мистецтво лікування*. — 2010. — № 6 (72). — С. 42—47.
- Почивалов А. В. Часто болеющие дети и новые возможности иммуномодулирующей терапии / А. В. Почивалов, Е. И. Погорелова // *Детские инфекции*. — 2010. — № 1. — С. 50—53.

26. Самсыгина Г. А. Современная тактика лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей. Результаты программы «Чибис» / Г. А. Самсыгина. — М., 2005.
27. Самсыгина Г. А. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе / А. Г. Самсыгина, Г. С. Коваль // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 2. — С. 137—144.
28. Смиян А. И. Современные взгляды на определение активности воспалительного процесса при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста / А. И. Смиян, Т. П. Бында, В. А. Горбась // Совр. педиатрия. — 2006. — № 3. — С. 76—78.
29. Смиян О. І. Аналіз вмісту окремих есенціальних мікроелементів при гострих обструктивних бронхітах у дітей раннього віку / О. І. Смиян, В. В. Слива, О. П. Мощич // ПАГ. — 2011. — № 6. — С. 38—42.
30. Современные подходы к лечению и оздоровлению часто болеющих детей : пособ. для врачей. — М. : Междунар. фонд охраны матери и ребенка, 2005. — С. 25—32.
31. Учайкин В. Ф. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: применение иммуномодуляторов для лечения и профилактики / В. Ф. Учайкин // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 1. — С. 127—132.
32. Пат. 64710 Україна, МПК А 61 В 1/00. Спосіб діагностики тяжкості метаболічних порушень в організмі дітей, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини / О. Л. Цимбаліста, Г. М. Ерстенюк, О. І. Гаврилюк. Заявник і патентовласник Івано-Франківський національний держ. мед. ун-т. — № 201107017; заявл. 03.06.2011; опубл. 10.11.2011, Бюл. № 21.
33. Шуба Н. М. Особливості імунологічної реактивності у хворих на негоспітальну пневмонію з факторами ризику / Н. М. Шуба, Т. Д. Воронов // Укр. пульмонол. журн. — 2005. — № 4. — С. 59—63.
34. Prevalence and Clinical Significance of Fever, in Acute Exacerbation of chronic Obstructive Pulmonary Disease / D. Leiberman, O. Shmarkov, Y. Gelfer [et al.] // Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. — 2003. — Vol. 22. — P. 75—85.

СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДЕТЕЙ: (Обзор литературы)

Г.Б. Матейко, И.И. Пылюк

ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичинський університет», Україна

Резюме: Проведен анализ литературы по актуальным вопросам пневмонии у часто болеющих детей (проблемы диагностики и лечения, профилактики и прогнозирования течения), а также путей их решения.

Ключевые слова: пневмония, часто болеющие ОРЗ дети, патогенез, диагностика.

MODERN PATHOGENETIC ASPECTS OF DEVELOPMENT AND PROGNOSIS OF PNEUMONIA COURSE IN FREQUENTLY ILL BY ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS CHILDREN: LITERATURE REVIEW

G.B. Mateiko, I.I. Pilyuk

HGEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ukraine

Summary: The analysis of the literature on topical issues of pneumonia in frequently ill children (problems of diagnosis and treatment, prevention and prognosis of course) and also ways of solving is carried out

Key words: pneumonia, frequently ill by acute respiratory infections children, pathogenesis, diagnosis.

Сведения об авторах:

Матейко Г.Б. — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней ГВУЗ

«Івано-Франківський національний медичинський університет». Адрес: г. Івано-Франковск, ул. Галицкая, 2.

Пылюк И.И. — каф. детских болезней факультета последиplomного образования ГВУЗ

«Івано-Франківський національний медичинський університет». Адрес: г. Івано-Франковск, ул. Галицкая, 2.

Статья поступила в редакцию 14.07.2013 г.



Лагідний як мама

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



ПАНТЕКРЕМ (PANTHCREAM), DEXPANTHENOLUM, ДОЗА ХОЗ. Реєстраційне посвідчення № UA/10978/01/01 від 01.09.2010 до 01.09.2015. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ: діючою речовиною препарату є декспантенол – провітамін В5. У клітиннах шкіри декспантенол швидко перетворюється в пантотенову кислоту і діє як вітамін. Декспантенол швидше, ніж пантотенова кислота, абсорбується після зовнішнього застосування. Пантотенова кислота є компонентом коензиму А (CoA). У цій формі ацетилкоензиму А (CoA) відіграє центральну роль у метаболізмі кожної клітини. Пантотенова кислота, таким чином, необхідна для формування і загоєння пошкоджених шкіри і слизових оболонок. Препарат має гідрофільну кремову основу, внаслідок чого швидко всмоктується шкірою, тому придатний для обробки мокнучих ран, незахищених ділянок шкіри (наприклад, шкіра обличчя) і ділянок шкіри, вкритих волоссям. Декспантенол при зовнішньому застосуванні швидко абсорбується. У клітиннах шкіри декспантенол відразу перетворюється на пантотенову кислоту і додається до ендогенного фонду цього вітаміну. У крові пантотенова кислота зв'язується з β -глобуліном і альбуміном плазми. У здорових дорослих концентрація становить приблизно 500-1000 і 100 мг / л у крові і сироватці відповідно. Пантотенова кислота не піддається біотрансформації. Вона виводиться в незміненому вигляді. 60-70% виводиться із сечею, решта – з калом. ПОКАЗАННЯ: Пантекрем застосовують для профілактичної обробки сухої, почервоної шкіри або шкіри з тріщинами; для прискорення загоєння та епітелізації шкіри при мікропошкодженнях (незначні опіки та подряпини); при подразненні шкіри (яке є наслідком радіотерапії, фототерапії або опромінювання ультрафіолетовим випромінюванням); при еритемі від пелюшок; хронічних виразках шкіри; пролежнях; анальних тріщинах; ерозії шийки матки і після персади шкіри; для медикаментозної обробки шкіри пацієнтів після застосування кортикостероїдів; для профілактичного догляду за молочними залозами у жінок, які годують груддю; і для лікування подразнення і тріщин сосків. ЗАСТОСУВАННЯ: прискорення загоєння та епітелізації; регулярне профілактичне оброблення шкіри; Пантекрем застосовують один або кілька разів на добу, залежно від потреби; догляд за немовлятами: Пантекрем застосовують при кожній зміні пелюшок (підгузка). Тривалість лікування визначається індивідуально, залежно від наявності клінічних ознак пошкодження шкіри. ПРОТИПОКАЗАННЯ: Пантекрем протипоказаний при встановленій підвищеній чутливості до будь-якого компонента препарату. ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ: у поодиноких випадках можуть виникнути місцеві алергічні реакції (кропив'янка, алергічний дерматит). ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ: Застосування в період вагітності та годування груддю. Немає доказів, що застосування препарату в період вагітності та годування груддю може призвести до будь-якого ризику. Прояв фототоксичних ефектів малоімовірний. Діти. Можна застосовувати як для немовлят, так і для дітей старшого віку за наявності відповідних показань (профілактика і лікування попілостей, розчирвань, при саднах, подряпинах тощо). Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У довідковій літературі немає даних, що декспантенол або інші компоненти препарату при місцевому застосуванні на шкіру можуть впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. ВЗАЄМОДІЯ: випадки взаємодії з іншими препаратами невідомі. ПЕРЕДОЗУВАННЯ: повідомлень щодо випадкового передозування немає. УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ: зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати.

V.B. Бережний, T.B. Марушко, Є.Ю. Марушко, O.B. Герман, I.B. Романкевич

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ РІЗНИХ СПОСОБІВ ВВЕДЕННЯ МЕТОТРЕКСАТУ ПРИ ЛІКУВАННІ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ У ДІТЕЙ

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

Мета: порівняти клінічну ефективність та безпечність метотрексату (Методжект) у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) при різних шляхах введення препарату; дослідити вплив поліморфізму гена, що кодує метилентетрагідрофолатредуктазу (MTHFR), на частоту та виразність побічних ефектів препарату.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилося 45 хворих: 23 (51,1±7,5%) дитини отримували метотрексат перорально, 22 (48,9±7,5%) пацієнти — підшкірно. Ефективність лікування метотрексатом оцінювали через шість місяців від початку терапії. Для визначення частоти досягнення мінімального ефективного порогу концентрації метотрексату досліджували сироваткову концентрацію препарату у 15 хворих з поліартритом через годину після його застосування. Поліморфізм гена, що кодує MTHFR, досліджувався у 38 хворих. Усім хворим проводилася езофагогастродуоденоскопія з прицільною біопсією слизової оболонки шлунка через місяць від початку терапії метотрексатом.

Результати. Встановлено вищу клінічну ефективність підшкірного введення метотрексату порівняно з пероральним у хворих на ЮРА щодо: суглобового синдрому, лабораторних показників, концентрації препарату у сироватці крові, частоти досягнення мінімально ефективною концентрації через годину після прийому. У пацієнтів, що отримували метотрексат підшкірно, спостерігалися менш виразні запальні зміни у шлунково-кишковому тракті. Поліморфізм гена MTHFR не впливав на частоту токсичних проявів при лікуванні метотрексатом.

Висновки. Підшкірне застосування метотрексату є більш ефективним та безпечним порівняно з пероральним. Поліморфізм гена MTHFR не пов'язаний з більшою токсичністю препарату у пацієнтів з ЮРА.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, метотрексат, Методжект.

Вступ

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) — це артрит невизначеної етіології із дебютом у віці молодше 16 років, що триває протягом не менше шести тижнів. При цьому повинні бути виключені усі інші відомі причини запалення в суглобах. Серед хронічних ревматичних захворювань у дітей ЮРА посідає перше місце за показниками захворюваності та поширеності в усьому світі [11]. Захворюваність та поширеність ЮРА серед українських дітей віком 0–17 років, за даними МОЗ України на 2010 р., становить 0,05 та 0,34 на 1000 дитячого населення [2].

Основним клінічним проявом ЮРА є хронічний артрит, що при прогресуванні зрештою призводить до дегенеративних змін у суглобах — вторинного остеоартрозу. Причиною цього є утворення панусу — проліферативно зміненої синовіальної оболонки суглоба, що уражає суглобовий хрящ та прилеглі м'які тканини. Саме вторинний остеоартроз є результатом тривалого ексудативно-проліферативного синовіту та причиною порушення функціональної здатності у дітей, хворих на ЮРА.

Оскільки ЮРА є ідіопатичним захворюванням, його етіологічне лікування відсутнє. Нестероїдні протизапальні препарати належать до ліків, що діють симптоматично, полегшуючи біль та зменшуючи ексудат в суглобі, проте не запобігають утворенню панусу та дегенеративним змінам суглобів [10]. З цієї метою використовують препарати цитостатичної дії, які пригнічують поділ імунних клітин та у більшості випадків дозволяють попередити ураження тканин суглоба (хворобомодифікуючі протиревматичні препарати, ХМПРП). До них відносять метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин та ін. У резистентних до стандартної терапії випадках використовують біологічні агенти, що блокують окремі прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-6) [4,5].

Згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит», затвердженим наказом МОЗ України № 832 від 22.10.12, а також рекомендаціями Американської колегії ревматологів, Німецького товариства дитячих ревматологів та Союзу педіатрів Росії, метотрексат (МТТ) є «золотим стандартом» та препаратом вибору серед ХМПРП при ЮРА, що є ефективним в 90% випадків [3–6]. Нещодавно проведений мета-аналіз Katchamart et al. (2010) виявив виключну ефективність монотерапії ревматоїдного артриту з використанням ММТ та відсутність користі від комбінування його з іншими ХМПРП [8]. Таким чином, застосування даного препарату є основною хворобомодифікуючою терапією дітей, хворих на ЮРА.

Рекомендована доза ММТ при ЮРА згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит», становить від 10 до 20 мг/м²/тиждень, в середньому — 15 мг/м²/тиждень [4]. Додатково призначають фолієву кислоту в дозі не менше 5 мг/тиждень в один прийом через 24 години після вживання ММТ [4]. За даними досліджень, призначення фолієвої кислоти призводить до значного зниження частоти та інтенсивності побічної дії ММТ при відсутності зменшення його ефективності.

На сьогодні доступні кілька шляхів введення препарату: пероральний та парентеральний (внутрішньом'язовий та підшкірний). Шлях введення ММТ має певний вплив на його фармакокінетику та фармакодинаміку. Дослідження рівнів препарату у сироватці крові хворих на ЮРА дітей через годину після прийому показало високий ступінь кореляції між сироватковою його концентрацією понад 0,6 мкмоль/л та ефективністю терапії [14]. Автори зробили висновок, що дана концентрація ММТ у сироватці крові пацієнтів через годину після його введення є мінімальною ефективною концентрацією.

Клінічна характеристика хворих на ЮРА

Клінічна характеристика	Показник
Середнє значення віку, роки	11,2±0,5
Хлопчики/дівчатка	22 (48,9±7,5%) / 23 (51,1±7,5%)
Середнє значення терміну захворювання, місяці	12,1±0,1
Системна/суглобова форма ЮРА	19 (42,2±7,4%) / 24 (57,8±7,4%)
Поліартрит/олігоартрит	21 (46,7±7,4%) / 24 (53,3±7,5%)
Ступінь активності на момент дослідження: I/II/III	22 (48,9±7,5%) / 20 (44,4±7,4%) / 3 (6,7±3,7%)
Пероральне/підшкірне введення метотрексату	23 (51,1±7,5%) / 22 (48,9±7,5%)
Прийом 5 мг фолієвої кислоти через 24 години після введення метотрексату	45(100%)
Прийом глюкокортикоїдів/нестероїдних протизапальних препаратів	6 (13,3±5,1%) / 45 (100%)

При пероральному застосуванні ММТ в дозі 7,5 мг/тиждень біодоступність препарату еквівалентна такій при його підшкірному введенні, проте при підвищенні дози до 15 мг/тиждень біодоступність ММТ при пероральному застосуванні порівняно з підшкірним шляхом введення — менше на 30% [13], що може впливати на його концентрацію в крові. Tukova et al. (2009) показали, що при переході дітей, які приймали ММТ перорально в дозі 10–15 мг/м²/тиждень, на еквівалентну дозу препарату підшкірно концентрація його у сироватці крові через годину зростала на 11–15% [7]. Таким чином, при призначенні ММТ підшкірно зростає ймовірність досягти мінімальної ефективної концентрації його в крові, що збільшує ефективність препарату.

Друга відмінність стосується побічних ефектів від лікування ММТ при різних шляхах введення. Так, крім впливу на клітини імунної системи, препарат порушує поділ клітин епітелію шлунково-кишкового тракту (ШКТ), має гепатотоксичний вплив. При пероральному прийомі вся доза ММТ спочатку потрапляє до ШКТ та проходить через печінку. З іншого боку, при підшкірному введенні вся доза препарату спочатку всмоктується до системи циркуляції, на 50% з'єднується з альбуміном плазми крові і тільки потім невелика її частина з кровотоком доноситься до кишківника та печінки. З огляду на це, при підшкірному застосуванні ММТ можна очікувати меншу частоту та виразність побічних ефектів з боку системи травлення порівняно з пероральним шляхом застосування. Справді, дослідження J. Wegrzyn et al. (2004) показало, що частота ураження слизової шлунка та кишківника у вигляді гастродуоденітів, виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, функціональних порушень роботи системи травлення та, в меншій мірі, гепатотоксичності достовірно нижча при внутрішньом'язовому та підшкірному застосуванні ММТ в еквівалентних дозах порівняно з пероральним прийомом [12].

На сьогодні фармакогенетика є перспективною галуззю фармакології, завданням якої є вивчення та прогнозування впливу генетичної варіабельності серед пацієнтів на ефективність та безпечність застосування фармацевтичних препаратів. Вивчення поліморфізму генів, що несуть інформацію, транскрипція та трансляція якої впливає на фармакокінетику чи фармакодинаміку медичних препаратів, є важливим напрямком сучасної медицини.

Цитостатична дія ММТ частково полягає в антагонізмі з фолієвою кислотою, яка грає важливу роль у процесі клітинного поділу. Фермент 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (МТНFR) відповідає в людському організмі за обмін фолієвої кислоти і фолатів [9,12]. Серед 15 видів поліморфізму та 34 видів мутації гена, що кодує даний фермент, найбільше клінічне значення має С667Т (заміна цитозину на тимін в 677 позиції) та А1298С (заміна аденіну на цитозин в 1298 позиції), які призводять до зниження біологічної активності пептиду. Цілим рядом досліджень

показано зв'язок патологічних поліморфних варіантів МТНFR, а саме С667Т та Т667Т, з проявами загальної токсичності ММТ [12]. Проте M. Taraborelli, L. Andreoli et al. (2009) не виявили зв'язку між зміною поліморфізму гена МТНFR та збільшенням токсичності ММТ [9]. Таким чином, дані щодо впливу поліморфізму гена, який кодує МТНFR, на частоту побічних ефектів ММТ неоднорідні, що дає підстави для проведення подальшого дослідження.

Метою роботи стало визначення різниці у клінічній ефективності, частоті досягнення мінімальної ефективної концентрації у сироватці крові, частоті побічних ефектів з боку верхніх відділів ШКТ при застосуванні різних шляхів введення ММТ та дослідження впливу поліморфізму гена, що кодує МТНFR, на частоту та виразність побічних ефектів від застосування препарату.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 45 хворих на ЮРА, що лікувалися у кардіоревматологічному відділенні КМДКЛ №1 з 2009 р. по 2013 р. Діагноз був встановлений відповідно до критеріїв Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій [5]. Клінічна характеристика хворих наведена в таблиці 1.

Серед хворих на ЮРА 23 (51,1±7,5%) дитини отримували ММТ перорально, 22 (48,9±7,5%) пацієнти — підшкірно. Доза препарату становила 10–15 мг/м²/тиждень (середня доза становила 12,1±0,1 мг/м²/тиждень). Для підшкірного введення використовували препарат «Методжект» (компанія «Медак ГмбХ»). Середня доза глюкокортикоїдів по преднізолону у шести хворих становила 0,32±0,02 мг/кг/добу. Нано була оцінена ефективність обох шляхів введення ММТ у лікуванні ЮРА через шість місяців від початку терапії. Для цього використовували клінічне обстеження, лабораторні показники активності захворювання (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), рівень С-реактивного протеїну (СРП)).

Для визначення частоти досягнення мінімального ефективного порогу концентрації ММТ у сироватці крові досліджували сироваткову концентрацію препарату у 15 хворих на ЮРА з поліартритом через годину після його застосування. Препарат перорально отримували 7 (47,6%) дітей, підшкірно — 8 (52,4%). Обидві групи хворих на ЮРА були порівнянними за статевими та віковими характеристиками, середнім показником терміну перебігу хвороби та кількістю суглобів. Для введення ММТ підшкірно застосовували препарат «Методжект», оскільки він є єдиним препаратом ММТ на Україні, що може вводиться підшкірно або внутрішньом'язово та дозволений для використання у дітей. У день дослідження ММТ приймався натще для виключення впливу процесів травлення на всмоктування препарату в кишківнику. Через годину після введення ММТ підшкірно або прийому препарату перорально проводили забір крові з ліктьової вени. Методом центрифугування виділялася сироватка крові та про-

Середня концентрація метотрексату у сироватці крові хворих на ЮРА через годину після прийому препарату залежно від шляху його введення

Показник	Хворі на ЮРА	
	Пероральне введення метотрексату (n=7)	Підшкірне введення метотрексату (n=8)
Рівень метотрексату у сироватці крові через годину після введення препарату, мкмоль/л	0,6±0,018	0,65±0,010*

Примітка: * – достовірна різниця між середньою концентрацією метотрексату у сироватці крові хворих на ЮРА через годину після прийому препарату в групі пацієнтів, яким метотрексат застосовували підшкірно, порівняно із групою із пероральним шляхом його введення ($p < 0,05$).

тягом не довше 40 хвилин проводили дослідження її на концентрацію МТТ. Аналіз проводився методом поляризаційної імунофлюоресценції з використанням наборів Methotrexate II фірми Abbott Laboratories, США.

Оскільки усі хворі на момент дослідження приймали нестероїдні протизапальні препарати загальним терміном понад шість місяців, їм була проведена езофагогастроуденоскопія (ЕГДС) з прицільною біопсією слизової оболонки шлунка (СОШ) через місяць після початку терапії ММТ. Для гістологічного дослідження забирали по два зразки тканин з тіла шлунка і два-три зразки з антрального відділу, згідно з рекомендаціями Л.І. Аруїна та співавт. [1].

Для оцінки морфологічних змін СОШ використовували візуально-аналогову шкалу для напівкількісного визначення виразності запалення, стадії гастриту, наявності атрофії [1]. У ролі рангів використовували наступні значення: 0 – відсутність ознаки; 1 – слабкий ступінь виразності ознаки; 2 – помірний ступінь; 3 – виразна ознака.

При вивченні біоптатів СОШ звертали увагу на стан компонентів СО у трьох компартментах: I – покривно-ямковий епітелій; II – перехідна зона (істмічний відділ, проліферативний компартмент); III – дно залоз (середня та нижня третина залоз до базальних відділів). Морфометрія включала вимірювання товщини СОШ, висоти залоз та глибини ямок. Розраховували середнє арифметичне за кожним показником і визначали їх співвідношення: 1) довжина зони покривно-ямкового епітелію / довжина зони секреторного епітелію (ПЯЕ/СЕ); 2) довжина зони покривно-ямкового епітелію / товщина слизової оболонки (ПЯЕ/СОШ); 3) довжина зони секреторного епітелію / товщина слизової оболонки (СЕ/СОШ).

Поліморфізм гена, що кодує MTHFR, досліджувався у 38 хворих на ЮРА. Для цього у пацієнтів проводили забір венозної крові та визначали алель гена методом полімеразної ланцюгової реакції.

Кількісні та якісні дані оброблені загальноновизначеними статистичними методами з використанням пакету Microsoft Excel 2010.

Результати дослідження та їх обговорення

Через півроку фармакотерапії ММТ тривалість вранішньої скутості у середньому зменшилась на $33,87 \pm 0,16\%$ у хворих, що приймали ММТ перорально, та на $45,86 \pm 3,21\%$ при підшкірному його введенні ($p < 0,05$). Як

і при базисній терапії з використанням перорального ММТ, застосування парентеральної форми у всіх дітей призвело до достовірного зменшення кількості суглобів з клінічними ознаками синовіту порівняно з їх кількістю до початку лікування ($p < 0,01$). У групі дітей, що приймали ММТ перорально, середній показник індексу Річі протягом шести місяців терапії зменшився на $35,7 \pm 3,47\%$, тоді як в групі дітей, що отримували препарат підшкірно, – на $82,2 \pm 0,93\%$ ($p < 0,01$).

Ефективність фармакотерапії із застосуванням МТТ підтверджена нами і за допомогою лабораторних тестів. Усі обстежені діти мали позитивну динаміку зменшення величини ШОЕ в середньому на $57,8 \pm 1,76\%$. Достовірно виразніше зниження даного показника зареєстровано через шість місяців лікування у хворих, що отримували ММТ підшкірно ($p < 0,05$), порівняно із групою хворих, що приймали препарат перорально. У групі хворих на ЮРА, що приймали ММТ перорально, через шість місяців відбулося зниження рівня СРП в середньому на $33,3 \pm 0,06\%$, тоді як в групі дітей, що отримували препарат підшкірно, – на $54,9 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ЮРА, яким ММТ вводився підшкірно, відмічався достовірно виразніший клінічний ефект щодо суглобового синдрому та зниження рівня лабораторних показників запального процесу.

Дослідження сироваткової концентрації ММТ проводилося 15 хворим. Як видно із даних таблиці 2, у хворих на ЮРА дітей, які отримували ММТ підшкірно, спостерігалася достовірно вища концентрація препарату у сироватці крові через годину після його застосування порівняно із хворими, що приймали препарат перорально ($p < 0,05$).

Нами також оцінювалася частота досягнення мінімальної ефективної концентрації ММТ у сироватці хворих на ЮРА через годину після введення препарату. У $42,9\%$ пацієнтів з пероральним шляхом прийому ММТ його концентрація у сироватці крові через годину після застосування не досягала мінімальної ефективної згідно з дослідженням Wallace et al. (1989) [14], тоді як у всіх хворих, що приймали препарат підшкірно, спостерігалася концентрація препарату у сироватці крові, що перевищувала мінімальну ефективну (табл. 3).

При проведенні фіброгастроскопічного дослідження серед ендоскопічних ознак ураження СОШ на тлі ЮРА специфічним виявилось поєднане ураження тіла та вихід-

Таблиця 3

Частота досягнення мінімальної ефективної концентрації метотрексату у сироватці крові хворих на ЮРА через годину після прийому препарату залежно від шляху його введення

Кількість	Хворі на ЮРА	
	Пероральне введення метотрексату (n=7)	Підшкірне введення метотрексату (n=8)
Концентрація метотрексату у сироватці крові $< 0,6$ мкмоль/л	3 (42,9±18,7%)	0
Концентрація метотрексату у сироватці крові $\geq 0,6$ мкмоль/л	4 (57,1±18,7%)	8 (100%)

Таблиця 4

Гістологічні зміни у слизовій оболонці шлунка дітей з ЮРА (Me±SD)

Хворі на ЮРА		Показник		
		запалення	активність	атрофія
Метотрексат перорально (n=23)	Тіло	1,79±0,7	1,37±0,43	1,2±0,25**
	Антрум	2,0±0,3	1,69±0,34*	1,24±0,43*
Метотрексат підшкірно (n=22)	Тіло	1,24±0,12	0,54±0,31	0,2±0,01
	Антрум	1,33±0,32	0,66±0,24	0,3±0,02

Примітка: міжгрупова різниця достовірна при: * p<0,05, ** p<0,001.

ного відділу шлунка. Ендоскопічна картина СОШ у дітей досліджуваних груп характеризувалася переважанням гіперемії слизової оболонки шлунка помірного та легкого ступеня у хворих із підшкірним введенням ММТ (один та п'ять випадків відповідно) порівняно з випадками перорального його застосування, де переважав виразний ступінь гіперемії — у п'яти випадках (p=0,031). Встановлено тенденцію до переважання випадків ендоскопічно інтактної СО верхніх відділів ШКТ у дітей, що отримували ММТ підшкірно (p=0,062), порівняно із терапевтичною групою хворих, що вживали препарат перорально.

Узагальнена гістологічна характеристика дослідженого біоптату СОШ у хворих на ЮРА за напівкількісною системою оцінки візуальних аналогових шкал наведена в таблиці 4. Як видно з даних таблиці, при гістологічному дослідженні біоптату СОШ в групі хворих, що отримували ММТ перорально, відмічалися достовірно вищі середні значення активності патологічних змін антрума (p<0,05) та атрофії слизової тіла (p<0,001) й антрума шлунка (p<0,05) порівняно з групою дітей, що отримували ММТ підшкірно.

При дослідженні матеріалу групи хворих з пероральним шляхом введення ММТ морфометрично виявлено зменшення в 1,4 разу зон покрито-ямкового епітелію, секреторного епітелію і зменшення у 1,2 разу товщини слизової оболонки. Нормований індекс морфометричних зон шлунка склав -0,34.

При дослідженні матеріалу групи хворих з підшкірним шляхом введення ММТ встановлено зменшення індексів ПЯЕ/СОШ, СЕ/СОШ, що свідчать про відносне збільшення компартментів слизової оболонки шлунка. Загальний нормований індекс склав -0,15 для СОШ при ступені коливання показників в межах до 10% від рівня хворих І групи.

Таким чином, результати наших досліджень свідчать, що характер медикаментозної терапії впливає на активність та важкість запального процесу в СОШ. Так, при застосуванні ММТ перорально морфологічна картина СО відповідає виразному активному запаленню. Виявляються структурні зміни як епітеліального пласта, так і базальної мембрани. Власна пластинка слизової оболонки посилено інфільтрована клітинами лімфо-плазмоцитарного

ряду, а також еозинофільними та нейтрофільними гранулоцитами. У групі хворих, що приймали ММТ підшкірно, морфологічна картина СОШ відповідала критеріям слабоактивного або неактивного гастриту. При цьому епітеліальний пласт зберігав свою структуру на більшій протяжності біоптату.

Після проведеного генетичного аналізу поліморфізму гена MTHFR алель С677С був визначений у 12 (31,6%), С677Т — у 25 (65,8%), Т677Т — у 1 (2,6%) дитини з ЮРА. Генотип С677Т переважав в усіх клінічних групах. При цьому серед проявів токсичності ММТ лише у чотирьох з обстежених хворих було відмічено скарги на загальну слабкість, що виникала через декілька годин після прийому або ін'єкції препарату. Не було виявлено зростання частоти побічних ефектів ММТ при лікуванні дітей з С667Т- та Т667Т-варіантами гена (p>0,05). Таким чином, на відміну від даних, отриманих у дорослих хворих на ревматоїдний артрит, у нашому дослідженні поліморфізм гена MTHFR не впливав та частоту токсичних проявів при лікуванні ММТ.

Висновки

1. Підшкірне введення ММТ (Методжект) у хворих на ЮРА дозволяє досягти більшої клінічної ефективності щодо суглобового синдрому та призводить до більшого зниження лабораторних показників запального процесу порівняно з пероральним прийомом препарату.

2. У хворих на ЮРА дітей, яким застосовується підшкірний шлях введення ММТ, спостерігається достовірно вища концентрація препарату у сироватці крові та достовірно частіше досягається мінімальна ефективна його концентрація через годину після прийому порівняно з хворими, що приймають ММТ перорально.

3. За даними езофагогастроуденоскопії, підшкірний шлях введення ММТ призводить до менш виразних запальних змін з боку верхніх відділів ШКТ та достовірно нижчої активності гастриту і виразності атрофії слизової шлунка за даними гістологічного дослідження порівняно з пероральним шляхом введення препарату.

4. Поліморфізм гена, що кодує MTHFR, не впливає та частоту токсичних проявів при лікуванні ММТ хворих на ЮРА дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аруин Л. И. Новая классификация хронического гастрита / Л. И. Аруин, А. В. Кононов, С. И. Мозговой // Актуальные вопросы патологической анатомии : материалы III съезда Рос. общества патологоанатомов. — Самара, 2009. — Т. 1. — С. 5—8.
2. Бережний В. В. Стан надання кардіоревматологічної допомоги дітям України за 2009 р. / В. В. Бережний, Т. В. Марушко, І. В. Роменкевич // Совр. педиатрия. — 2010. — № 5 (33). — С. 14—18.
3. Детская ревматология / под. ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой. — М. : Союз педиатров России, 2011. — 236 с.
4. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит : наказ МОЗ України № 832 від 22.10.12 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
5. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features // Arthritis Care & Research. — 2011. — Vol. 63, №. 4. — P. 465—482.

6. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis / Dueckers G. [et al.] // Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 142. — P. 176—193.
7. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis / Tukova J., Chladek J., Nemcova D. [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. — 2009. — Vol. 27 (6). — P. 1047—1053.
8. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis / Katchamart W., Trudeau J., Phumethum V., Bombardier C. // Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4. Art. No.: CD008495. DOI: 10.1002/14651858.CD008495
9. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in methotrexate treatment of rheumatoid arthritis patients. Review of the literature and personal experience / Taraborelli M., Andreoli L., Archetti S. [et al.] // Reumatismo. — 2009. — Vol. 61 (2). — P. 98—106.
10. Oen K. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975—1992: cycles in incidence / K. Oen, M. Fast, B. Postl // Journal of Rheumatology. — 1995. — Vol. 22. — P. 745—750.
11. Pelkonen P. M. Incidence of systemic connective tissue diseases in children: nationwide prospective study in Finland / P. M. Pelkonen, H. J. Jalanko, R. K. Lantto // Journal of Rheumatology. — 1994. — Vol. 21 (11). — P. 2143—2146.
12. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus and haplotype analyses / Urano W., Taniguchi A., Yamanaka H. [et al.] // Pharmacogenetics. — 2002. Vol. 12 (3). — P. 183—190.
13. Tian H. Understanding the Mechanisms of Action of Methotrexate. Implications for the Treatment of Rheumatoid Arthritis / H. Tian, B. N. Cronstein // Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases. — 2007. — Vol. 65 (3). — P. 168—173.
14. Wallace C. A. Toxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis / C. A. Wallace, W. A. Bleyer, D. D. Sherry // Arthritis and Rheumatism. — 1989. — Vol. 32 (6). — P. 677—681.
15. Wegrzyn J. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis / J. Wegrzyn, P. Adeleine, P. Miossec // Annals of Rheumatic Diseases. — 2004. — Vol. 63. — P. 1232—123.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

В.В. Бережной, Т.В. Марушко, Е.Ю. Марушко, А.Б. Герман, И.В. Романкевич

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

Цель: сравнить клиническую эффективность и безопасность метотрексата (Методжект) у больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) при разных путях введения препарата; исследовать влияние полиморфизма гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), на частоту и выраженность побочных эффектов препарата.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 45 больных: 23 (51,1±7,5%) ребунка получали метотрексат перорально, 22 (48,9±7,5%) пациента — подкожно. Эффективность лечения метотрексатом оценивали через шесть месяцев от начала терапии. Для определения частоты достижения минимального эффективного порога концентрации метотрексата исследовали сывороточную концентрацию препарата у 15 больных с полиартритом через час после его применения. Полиморфизм гена, кодирующего MTHFR, исследовался у 38 больных. Всем больным проводилась эзофагогастроуденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка через месяц от начала терапии метотрексатом.

Результаты. Установлена большая клиническая эффективность подкожного введения метотрексата по сравнению с пероральным у больных ЮРА относительно: суставного синдрома, лабораторных показателей, концентрации препарата в сыворотке крови, частоты достижения минимальной эффективной концентрации через час после приема. У пациентов, получавших метотрексат подкожно, наблюдались менее выраженные воспалительные изменения в желудочно-кишечном тракте. Полиморфизм гена MTHFR не влиял на частоту токсических проявлений при лечении метотрексатом.

Выводы. Подкожное применение метотрексата является более эффективным и безопасным по сравнению с пероральным его приемом. Полиморфизм гена MTHFR не связан с большей токсичностью препарата у пациентов с ЮРА.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, метотрексат, Методжект.

EXPERIENCE OF THE USE OF DIFFERENT WAYS OF METHOTREXATUM APPLICATION DURING THE TREATMENT OF JUVENILE RHEUMATOID ARTERITIS

V.V. Berezhnoi, T.V. Marushko, E.Yu. Marushko, A.B. Herman, I.V. Romankevich

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

Objective: To compare the clinical efficacy and safety of methotrexatum (Metoject) in patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) during the different ways of its application; investigate the effect of the polymorphism of the gene, encoding methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) on the frequency and severity of side effects of the preparation.

Patients and methods. A total of 45 patients: 23 (51,1±7,5%) from which had received methotrexatum orally and 22 (48,9±7,5%) patients — subcutaneously. Effectiveness of methotrexatum treatment was evaluated after six months of therapy. In 15 patients with polyarthritis was examined serum concentration of preparation after hour of its application for determination of the frequency of achievement of minimal effective threshold methotrexatum. Polymorphism of the gene encoding MTHFR was studied in 38 patients. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy with target biopsy of the gastric mucosa after month from the start of treatment by methotrexatum.

Results. The large clinical efficacy of subcutaneous administration of methotrexatum in comparison with an oral is found in patients with JRA according to the: articular syndrome, laboratory parameters, concentration of the preparation in the blood serum, the frequency of the reaching of the minimum effective concentration after hour of application. In patients who had subcutaneous administration of methotrexatum, observed less severe inflammatory changes in the gastrointestinal tract. MTHFR gene polymorphism did not influence on the frequency of toxic effects during the treatment of methotrexatum.

Conclusions. Subcutaneous application of methotrexatum is more effective and safer than oral. MTHFR gene polymorphism is not associated with greater toxicity of the preparation in patients with JRA.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, methotrexatum, Metoject.

Сведения об авторах:

Бережной Вячеслав Владимирович — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Марушко Татьяна Викторовна — д-р мед. н., проф. каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Марушко Евгений Юрьевич — аспирант каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Герман Елена Борисовна — к. мед. н., доц. каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Романкевич Ивана Васильевна — аспирант каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 5.12.2013 г.

МЕТОДЖЕКТ (МЕТОЈЕСТ)

Склад: 1 мл розчину містить метотрексату 50 мг (у вигляді метотрексату динатрію);

Показання.

- Активна форма ревматоїдного артриту у дорослих;
- поліартритна гостра форма ювенільного (ідіопатичного) артриту у випадку неадекватної реакції на нестероїдні протизапальні лікарські засоби;
- тяжка форма псоріазу, особливо у вигляді бляшок, у разі неефективності відповідної терапії, наприклад фотолікування, PUVA-терапії і застосування ретиноїдів, а також у разі тяжкої форми псоріазного артриту у дорослих.

Протипоказання.

Гіперчутливість до компонентів препарату. Печінкова недостатність; зловживання спиртними напоями; тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв); захворювання крові в анамнезі, наприклад, гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія; тяжкі гострі або хронічні інфекції, такі як туберкульоз і ВІЛ, або інші синдроми імунodefіциту; виразки у ротовій порожнині і виразкові хвороби шлунка або кишечника у активній формі. Супутня вакцинація живими вакцинами. Вагітність або період годування груддю. Дитячий вік до 3 років.

Спосіб застосування та дози.

Розчин Методжекету для ін'єкцій можна вводити внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно (для дітей і підлітків застосовують тільки підшкірні або внутрішньом'язові ін'єкції).

Тривалість всього курсу лікування визначає лікар.

При зміні перорального на парентеральне введення може знадобитися зменшення дози внаслідок варіюючої біодоступності метотрексату після перорального застосування.

Дорослі хворі на ревматоїдний артрит.

Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату, який вводять підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 раз на тиждень. Залежно від конкретного перебігу захворювання і переносимості препарату початкову дозу можна поступово збільшувати на 2,5 мг щотижня.

Діти віком до 16 років з поліартритною формою ювенільного (ідіопатичного) артриту.

Рекомендована доза становить 10-15 мг/м² поверхні тіла/тиждень. У випадку недостатньої дії тижнева доза може бути збільшена до 20 мг/м² поверхні тіла/тиждень.

Діти віком до 16 років з поліартритною формою ювенільного (ідіопатичного) артриту повинні проходити лікування під наглядом лікаря-ревматолога, який має досвід роботи з дітьми та підлітками.

Хворі на псоріаз і псоріазний артрит.

Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату, що вводиться підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 раз на тиждень. Дозу слід підвищувати поступово, але не слід перевищувати максимальну тижневу дозу метотрексату 25 мг.

Побічні реакції.

Найбільш значущі побічні реакції являють собою пригнічення системи кровотворення і розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати попередньо заповнені шприци в оригінальній упаковці, в захищеному від світла місці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

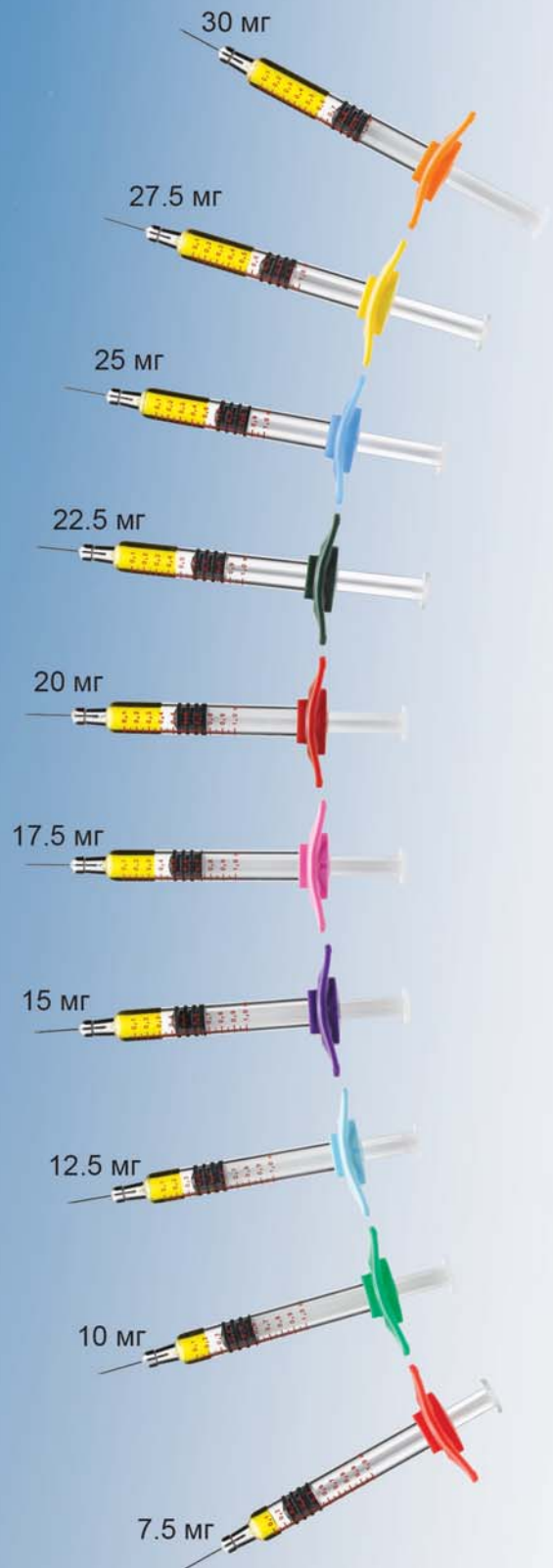
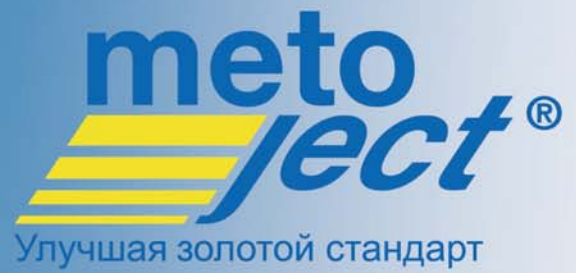
Упаковка.

Попередньо заповнені шприци, що містять 0,15 мл (7,5 мг), 0,2 мл (10 мг), 0,3 мл (15 мг), 0,4 мл (20 мг) або 0,5 мл (25 мг) розчину, в упаковках по 1, 4, 6, 12 і 24 шприци із вбудованою голкою (або голкою, що вкладається) для підшкірних ін'єкцій і спиртними прокладками.

На всі фасування нанесено позначки градації.

* Більш детальна інформація міститься в ІНСТРУКЦІЇ для медичного застосування препарату

Інформація предназначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників



Медак Україна ТОВ

«Медак Украина» тел. +38 044 499 37 55 www.medac.ua

Е.А. Ошлянская, Л.И. Омельченко

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА БАЗИСНУЮ ТЕРАПИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ

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

В статье приведены данные литературы и собственные данные о современном состоянии проблемы лечения ревматических болезней у детей с помощью средств базисной болезньюмодифицирующей терапии, механизмах их действия, тактике выбора препаратов, нежелательных эффектах лечения.

Ключевые слова: дети, ревматические болезни, базисная терапия.

Ревматические болезни включают более ста нозологических единиц и составляют 3,4–8,2% всех обращений детей к врачам. Доля их среди всей заболеваемости соматической патологией составляет от 1,7% до 4,5% в зависимости от возрастной группы. При этом в структуре инвалидности их удельный вес несколько выше — 6,2% [1]. Они объединяются общим патогенезом, в основе которого лежит аутоиммунное воспаление в структурах соединительной ткани.

В течение последних 12 лет в отделении болезней соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины» были обследованы 287 пациентов с заключительными уточненными диагнозами ревматических болезней, среди которых был 161 ребенок с ювенильным артритом, из них большинство составляли дети с ювенильным ревматоидным артритом (М.08.0), часть детей (11 пациентов) имели окончательный диагноз ювенильной спондилоартропатии (М.08.1). Остальные пациенты страдали различными системными заболеваниями соединительной ткани: 32 — системной красной волчанкой (СКВ) (М 32), 36 — ювенильным дерматомиозитом (ЮДМ) (М 33), 35 — склеродермией (М 34), 7 — смешанным заболеванием соединительной ткани (М 35.1), 5 — недифференцированным заболеванием соединительной ткани (М 35.9). Также у 5 детей был впервые установлен диагноз острой ревматической лихорадки или хронической ревматической болезни сердца, а у 6 пациентов выявлен один из системных васкулитов (болезнь Kawasaki, болезнь Такаюсу, узелковый периартериит, синдром Чарг—Стросса). Проведен анализ их анамнеза, проводимой терапии и катamnестическая оценка ее эффективности. Среди описываемых больных не учитывались пациенты с другими васкулопатиями, наблюдавшимися в отделении (геморрагический васкулит, гемохроматозы, узловатая эритема, аллергические, изолированные кожные формы васкулитов и т.п.), как не требующие назначения средств базисной болезньюмодифицирующей терапии (ББМТ).

Проведенные нами в предшествующие десятилетия исследования [2–4] позволили выявить определенные общие черты иммунологических изменений, присущих ревматическим заболеваниям. При этом преобладание изменений в гуморальном или клеточном звене иммунитета зависело от нозологической единицы. Для всех больных системными аутоиммунными заболеваниями была характерна чрезмерная экспрессия поверхностных адгезивных молекул на иммунокомпетентных клетках и неадекватность апоптоза патологических аутореактивных клонов лимфоцитов. Образование поливалентных аутоантител выявлялось при обследовании у 88% больных, что, возможно, объяснялось нарушением элиминации образованных с их включением иммунных комплексов за

счет нарушений фагоцитарного звена иммунитета. Наблюдались у обследованных нами пациентов и нарушения в системе комплемента, как врожденного, так и приобретенного генеза.

Как было отмечено, иммунопатологические сдвиги у детей с приобретенными заболеваниями соединительной ткани аутоиммунного генеза имеют некоторые отличия в зависимости от нозологической единицы. Так, для детей с ЮРА в большей мере было присуще преобладание изменений в клеточном звене иммунитета, гипериммуноглобулинемия выявлялась только у 62,73% больных, у 9,23% пациентов отмечено повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), по сравнению со взрослыми больными, значительно меньше была частота выявления серопозитивности по ревматоидному фактору (РФ) — 8–11% больных ЮРА детей; также реже в циркулирующей крови выявляются антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (14,28%) и к циклическому виментину (22,8%), позитивность по антинуклеарному фактору (АНА) — 6,52%, к дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) — лишь у 12,31% пациентов детского возраста.

Для иммунопатологических нарушений у больных СКВ детей был более характерен цитопенический синдром (43% больных), что определяет наличие максимальных сдвигов в системе гуморального иммунитета (увеличение количества В-лимфоцитов и гипергаммаглобулинемию, отмеченные в наших исследованиях в сочетании у 58% больных), высокие лабораторные показатели активности воспалительного процесса (максимальное повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка (СРБ), выраженную диспротеинемию, выявленные нами у 72% обследованных пациентов с СКВ). Повышение содержания ЦИК отмечалось у всех 100% больных, антитела к ДНК выявлены у 100–88,46% в зависимости от степени активности в различных диагностически значимых титрах, АНА — у 46,15% детей с СКВ, РФ — у 4%, антифосфолипидные антитела (АФЛАТ) — у 65,38% обследованных нами детей. Для СКВ также характерно выявление анти-С1q-антител, антител к центромерам и рибонуклеопротеиду, которые выявлялись в наших исследованиях в единичных случаях.

Имунопатологические нарушения при ЮДМ отличались от других системных заболеваний соединительной ткани меньшей выраженностью — наблюдались лишь минимальные изменения в клеточном звене системы иммунитета с нарастанием части активированных Т-лимфоцитов на фоне нормального количества лейкоцитов, у 15% пациентов отмечено умеренное увеличение количества В-лимфоцитов и цитолитических клеток. Антитела к гистидил-тРНК-синтетазе (анти-Jo-1) и антитела к скелетной мускулатуре выявляются у детей

с ЮДМ значительно реже, чем у взрослых (всего до 20% случаев), у 10% обследованных в нашем отделении больных были обнаружены в крови РФ и АФЛАТ (преимущественно к кардиолипинам), последние только при наличии клинических проявлений васкулита (ливеда, поражение околоногтевого ложа, некрозы дермы). АНА при ЮДМ также не имеют диагностического значения (10%), но их обнаружение у детей свидетельствует об определенном риске развития overlap-синдрома.

Иммунологическим нарушениям при ССД, смешанных, недифференцированных СЗСТ и overlap-синдромах у детей, наоборот, присуща высокая частота АНА-позитивности (46,15%). По нашим данным, отмечено редкое выявление при СЗСТ и ССД антицентромерных антител (по сравнению со взрослыми), только у двух больных выявлялись SS-A-, SS-B- и scl-70-антитела. Лабораторные показатели активности воспалительного процесса (СОЭ, СРБ, диспротеинемия) соответствуют его активности только в случаях системного поражения с висцеритами и минимальными кожными изменениями, не коррелируют с интенсивностью процессов фиброобразования в организме.

Исходя из патогенеза ревматических заболеваний, очевидно, что их терапия должна иметь два основных направления: подавлять избыточную активность иммунной системы и блокировать выработку медиаторов воспаления, в первую очередь простагландинов. Поэтому чаще всего она, как минимум, двухкомпонентная и проводится путем комбинации средств ББМТ и противовоспалительных препаратов (стероидных и/или нестероидных).

Средства базисной терапии применяются в ревматологии более 30 лет. Для выполнения своей терапевтической задачи они должны обладать следующими свойствами: подавлять активность и пролиферацию иммунокомпетентных клеток (иммуносупрессия); иметь способность индуцировать клиническую ремиссию; вызывать стойкий клинический эффект с его сохранением после отмены препарата. Вследствие этого все средства ББМТ имеют медленное развитие клинически значимого эффекта (обычно в течение 1–3 мес. от начала лечения).

Механизм иммунотропного действия основных средств для лечения системных заболеваний соединительной ткани, зарегистрированных в Украине, различен. При этом при назначении лечения практикующему врачу необходимо помнить и о значительном иммуносупрессивном вкладе глюкокортикостероидных препаратов, которые непосредственно обуславливают угнетение хемотаксиса и адгезии всех лейкоцитов; снижение синтеза всех провоспалительных цитокинов и экспрессии сигнальных молекул; стимулируют апоптоз как Т-, так и В-лимфоцитов.

К средствам ББМТ сегодня принято относить, в основном, препараты, обладающие цитостатическим действием и нашедшие широкое применение в предшествующие десятилетия в онкологической практике. При этом у пациентов с ревматической патологией используются значительно меньшие дозировки цитостатических средств, которые достаточны для подавления функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Так, в многочисленных клинических исследованиях доказаны [5] и внесены в аннотацию метотрексата (антифолиевый цитостатический препарат) его свойства вызывать индукцию апоптоза всех иммунокомпетентных клеток, больше активированных Т-лимфоцитов и клеток моноцитарного происхождения; замедлять пролиферацию иммунокомпетентных клеток; угнетать миграцию лимфоцитов; хемотаксис и адгезию нейтрофилов; синтез аутоантител; обра-

зование лейкотриена В₄; ингибировать активность провоспалительных цитокинов (интерлейкинов -1, -2, -6, -8 и фактора некроза опухолей (ФНО) α). Естественно, как все цитостатические препараты, метотрексат может способствовать развитию ряда нежелательных реакций в организме ребенка. Наиболее опасными среди побочных эффектов метотрексата являются острая почечная недостаточность и развитие пульмонита, однако наиболее часто практические врачи встречаются с поражением слизистых желудочно-кишечного тракта, лейкопенией и клиническими проявлениями вторичного иммунодефицита.

Другой широко используемый в ревматологической практике цитостатический препарат — азатиоприн (антипуриновый цитостатический препарат) достоверно нарушает синтез РНК и ДНК во всех иммунокомпетентных клетках со снижением их числа и функциональной активности. Наиболее клинически значимым его неблагоприятным эффектом считается поражение печени.

Циклофосфамид (алкилирующий цитостатический препарат) вызывает снижение абсолютного содержания Т- и В-лимфоцитов с преобладанием влияния на В-лимфоциты; угнетение бласттрансформации лимфоцитов в ответ на антигены и синтез антител. Среди нежелательных эффектов циклофосфамида необходимо выделить миелодепрессию, поражение слизистых желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря и развитие интерстициального поражения легких.

Способы применения и дозовые режимы метотрексата, азатиоприна и циклофосфамида отличаются в зависимости от нозологической единицы, что обуславливает и различия в его иммунотропном эффекте.

Появившийся в последние десятилетия циклоспорин А более селективен в отношении влияния на иммунную систему ребенка, его действие заключается в блокаде кальциневрина с нарушением транслокации фактора активации Т-лимфоцитов и угнетения начальных этапов их активации; уменьшении синтеза цитокинов (интерлейкинов -2, -3, -4, ФНО- α , гамма-интерферона и гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора). Используется, в основном, у больных ЮРА, наиболее часто при ревматоидном увеите. К наиболее тяжелым побочным эффектам циклоспорина относятся нарушение функции почек и печени, развитие судорожного синдрома.

Все большую популярность приобретают сегодня и новые препараты. Среди них важное место занимает лефлуномид (антипиримидиновый цитостатический препарат, который ингибирует фермент дегидроорат-дегидрогеназу). Иммунотропное действие его заключается в индукции апоптоза иммунокомпетентных клеток за счет повышения синтеза одного из проапоптотических протеинов (p53) и угнетении синтеза провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами.

Для взрослых больных рекомендована стандартная схема лечения лефлуномидом: внутрь по 100 мг в сутки в течение трех дней, затем 20 мг/сут постоянно. По эффективности сопоставим с метотрексатом, имеет даже несколько лучшую переносимость и реже вызывает миелодепрессию. Есть данные о более высокой эффективности лефлуномида в отношении качества жизни больных, особенно при раннем ревматоидном артрите. В частности, по данным базы Aetna, которая содержит информацию о 40 тысячах историй болезни, частота печеночных побочных эффектов у лефлуномида, метотрексата и других препаратов базисного действия, а также при проведении комбинированной ББМТ (лефлуномид+метотрексат, лефлуномид+другой ББМТ, метотрексат+другой ББМТ)

существенно не различалась или была даже меньшей при применении лефлуномида [6].

В последние годы проводятся исследования возможности его применения у детей. Так, по данным НЦ здоровья детей РАМН, в ревматологическом отделении ПОДКБ им. Н.Ф. Филатова лефлуномид назначался детям с ЮРА с 4 лет, при этом комбинация лефлуномида и метотрексата индуцировала развитие клинико-лабораторной ремиссии у 53% больных ЮРА (2009) [7].

Стоимость лечения лефлуномидом (препараты «Лефно», «Арава», «Лефлютаб») достаточно высока, поэтому он чаще назначается при наличии противопоказаний к применению метотрексата, его неэффективности или непереносимости, однако может использоваться и как первый базисный препарат.

На отечественном фармацевтическом рынке все большее распространение получает микофенолата мофетил (селективный ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы). Вследствие торможения синтеза гуанозина он подавляет пролиферацию как В-, так и Т-лимфоцитов, синтез аутоантител и нарушает клеточную кооперацию путем предотвращения гликозилирования поверхностных лимфоцитарных и моноцитарных гликопротеидов. Микофенолата мофетил («Селлсепт») может применяться у детей старше 12 лет, дозируется в зависимости от площади поверхности тела (при площади поверхности тела 1,25–1,50 м² возможно назначение капсул по 750 мг 2 раза/сут (суточная доза 1,5 г); при площади поверхности тела более 1,5 м² возможно назначение таблеток по 1 г 2 раза/сут (суточная доза 2 г). С 2012 г. микофенолата мофетил вошел в стандарты лечения люпус-нефрита у детей [8].

Сульфасалазин, используемый у больных ювенильными артритами, кроме широко известного противовоспалительного действия, обладает рядом свойств ББМТ-препарата: угнетает хемотаксис нейтрофилов, бласттрансформацию лимфоцитов, активацию В-лимфоцитов, а также оказывает локальный иммуномодулирующий эффект в кишечнике за счет угнетения синтеза интерлейкинов -1, -2, -6 и ФНО. В клинических испытаниях он не уступал по эффективности другим препаратам ББМТ, однако клиническая практика показывает, что достаточный контроль над течением болезни сульфасалазин обычно обеспечивает только при умеренной и низкой активности ЮРА и ювенильной спондилоартропатии. По сравнению с другими средствами ББМТ, при применении сульфосалазина наиболее часто развиваются медикаментозные аллергические реакции.

Несмотря на недостаток клинических исследований, проводимых в последние годы, сохраняют свою клиническую эффективность и высокую частоту использования и аминохинолиновые препараты. Их эффективность при аутоиммунных болезнях обусловлена угнетением антиген-презентирующей функции макрофагов и функции естественных киллеров; снижением синтеза интерлейкинов -1, -6 и ФНО- α макрофагами и синтеза гамма-интерферона Т-лимфоцитами; нарушением экспрессии рецепторов к интерлейкину-2 на Т-лимфоцитах (CD25+). Частота применения хлорохина и гидроксихлорохина у детей с ревматическими болезнями объясняется хорошим профилем безопасности, практически отсутствием жизнеугрожающих нежелательных эффектов лечения, только у единичных больных при длительной терапии развивается токсическая ретинопатия или поражение кожи.

До сих пор больным системной склеродермией ревматологами назначается купренил. Его антифиброзный эффект не подтвержден ни одним клиническим исследо-

ванием [9]. При этом доказано, что Д-пеницилламин, являющийся его действующим веществом, связывает С1-компонент комплемента, что способствует повышению элиминации ЦИК и развитию определенного иммуномодулирующего эффекта. В ряде случаев при назначении Д-пеницилламина описываются обратимые кожные высыпания, тромбоцитопения и протеинурия.

С учетом описанных различий в иммуотропном действии средств ББМТ, в идеале выбор препарата должен осуществляться на основании выявления изменений в показателях состояния системы иммунитета в момент принятия решения о ее назначении у каждого больного индивидуально. Однако в практическом здравоохранении отсутствуют возможности углубленного обследования пациентов с использованием большого числа иммунологических показателей, в то время как ББМТ должна назначаться сразу после установления диагноза. Поэтому общепринятой тактикой ее выбора является ориентация на вариант клинического течения болезни, который, как правило, соответствует и определенным иммунопатологическим сдвигам, при этом необходимо учитывать наличие всех коморбидных состояний для прогнозирования риска развития нежелательных эффектов лечения.

22.10.2012 МЗ Украины был утвержден унифицированный клинический протокол медицинской помощи детям, больным ювенильным артритом, в котором существенное место отводится более раннему использованию средств биологической терапии (адалимумаб, тоцилизумаб) и уточнению показаний к их назначению [10].

В настоящее время в мире зарегистрированы для лечения ревматоидного артрита следующие препараты биологического действия: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт (которые противодействуют эффектам ФНО); ритуксимаб (генно-инженерные химерные анти-CD20 моноклональные антитела (Мабтера), вызывающие ослабление антиген-презентирующей функции В-лимфоцитов в отношении индукции пролиферации и синтеза цитокинов CD4+ Т-клетками; деструкцию aberrантных ростковых центров со снижением образования аутоантиген-специфических В-клеток памяти, плазматических клеток и синтеза антител; истощение предшественников плазматических клеток; модуляцию активности других аутореактивных клеток за счет нарушения функции Т-клеток; активацию Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+); анакинра (антитела к интерлейкину-1); абатасепт (воздействует на CD80, CD86, CD28-экспрессирующие клетки). Особенностью этой группы средств, с точки зрения большинства исследователей, является быстрое развитие явного улучшения, потенцирование эффекта средств ББМТ, в первую очередь метотрексата [11].

Так, по данным регистра Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring, среди 707 пациентов с ЮРА, наблюдаемых в 11 ревматологических центрах, среди которых 257 был назначен адалимумаб и 151 - инфликсимаб, у 8,2% и 20,5% соответственно лечение через год было прекращено, а у 7,1% и 31% в соответствующих группах потребовалось повышение дозы препаратов. При этом у большинства пациентов терапия этими препаратами проводилась в дозах, не соответствующих зарегистрированным [12].

Продолжаются исследования и возможностей использования препаратов биологического действия при других ревматических болезнях, преимущественно при СКВ. Кроме наиболее рано зарегистрированного для ее лечения ритуксимаба (Мабтера), механизм действия которого описан выше; антагонистов интерлейкина-1 (Анакинра, Ралейкин), так же, как и при ревматоидном артрите,

применяются анти-ФНО-препараты: инфликсимаб (химерные иммуноглобулины G к ФНО- α — Ремикейд), адалимумаб (моноклональное человеческое антитело к ФНО- α — Хумира), который связывает растворимые и свободные рецепторы к ФНО- α ; способствует угнетению синтеза интерлейкина-6; хемотаксиса лимфоцитов; и растворимые рецепторы к ФНО (Этанарцепт, Энбрель), связывающие растворимые формы ФНО- α и - β ; гуманизированные антитела к интерлейкину-6 — тоцилизумаб (Актемра). В Европе, Канаде и США в 2011 г. для лечения СКВ одобрен новый препарат антител к В-лимфоцитам беллимумаб (Бенлиста).

Однако длительное изучение эффективности и безопасности применения препаратов биологической терапии позволило описать и ее отрицательные стороны, к которым относятся выраженное угнетение противоинфекционного и (потенциально) противоопухолевого иммунитета; высокий риск развития аллергических реакций и индукцирования аутоиммунных синдромов, связанный с тем, что биологические препараты по химической структуре являются белками; высокая стоимость лечения [11].

Вследствие высоких рисков развития нежелательных эффектов при применении препаратов биологического действия, недостаточной информации о катамнезе больных, получавших такое лечение, малой доступности его в условиях нашей страны и узконаправленного механизма действия препаратов, их применение весьма ограничено, что обуславливает сохранение необходимости широкого использования средств ББМТ при ревматических болезнях у детей.

Анализ проводимой в отделении заболеваний соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ НАМНУ» терапии средствами ББМТ у больных ревматическими болезнями в динамике наблюдения показал, что большинство детей (171 пациент) получали системные глюкокортикостероидные препараты (метилпреднизолон или преднизолон), 218 больных — цитостатические препараты (азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, лефлуномид, селлсепт, циклоспорин А), из них 106 больных в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами, 12 детей — сульфосалазин, 13 детей — купренил, 145 — далагил или плаквенил.

Лечение ББМТ при весьма ограниченном выборе препаратов имеет свои особенности при разных заболеваниях. Наиболее изученной и регламентированной является терапия ЮРА.

EULAR были разработаны рекомендации по лечению ревматоидного артрита средствами ББМТ, согласно которым лечение ими должно начинаться сразу после установления диагноза, при активном артрите компонентом первой линии терапии должен быть метотрексат, а для пациентов с факторами неблагоприятного прогноза, не получавших ранее средств базисной терапии, может быть предложена комбинированная терапия метотрексатом и генно-инженерным биологическим препаратом после 6-месячного курса терапии парентеральным метотрексатом [13].

Современные стандарты курации раннего ревматоидного артрита [14] основываются на том, что эффективность метотрексата подтверждена в многочисленных клинических исследованиях (категория доказательности А). Терапия раннего артрита должна начинаться как можно раньше, желательнее в пределах 3 месяцев от появления симптоматики (категория доказательности В). Доказано, что раннее назначение средств ББМТ позволяет улуч-

шить функцию и замедлить деструкцию суставов (категория доказательности В), при этом чем больше длительность болезни к моменту первого назначения препарата ББМТ, тем ниже эффективность (категория доказательности А). В этих рекомендациях указано, что регулярный мониторинг активности ревматоидного артрита и ответа на лечение (рекомендован индекс DAS) улучшает результаты терапии (категория доказательности В), и акцентируется внимание на необходимости тщательного мониторинга токсичности препаратов. При этом рекомендуется продолжать лечение неопределенно долго, включая периоды ремиссии.

По нашему мнению, вопрос о длительности терапии остается спорным. Преждевременная отмена препарата, по мнению большинства исследователей (Y.H. Lin, B.S. Gottlieb), более чем у половины пациентов способна повлечь за собой развитие рецидива заболевания в течение первого года после прекращения лечения [15]. С другой стороны, при наличии стойкой ремиссии заболевания в течение двух-трех лет, большинство родителей, даже в случаях с предшествующим хорошим комплаенсом, предпринимают попытки самостоятельного прекращения приема препаратов. Поэтому целесообразной является разработка не только критериев назначения ББМТ, но и ее отмены.

Исследования по изучению эффективности и безопасности применения метотрексата при ревматоидном артрите продолжаются более полувека: открытые исследования проводились еще в 1950–1980 гг.; рандомизированные, плацебо-контролируемые — в 1983–1985 гг.; активные сравнительные исследования с другими синтетическими препаратами — в 1985–1995 гг. Долговременные проспективные исследования начались одновременно с 80–90-х гг. Комбинированные исследования с синтетическими препаратами, активные сравнительные исследования с биологическими препаратами, комбинированные исследования с биологическими препаратами — продолжаются до настоящего времени.

В педиатрической ревматологии использование метотрексата в качестве базисного лечения ЮРА ведет свой отсчет с 1986 г., когда ученые из Германии Н. Truckenbrodt и R. Hafner опубликовали результаты наблюдений за 19 пациентами с системным вариантом ЮРА [12]. В дальнейшем A. Ravelli (Италия) указывает на необходимость раннего назначения базисной терапии метотрексатом у детей с ЮРА (менее двух лет от начала заболевания при отсутствии признаков рентгенологического прогрессирования), когда аутоиммунный процесс еще не привел к необратимым структурным изменениям опорно-двигательного аппарата. В различных литературных источниках указывается, что на фоне ранней терапии метотрексатом от 5 до 45 % детей с ювенильными хроническими артритом достигают ремиссии в среднем через 6–13,5 мес.

Особенностью применения метотрексата в педиатрической практике является расчет дозы препарата на площадь поверхности тела ребенка.

Среди наблюдаемых нами больных ЮРА 140 (49,28%) пациентов получали метотрексат в составе комплексной терапии, 11 (6,8%) — азатиоприн, 3 — лефлуномид, 12 (7,4%) — сульфосалазин, 106 (65,8%) — далагил или плаквенил, 2 — циклоспорин, 2 — препараты золота, 5 — на протяжении всего периода наблюдения не получали средств ББМТ.

Наиболее эффективными при ЮРА считаются такие рекомендуемые сочетания лекарственных средств, как метотрексат + лефлуномид; метотрексат + циклоспорин;

метотрексат + сульфасалазин и метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин. Среди наблюдаемых нами пациентов с ЮРА только 5 пациентов получали комбинированную базисную терапию (2 — метотрексат и делагил, 1 — метотрексат и сульфасалазин, 1 — метотрексат и циклофосфамид, 1 — метотрексат и лефлюномид), назначение аминохинолиновых препаратов практиковалось чаще всего в дебюте заболевания с последующей заменой на метотрексат или после его использования в случаях с его высокой эффективностью.

При проведении анализа эффективности терапии нами, как и другими исследователями, были отмечены следующие преимущества терапии метотрексатом: достоверно высокая эффективность (сохраняется и при длительной терапии), особенно по сравнению с аминохинолиновыми препаратами; лучшая приверженность к терапии по сравнению с другими препаратами (от приема метотрексата отказались самостоятельно только родители 4 пациентов из 140 получавших детей, тогда как от приема азатиоприна — 4 из 11 пациентов, что, возможно, обусловлено кратностью необходимого приема препарата, препараты золота и циклоспорина были отменены лечащими врачами); возможность комбинирования с другими иммуносупрессивными средствами и генно-инженерными биологическими препаратами; низкая токсичность; относительная дешевизна.

Анализ данных катамнеза терапии, проводимой в нашем отделении у 161 больного ЮРА, позволил подчеркнуть, что основные схемы применяемой терапии существенно не отличались от общепринятых. Так, детям с олигоартритом назначались хинолиновые производные (6–8 мг/кг/сут) — 3/4 больных. В большинстве случаев это происходило еще до первой госпитализации в наше отделение. При неэффективности в течение 1–6 месяцев назначался метотрексат в дозе 7,5–10 мг/м² в неделю, у ряда больных (21 пациент) с выраженным экссудативным компонентом синовита — в сочетании с интраартикулярным назначением глюкокортикостероидных препаратов. При наличии переднего увеита практиковалось более раннее назначение метотрексата или назначение циклофосфана (последний в дозе 3,5–5 мг/кг/сут).

У детей с полиартритическим вариантом течения ЮРА метотрексат чаще всего назначался в дозе 12–15 мг/м²/нед, при недостаточной эффективности — до 20 мг/м²/нед, более чем в половине случаев сочетался с пероральным назначением глюкокортикостероидов (в дозе не более 0,5 мг/кг) с их последующей отменой. При неэффективности в течение 3–6 месяцев и/или появлении его побочных действий применялась комбинированная терапия. При системном варианте ЮРА лечение всегда начиналось с приема глюкокортикостероидных препаратов перорально или парентерально в суточной дозе от 1 мг/кг до 10 мг/кг, метотрексат использовался в дозе 10 мг/м²/нед, при недостаточной эффективности проводилась замена на парентеральный (внутримышечный или подкожный) путь введения метотрексата (препарат Методжект, немецкой компании Медак ГмбХ) и (или) увеличение его дозы до 15–20 мг/м²/нед; замена базисного препарата на азатиоприн (в среднем, в дозе 1,5 мг/кг/сут); коррекция дозы или замена глюкокортикостероидного препарата.

Преимуществами парентерального введения метотрексата являются: лучшая биодоступность препарата, не зависящая от степени его индивидуальной абсорбции (последняя может варьировать в пределах 20–80% от вводимой дозы, Hoekstra et al. 2004; лучшая

переносимость (в 100% случаев использования парентерального введения метотрексата в наших наблюдениях); лучшая эффективность по сравнению с приемом внутрь (Braun et al. 2008); большая эффективность (ниже минимальная эффективная доза до 10%); более быстрое наступление клинического эффекта (в среднем на 11 дней по нашим наблюдениям); более быстрое начало действия (Braun et al. 2008); доказанная безопасность применения у детей; меньшее количество регистрируемых нежелательных эффектов терапии, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта (Rutkowska-Saket et al. 2010); возможность исключить необходимость в терапии ингибиторами ФНО-α (Bharadwaj et al.) [16]. Также следует помнить, что при дозировке 15 мг/нед назначается только парентеральный путь введения [18].

С точки зрения некоторых авторов, переход на парентеральный прием метотрексата при ЮРА должен рассматриваться в качестве перспективного варианта терапии в случаях, если при назначении комбинированного лечения препаратами биологической терапии и метотрексатом внутрь не был достигнут успех [17].

Особенностью базисного лечения СКВ является конкретизация показаний в зависимости от клинического варианта течения, ограничение их применения при наличии цитопенического синдрома и гепатита. Основным показанием к назначению средств ББМТ при СКВ является наличие маркеров неблагоприятного прогноза, невозможность повышения дозы или недостаточная эффективность стандартных доз глюкокортикостероидных препаратов. В нашем отделении метотрексат применялся только у двух больных СКВ при наличии артрита и стойких поражений кожи в дозе 10–15 мг/м²/нед. Азатиоприн назначался четырем пациентам в качестве поддерживающей терапии при наличии в дебюте люпус-нефрита и (или) гепатита, его суточная доза составляла 2–3 мг/кг. Наиболее часто (у трети больных) в качестве ББМТ применялись препараты циклофосфата. Циклофосфан был препаратом выбора при поражении почек (7 пациентов), нервной системы (2 ребенка с цереброваскулитом), полисерозите (3 пациента), васкулопатии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом (1 больной). Среди них у троих детей циклофосфан применялся в начале лечения в рамках пульс-терапии — до 1000 мг/введ, у остальных применялся вначале парентерально — в дозе 100–200 мг на введение 3–5 раз с переходом на пероральный прием в суточной дозе 1–2 мг/кг в течение от двух до пяти месяцев.

Аминохинолиновые препараты назначались у 11 обследованных нами больных с СКВ при преобладании поражения кожи и первично-хроническом течении в суточной дозе 200–400 мг/сут. Длительность их применения колебалась от одного месяца до шести лет. Несмотря на их широкое использование, по данным комитета EULAR, имеется лишь несколько рандомизированных контролируемых исследований, демонстрирующих их эффективность при СКВ. В большинстве исследований было показано улучшение на фоне терапии, но не ясно, были ли эти пациенты с активной СКВ или с остаточными проявлениями активности. Доказательства обычно ограничены слишком малочисленными выборками.

Лефлюномид был назначен одному пациенту в связи с неэффективностью терапии другими базисными средствами (метотрексат) в дозе 10 мг/сут, которую больная получает до настоящего времени, микофетил фенонат —

одному больному с люпус-нефритом при неэффективности применения циклофосфана, в последующем через год был отменен в связи с плохой переносимостью.

Все дети с васкулитами (6 пациентов), наблюдавшиеся в нашем отделении, получали циклофосфамид в схеме лечения, аналогичной описанной у детей с СКВ.

Показаниями для назначения средств ББМТ у детей с ЮДМ мы считали наличие маркеров неблагоприятного прогноза, невозможность повышения дозы или недостаточная эффективность стандартных доз глюкокортикостероидных препаратов, являющихся препаратами первой линии при этом заболевании. Среди них 12 пациентов (33,3%) получали делагил, 6 (17%) — метотрексат, по 1 больному — купренил и циклофосфамид в качестве базисного средства.

Анализ тактики базисного лечения детей с системной склеродермией, синдромом Шарпа и overlap-синдромами, наблюдавшихся в нашем отделении, показал, что их терапия наиболее хаотична и затруднена вследствие полиморфности и неодномоментности развития симптомокомплекса, что приводит к неоднократному изменению формулировки диагноза и наименьшей эффективности терапии по данным оценки активности клинических проявлений болезни.

Чаще всего лечащими врачами в качестве стартовой терапии (в 28 случаях) назначались аминохинолиновые препараты, только 3 ребенка с первичными поражениями суставов получали метотрексат (двое — парентерально) и 12 пациентов — Д-пеницилламин. Среди этой группы больных было наибольшее число пациентов (10 детей), которым вообще не назначались средства базисной терапии.

Анализ современного клинического течения болезни, характера лечения больных, наблюдавшихся в нашем отделении, позволил выявить основные проблемы при

назначении им терапии: не всегда своевременно устанавливался диагноз; отмечались трудности выбора препарата и дозового режима глюкокортикостероидной и ББМТ; недостаточность ее контролирующего эффекта и неконкретность показаний для ее выбора в стандартах лечения; высокая общая стоимость лечения, что определяет невозможность его полного соответствия мировым стандартам; ограничение возможности использования средств биологической терапии из-за отсутствия обеспеченности препаратами; частое возникновение побочных эффектов за счет недостаточного учета сопутствующей патологии; широкий спектр препаратов необходимой сопроводительной терапии, что приводит к неоправданной полипарагазии и непредсказуемому их взаимодействию.

В течение первых трех месяцев от начала ББМТ у большинства больных была достигнута клинико-лабораторная ремиссия заболевания. Только у 9 (4,3%) детей ее не наблюдалось, из них в анамнезе у 4 больных отмечался летальный исход.

У 18,46% пациентов из 208 детей, получавших лечение ББМТ, в процессе наблюдения проводилась замена средств базисной терапии, из них только 8 (2,78%) человек получали в течение периода наблюдения поочередно три базисных препарата, и только 6 (2,09%) человек — комбинированную терапию двумя средствами ББМТ.

Отмена средств ББМТ проводилась в процессе терапии в случаях возникновения нежелательных эффектов (в большинстве случаев временная) у 22 (7,6%) пациентов (у 1 ребенка вследствие развития туберкулеза, у 2-х — желудочно-кишечного кровотечения, у 1 — пневмонита, у 3 детей — цитопении, у 15 больных при повышении активности трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей референтных значений); у такого же

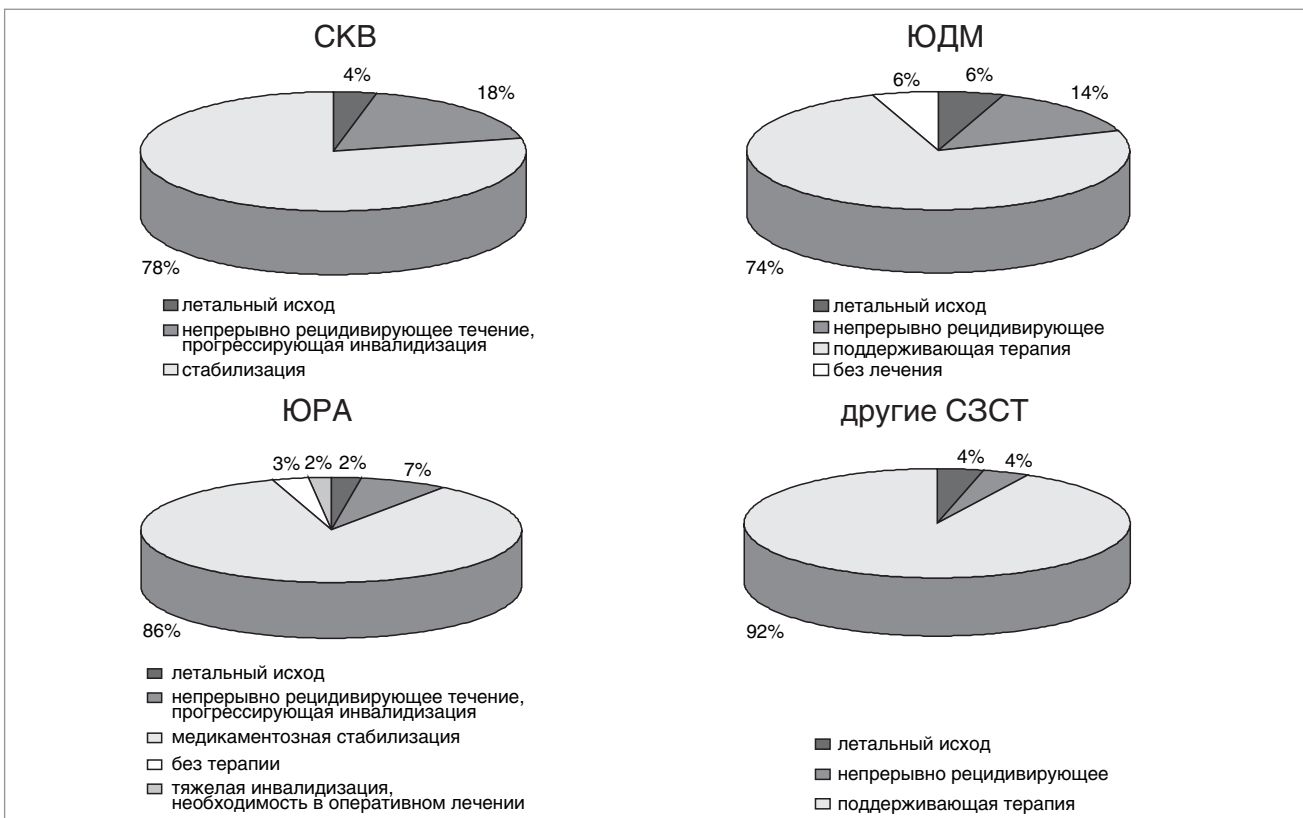


Рис. Эффективность ББМТ у детей с ревматическими болезнями в анамнезе 1–10 лет

количества больных в связи с плохой переносимостью (19 из них получали метотрексат, 1 — селлсепт, 2 — циклофосфамид); у некоторых больных при достижении цели терапии (8 пациентов — 2,7%) или недостаточной эффективности (12 пациентов — 4,2% случаев); изначально нерациональном назначении (3 ребенка — в 2 случаях неправильно установленный диагноз и некорректный выбор препарата у 1-го больного).

Эффективность терапии была прослежена в долгосрочном анамнезе в течение 1–10 лет. В целом у

83,62% пациентов отмечена медикаментозная, а в ряде случаев — и безмедикаментозная стабилизация процесса (рис.).

Таким образом, опыт применения медленно действующих болезньюмодифицирующих препаратов в детской ревматологии достаточно большой. Он свидетельствует, что **применение средств базисной терапии сохраняет высокую эффективность, что при их доступности служит основанием для широкого и своевременного применения в педиатрической практике.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2008-2009 рр. — К. : Поліум, 2010 — 329 с.
2. Омельченко Л. І. Імунологічна діагностика захворювань, які маніфестують суглобовим синдромом у дітей : [метод. реком.] / Л. І. Омельченко, О. А. Ошлянська, В. П. Чернишов. — К. : Вишнєпольський, 2010. — 24 с.
3. Омельченко Л. І. Імунопатологічні механізми розвитку ревматичних хвороб у дітей як підстава вибору лікувальної тактики / Л. І. Омельченко, О. А. Ошлянська // Суч. педіатрія. — 2011. — № 1. — С. 135—141.
4. Ошлянська О. А. Імунологічні зміни та порушення процесів катаболізму білків при ревматичних хворобах у дітей / О. А. Ошлянська // Перинатол. і педіатрія. — 2011. — № 2. — С. 52—55.
5. Шуба Н. М. Актуальність метотрексата в базисній терапії ревматоїдного артрита / Н. М. Шуба, А. Г. Дубкова, Т. Д. Воронова // Здоров'я України. — 2008. — № 17 (198).
6. Olsen N. J. New drugs for rheumatoid arthritis / N. J. Olsen, C. M. Stein // New Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 2167—2179.
7. Longer-term safety data for adalimumab / J. Glare // Ann Rheum Dis. — 2009. — Vol. 68. — P. 1863—1869.
8. KDIGO / Clinical Practice Guideline. — 2012. — Vol. 2. — P. 2. [Electronic resource]. — Assess mode: <http://www.kidney-international.org>. — Title from a screen.
9. Foeldvari I. Current development in pediatric systemic sclerosis / I. Foeldvari // Curr. Rheumatol Rep. — 2009. — Vol. 11 (2). — P. 97—102.
10. Унифікований клінічний протокол медичинської допомоги дітям, больним ювенільним артритом // Здоров'я України. — 2012. — № 4 (23).
11. Каратеев Д. Е. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита [Электронный ресурс] / Д. Е. Каратеев. — Режим доступа : <http://www.lvrach.ru/2007/02/4534789>. — Название с экрана.
12. DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Регистр) / Kievit W. et al., 2008.
13. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J. Smolen, R. Landewe, F. C. Breedveld [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — Vol. 69. — P. 964—975.
14. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standard Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / B. Combe, R. Landewe, C. Lucas [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2007. — Vol. 66. — P. 34—45.
15. Алексеева Е. И. Оценка контролирующего влияния метотрексата на течение ювенильного ревматоидного артрита / Е. И. Алексеева, И. Е. Шахбазян, О. В. Улыбина // Рос. педиатрич. журн. — 1999. — № 5. — С. 23—25.
16. Differential therapy in early and late stage of rheumatoid arthritis текст / F. C. Bharadwaj [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2008. — Vol. 47 (2). — P. 222.
17. Pediatric Rheumatology international trials organization. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate / Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V. [et al.] // Arthritis Rheum. — 2004. — Vol. 50 (7). — P. 2191—2201.
18. Understanding the Mechanisms of Action of Methotrexate Implications for the Treatment of Rheumatoid Arthritis Henghe Tian, M.D., and Bruce N. Cronstein, M.D. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2007;65(3):168–73

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА БАЗИСНУ ТЕРАПІЮ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБ У ДІТЕЙ

О.А. Ошлянська, Л.І. Омельченко

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

У статті наведені дані літератури та власні дані щодо стану проблеми лікування ревматичних хвороб у дітей за допомогою засобів базисної хворобомодифікуючої терапії, механізмів їхньої дії, тактики вибору препаратів, небажаних ефектів лікування.

Ключові слова: діти, ревматичні хвороби, базисна терапія.

MODERN OPINION TO BASIC THERAPY RHEUMATIC DISEASES IN CHILDREN

О.А. Oshlyanska, L.I. Omelchenko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

The data on a modern condition of a problem of treatment rheumatic diseases in children with the help of means basic literatures and own - modifying of therapy, their mechanisms of action, tactics of a choice of preparations, undesirable effects of treatment are given in this article

Key words: children, rheumatic diseases, basic therapy.

Сведения об авторах:

Ошлянская Елена Анатольевна — д.мед.н., ст. науч. сотр. отделения заболеваний соединительной ткани у детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины». Адрес: 04050, г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-62-20

Омельченко Людмила Ивановна — д-р мед. н., проф., зам. директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины». Адрес: 04050, г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-62-20

Статья поступила в редакцию 21.05.2013 г.

Міністерство охорони здоров'я України

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ ІЗ ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В

Наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013

Київ – 2013

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України
Від 29.01.2013 р. №59**Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:**

Ag	Антиген
AMA	антимітохондріальні антитіла
ANA	антинуклеарні антитіла
ELISA	твердофазний імуоферментний аналіз
HBsAg	ядерний антиген вірусу гепатиту В
HBeAg	антиген «е» вірусу гепатиту В
HBsAg	поверхневий антиген вірусу гепатиту В
IgG	імуноглобулін класу G
АЛТ	аланінамінотрансфераза
Анти -	загальні антитіла до серцевинного антигену вірусу
HBsAg	гепатиту В (HBsAg)
Анти-HBсor	антитіла до ядерного антигену вірусу гепатиту В
Анти-HBe	антитіла до антигену «е» вірусу гепатиту В
Анти-HBs	антитіла до поверхневого антигену вірусу гепатиту В
Анти-HBГ,	антитіла до вірусу гепатиту В
Анти-HBV	
Анти-HГC,	антитіла до вірусу гепатиту С
Анти-HCV	
Анти-LKM-1	антимікросомальні антитіла до печінки, нирок
АСТ	аспартатамінотрансфераза
АТ	антитіла
АТПО	антитіла до тиреопероксидази
АТТГ	антитіла до тиреоглобуліну
в/в	внутрішньовенно
в/м	внутрішньом'язово
ВГВ	вірус гепатиту В
ВМН	верхня межа норми
ВН	вірусне навантаження
ГГТП	гаммаглутамілтранспептидаза
ГЦК	гепатоцелюлярна карцинома
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ	електрокардіографія
ІГА	індекс гістологічної активності
ІФА	імуоферментний аналіз
ІФН	інтерферон
ЛФ	лужна фосфатаза
МКХ-10	міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МРТ	магнітно-резонансна томографія
п/ш	підшкірно
Пер-ІФН	пегільований інтерферон
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПТІ	протромбіновий індекс
РНК	рибонуклеїнова кислота
РВВ	рання вірусологічна відповідь
ТТГ	тиреотропний гормон
УЗД	ультразвукове дослідження
ФЕГДС	фіброезофагогастроудоденоскопія
ХВГ	хронічний вірусний гепатит
ХГ	хронічний гепатит
ХГВ	хронічний гепатит В
ЦП	цироз печінки
ЧСЧ	чоловіки, які мають секс із чоловіками
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів

А. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

А. 1 Діагноз: Хронічний вірусний гепатит В без дельта-антигену

А. 2 Шифр згідно МКБ-10:

B18.1 – Хронічний вірусний гепатит В без дельта-антигену

А. 3 Потенційні користувачі: дитячі гастроентерологи, лікарі-педіатри, лікарі загальної практики-сімейної медицини, організатори охорони здоров'я

А. 4 Мета протоколу: стандартизувати медичну допомогу дітям із хронічним вірусним гепатитом В.

А. 5 Дата складання – 2012 р.

А. 6 Дата планового перегляду протоколу – 2017 р.

Б. Епідеміологія та діагностичні критерії:

Хронічний вірусний гепатит – дифузне запальне захворювання печінки, викликане вірусом гепатиту В, тривалістю більше, ніж 6 місяців. Розповсюдженість хронічних гепатитів серед дитячого населення України сьогодні складає 0,25 %.

Клінічні терміни для опису ВГВ- інфекції та діагностичні критерії.

Діагностичні критерії хронічного гепатиту В:

1. Виявлення HBsAg >6 місяців.
2. Рівень ДНК ВГВ у сироватці >20000 МЕ/мл (10⁵ копій/мл), мінімальні значення 2 000-000 МЕ/мл (10⁴–10⁵ копій/мл).
3. Стійке або періодичне підвищення рівнів АЛТ/АСТ.
4. Ознаки хронічного гепатиту з помірними або тяжкими некротично-запальними змінами в біоптаті печінки.

Залежно від наявності чи відсутності HBeAg ХГВ підрозділяють на *HBeAg-позитивний та HBeAg-негативний* гепатит.

Неактивне носійство HBsAg - стійка інфекція печінки ВГВ, що не супроводжується значимим та прогресуючим некротично-запальним ураженням.

Діагностичні критерії неактивного носійства HBsAg:

1. Виявлення HBsAg >6 місяців.
2. HBeAg-, анти-HBe +.
3. Рівень ДНК ВГВ у сироватці <2000 МО/мл.
4. Стійко нормальні рівні АЛТ/АСТ.
5. Дані біопсії печінки підтверджують відсутність активного гепатиту.

Гепатит В, що розрішився, – наявність в анамнезі інфекції ВГВ, що не супроводжується подальшими вірусологічними, біохімічними або гістологічними ознаками активної вірусної інфекції чи захворювання.

Діагностичні критерії гепатиту В, що розрішився:

1. Наявність в анамнезі гострого або хронічного гепатиту В чи наявність анти-HBc ± анти-HBs.
2. HBsAg-.
3. Відсутність у сироватці виявленого рівня ДНК ВГВ*.
4. Нормальні рівні АЛТ/АСТ.

* Дуже низькі рівні можна виявити, використовуючи чутливі кількісні методи ПЛР.

Загострення або спалах гепатиту В - транзиторне підвищення рівня амінотрансфераз більше, ніж в 10 разів вище верхньої межі норми, і більше, ніж в 2 рази висхідного рівня.

Реактивація гепатиту В - повторне активне некротично-запальне ураження печінки пацієнта, у якого було неактивне носійство HBsAg або гепатит В, що розрішився.

Кліренс HBeAg - зникнення раніше виявленого HBeAg у пацієнта.

Сероконверсія HBeAg - зникнення HBeAg і поява анти-HBe у пацієнта, у якого раніше виявляли HBeAg, а анти-HBe антитіла були відсутні.

Реверсія HBeAg - повторна поява HBeAg у пацієнта, у якого раніше виявляли анти-HBe антитіла, а HBeAg - не виявляли.

Б. 2 ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Б. 2.1 Амбулаторний етап		
Дітям з підозрою на ВГВ необхідно проводити скринінгове обстеження	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості А)	Обстеження та спостереження лікарем – дитячим гастроентерологом, педіатром чи дитячим інфекціоністом
Обстеження пацієнтів із підозрою на ВГВ здійснюється амбулаторно та стаціонарно	Діагноз ВГВ встановлюється лікарем згідно класифікаційних критеріїв	Забезпечення своєчасного встановлення діагнозу ВГВ
Б. 2.2 Стаціонарний етап		
Усі хворі на ВГВ госпіталізуються в стаціонар	Направлення на госпіталізацію здійснюється лікарем	Лікування ХГВ у дітей повинно проводитися у спеціалізованих медичних закладах (центрах), медичним персоналом, який має досвід лікування даної патології
Тривалість стаціонарного лікування	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутріціології ХМАПО	Обмежується строками досягнення клінічної ефективності терапії

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Б. 2.3 Діагностика		
Встановлення діагнозу ВГВ	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості А)	Скринінгове дослідження на інфекцію ВГВ включає: визначення HBsAg та антитіл до поверхневого антигену вірусу гепатиту В (анти-HBs). При позитивному результаті дослідження антитіл до ядерного антигену вірусу гепатиту В (анти-HBc) необхідно додатково визначити HBsAg та анти-HBs, щоб диференціювати стани інфекції та імунітету до інфекції
Посиндромний біохімічний підхід, прийнятий у сучасній гепатології, дозволяє оцінити функціональний стан печінки у дітей із ХГ	EASL Clinical Practice Guidelines (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості В)	Не існує абсолютного біохімічного критерію ураження печінки при ВГВ-інфекції. Найбільш чутливим та інформативним є синдром цитолізу. Виразність проявів біохімічних синдромів визначається ступенем активності некротично-запального процесу в печінці та максимально представлені у дітей із високою та помірно активним гепатитом. Синдром холестазу рідко виявлявся у хворих дітей із ХГВ. Ступінь підвищення трансаміназ покладений в основу оцінки активності процесу в печінці: мінімальна активність – підвищенням трансаміназ до 1,5-2 норм, низька – до 3-5 норм, помірна – підвищення трансаміназ до 9 норм, висока – вище 9 норм. У багатьох випадках ХГВ кореляція між активністю печінкових амінотрансфераз і гістологічною активністю запального процесу у печінці та рівнем фіброзу може бути відсутньою. Нормальний показник активності АЛТ не слід розглядати ізольовано при вирішенні питання про призначення лікування, а слід оцінювати одночасно з рівнем вірусемії ВГВ та стадією фіброзу.
Б. 2.4 Лікування		
Медикаментозна терапія повинна проводитись із урахуванням віку хворого та фази інфекційного процесу, штаму та бажано генотипу вірусу, активності та стадії гепатиту, ефективності попереднього лікування	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості В)	Лікування ХГВ потребують пацієнти із високим ризиком прогресування хвороби або хворі із сформованим ЦП для попередження його декомпенсації. <i>Основними критеріями для призначення протівірусної терапії є: кількість ДНК ВГВ, рівень АЛТ і гістологічні зміни в печінці (активність та виразність фіброзу).</i> Режимні заходи для дітей, хворих на ХГВ: охоронний режим; при необхідності терапія супутньої патології шлунково-кишкового тракту; обмеження прийому медикаментів; усунення факторів, які можуть провокувати загострення хронічних гепатитів (інсоляція, контакт із засобами побутової хімії та іншими токсичними речовинами, заборона куріння та вживання слабоалкогольних напоїв для підлітків, вакцинація, тощо)
Мета лікування ХГВ	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості В)	Підвищення якості та тривалості життя шляхом забезпечення с стабільного пригнічення реплікації ВГВ та досягнення ремісії для попередження розвитку цирозу печінки, печінкової недостатності та ГЦК.
Б. 2.5 Вакцинація та профілактика передачі		
Дітям, які належать до груп ризику та мають негативні результати скринінгового обстеження на ВГВ-інфекцію, рекомендовано проведення вакцинації проти гепатиту В (або проти ВГВ + ВГА)	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості В)	Згідно з наказом МОЗ України від 16.09.2011 №595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів».
У випадку виявлення дітей, які інфіковані ВГВ, необхідно проводити профілактику передачі ВГВ іншим особам	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості В)	– необхідно забезпечити вакцинацію (за необхідністю членам родини та статевим партнерам); – користуватися методами бар'єрної контрацепції; – користуватися індивідуальними туалетними засобами (зубні щітки, бритви та ін.) – не тримати відкритими рани та порізи; – очищувати п'ятна крові за допомогою м'яких або відбілюючих засобів. Новонародженим, матері яких інфіковані ВГВ, необхідно ввести імуноглобулін до ВГВ (HB Ig) та вакцину від гепатиту В при народженні та закінчити рекомендований курс вакцинації. (I), а також провести дослідження для оцінки відповіді на вакцинацію в віці 9–15 місяців (III). Решті вакцинованим при збереженні ризику зараження оцінку ефективності вакцинації проводять через 1–2 міс. після введення останньої дози вакцини (III). Дітям та підліткам із позитивним результатом HBsAg можна брати участь в усіх видах діяльності, в т.ч. займатися контактними видами спорту; можна відвідувати дошкільні заклади та школу, ізолювати таких дітей від інших не потрібно. Такі діти можуть користуватися загальною їжею та посудом, а також цілувати інших.
Б. 2.6 Диспансерний нагляд		
Диспансерний нагляд – протягом життя	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутріціології ХМАПО	Із диспансерного нагляду діти з ХГВ та хронічною ВГВ-інфекцією незалежно від того, пройшли вони курс протівірусної терапії чи ні, не знімаються. Спостереження за такими хворими повинен здійснювати педіатр-гастроентеролог або педіатр-інфекціоніст. Схема нагляду за такими хворими представлена в табл. 4. Пацієнтам із цирозом печінки в результаті вірусного гепатиту В необхідно проводити скринінг на ГЦК (УЗД та визначення α-фетопротеїну в сироватці крові) кожні 6 міс. (клас II -2).

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Б. 2. 6 Санаторно-курортне лікування		
Санаторно-курортне лікування при ХГВ показано при відсутності активності запального процесу в печінці	Наказ МОЗ України від 12.01.2009 № 4 «Про направлення дітей на санаторно-курортне лікування в санаторно-курортні заклади (крім туберкульозного профілю)»	Направлення в санаторій та обстеження здійснюється лікарем- дитячим гастроентерологом, педіатром.
Тривалість санаторно-курортного лікування	Теж саме	24-30 днів.
Основні принципи відновлювального лікування	Наказ МОЗ України № 364 від 28.05.2009 р. «Про затвердження клінічних протоколів санаторно-курортного лікування дітей у санаторно-курортних закладах України» (Рівень доказовості С)	<p>Об'єм діагностики Обов'язкові лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, печінковий комплекс (загальний білірубін та його фракції, загальний білок та білкові фракції, АсАТ, АлАТ, лужна фосфатаза, ГГТП, бета-ліпопротеїди, холестерин крові), амілаза крові, копрограма. Обов'язкові інструментальні дослідження: УЗД органів черевної порожнини. Дієта №5 (раціон №2), дрібне харчування. Мінеральні води. Призначають питні мін. води малої та середньої мінералізації гідрокарбонатні, сульфатні води. Мін. воду призначають з T = 40-45°C у кількості від 50–100 до 200 мл на прийом (разова доза 3–5 мл/кг маси тіла) тричі на добу перед вживанням їжі. При підвищеному кислоутворенні мінеральна вода призначається за 90–60 хв. перед вживанням їжі, іноді й за 40 хв. після вживання їжі на висоті травлення. При зниженій кислоутворювальній функції шлунку воду призначають за 30хв. перед вживанням їжі.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бальнеотерапія. • Апаратна фізіотерапія: – електросон. • Кліматотерапія включає аеротерапію, повітряні, сонячні ванни, морські купання за загальноприйнятою методикою. • Руховий режим: ранкова гігієнічна гімнастика, групова лікувальна фізкультура, дозована ходьба.

В. КЛАСИФІКАЦІЯ ТА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ХГВ

В. 1 Класифікація хронічного вірусного гепатиту

(на основі класифікації хронічних вірусних гепатитів, Лос-Анджелес, 1994)

Ступінь активності*:

- Мінімальна
- Слабо виражена
- Помірна
- Виражена

Стадія **::

- Відсутність фіброзу – F0
- Слабо виражений фіброз – F1
- Помірний фіброз – F2
- Виражений фіброз – F3
- Цироз – F4

* За даними біопсії або рівня трансаміназ;

** за даними біопсії або неінвазивних маркерів фіброзу

В. 2 Клінічні критерії (ознаки) ХГВ

Основні клінічні синдроми та симптоми:

- астеновегетативний – проявляється підвищеною втомлюваністю, слабкістю, емоційною лабільністю, цефалгіями та ін.;
- диспепсичний – найчастіше проявляється зниженням апетиту, нудотою, метеоризмом, рідше – блювотою, порушенням стільця;
- гепатомегалія, спленомегалія – зустрічається нечасто, переважно у дітей із активним перебігом гепатиту;
- прояви капіляриту (пальмарна еритема, телеангіктазії) – виявляються приблизно у п'ятій частині хворих переважно з активним гепатитом.

Найчастіше у дітей із ХГВ клініка ураження печінки має вигляд первинно-хронічного перебігу з мінімальними клінічними проявами переважно у вигляді астеновегетативних та диспепсичних розладів, ступінь виразності яких визначається активністю некротично-запального процесу в печінці. Лише у дітей із високою активністю ХГВ можуть мати місце клінічні прояви гострого гепатиту (гепатоспленомегалія, жовтяниця різного ступеня, диспепсичний та астеновегетативний синдроми, можлива носова кровотеча).

Г. ДІАГНОСТИЧНА ПРОГРАМА

Г. 1 Діагностика хронічного вірусного гепатиту В

Методи діагностики:

- клінічні,
- біохімічні,
- вірусологічні,
- гістологічні критерії (за можливості проведення біопсії печінки).

Додаткові критеріями, особливо для діагностики прогресування ХГВ із формуванням цирозу печінки, мають інструментальні методи діагностики:

- ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини: має обов'язково проводитися усім пацієнтам із ХГВ та є доступним, простим у виконанні, неінвазивним методом діагностики, який надає цінну додаткову діагностичну інформацію щодо розмірів, форми та ехоструктурних змін печінки на фоні захворювання, а виконання високочастотного сканування печінки у дітей дозволяє до проведення пункційної біопсії оцінити виразність фіброзу в органі. Доплерометричне дослідження артеріальної та венозної систем печінки може слугувати додатковим критерієм для оцінки фібротичних змін у печінці;
- фіброезофагогастроуденоскопія: дозволяє оцінити стан вен слизової оболонки стравоходу і шлунку, як прояву портальної гіпертензії; показана при підозрі на формування цирозу печінки;
- радіоізотопна сцинтиграфія печінки з Tc 99: дозволяє раніше, ніж при використанні інших методів діагностики, запідозрити циротичні зміни в печінці. Це обстеження є додатковим (не обов'язковим), призначається за індивідуальними показниками.

Г. 2 Діти, яким рекомендується тестування на ВГВ (клас I, рівень B)

- Народжені ВГВ-інфікованими матерями
- Які нещодавно або в минулому вживали ін'єкційні наркотики, включаючи і тих, хто робив це один раз і не вважає себе наркоманом
- Які мають стани, пов'язані з високою поширеністю ВГВ-інфекції, включаючи:
 - дітей із ВЛІ-інфекцією;
 - дітей із гемофілією, які отримували концентрати фактора згортання системи крові;
 - дітей, які коли-небудь були на гемодіалізі;
 - дітей з нез'ясовано підвищеними рівнями амінотрансферази.
- Які були реципієнтами переливання крові чи мали трансплантацію органів, включаючи:
 - дітей, яким повідомили, що вони отримали кров від донорів, які потім були позитивно тестовані на ВГВ;
 - дітей, яким проводилися переливання крові чи продуктів на основі крові;
 - дітей, які перенесли трансплантацію органів та/чи тканин.
- Які в даний час є сексуальними партнерами ВГВ-інфікованих осіб або які проживають в родині, де є інфіковані ВГВ;
- Які проживають у закритих дитячих закладах;
- Яким планується проведення імуносупресивної терапії.

Г. 3 Основні біохімічні синдроми

- Синдром цитолізу – підвищення рівнів АЛАТ та АсАТ;
- імунно-запальний – підвищення рівня γ -глобулінів, тимолової проби, ШОЕ;
- печінково-клітинної недостатності – зниження рівня загального білка та альбумінів, холестерину, протромбіну, сечовини;
- синдром холестазу – гіпербілірубінемія, підвищення активності лужної фосфатази, гамаглутамілтранспептидази.

Г. 4 Вірусологічні критерії ХГВ

Вірусологічна діагностика ХГВ у дітей передбачає визначення маркерів ВГВ-інфекції (HBsAg, HBeAg, анти-HBs, анти-HBcor IgG, анти-HBcor IgM, анти-HBe) методом ІФА та визначення ДНК ВГВ-методом ПЛР. Поєднання цих маркерів у різних варіантах дозволяє визначити стадію та фазу ВГВ-інфекції. (табл. 1, табл. 2).

Генотипи ВГВ. Відомо 8 генотипів ВГВ від А до Н, розповсюдженість яких визначається регіоном проживання. Генотипи відіграють роль у прогресуванні ХГ, а також відповіді на інтерферонотерапію. Найбільш сприятливими в цьому плані є генотипи А та В, які характеризуються меншою швидкістю прогресування та більш високою чутливістю до терапії пегільованими інтерферонами, порівняно з генотипами С та Д. Не встановлено впливу генотипу на відповідь при лікуванні аналогами нуклеозидів/нуклеотидів. Враховуючи недостатню кількість досліджень з цього приводу, *визначення генотипу ВГВ перед початком лікування не є обов'язковим.*

Таблиця 1.

Поєднання серологічних маркерів інфікування ВГВ та їх інтерпретація

Оцінка результатів	HBsAg	анти-HBs	анти-HBcor		HBeAg	анти-HBe	ДНК ВГВ
			Ig M	Ig G			
Активна реплікація (дикий штам)	+	-	+	+	+	-	+
Активна реплікація (мутантний штам)	+	-	+	+	-	+/-	+
Початок видужання від гострого гепатиту	+	-	+	+	-	+/-	-
Носійство	+	-	-	+	-	+/-	-
Фаза «вікна» гострого гепатиту	-	-	+	+	-	-	-
Імунітет після перенесеного гепатиту В	-	+	-	+	-	+/-	-
Імунітет після вакцинації	-	+	-	-	-	-	-

Таблиця 2

Стадії та фази хронічної ВГВ-інфекції

Показники	Реплікативна стадія			Інтегративна стадія	
	Імуно-толерантна фаза	Імуноактивна фаза		Носійство HBeAg	Окульний гепатит
		HBeAg+ позитивний гепатит	HBeAg - негативний гепатит		
HBeAg	+	+	+	+	-
HBeAg	+	+	-	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+	-
Anti-HBc	+	+	+	+	+/-
АЛТ	N	↑	↑	N	
ВГВ ДНК	> 20,000 IU/mL (> 10 ⁷ копій/mL)	> 20,000 IU/mL (> 10 ⁷ копій/mL)	> 2000 IU/mL (> 10 ⁴ копій/mL*)	Не визначається або < 2000 IU/mL (< 10 ⁴ копій/mL)	Визначається
Гістологічна картина	Норма/ незначні зміни	Значні зміни	Значні зміни	Норма/незначні зміни	Норма ¹

¹ — деякі автори не виключають можливість прогресування захворювання

Г. 5 Перебіг HBeAg+ та HBeAg- ХГВ

У дітей при перинатальному інфікуванні імунотолерантна фаза може тривати декілька десятків років, спонтанна сероконверсія HBeAg зустрічається рідко. Імуноактивна форма у таких хворих може розвинути через десятки років після інфікування. Діти, інфіковані горизонтальним шляхом у більш старшому віці та підлітки, мають більш активний перебіг ХГВ HBeAg+, що може призводити до формування цирозу печінки, особливо при інфікуванні вірусом гепатиту Д. Спонтанна сероконверсія у HBeAg+ хворих із підвищеним рівнем АЛТ можлива у 8–12 % випадків на рік. При спонтанній сероконверсії у більшості хворих не виявляється ДНК ВГВ, нормалізується рівень трансаміназ та практично нормалізується гістологічна картина в печінці.

HBeAg(-)ХГВ — характеризується меншим вірусним навантаженням, має нестабільний перебіг і являє собою більш пізню стадію перебігу хронічної ВГВ-інфекції. Наявність HBeAg та тривало високий рівень ДНК ВГВ є незалежними факторами ризику розвитку цирозу печінки та в подальшому ГЦК. Такими ж факторами є коінфекція вірусами гепатиту С та Д.

Кількісне визначення ДНК ВГВ в сироватці крові проводиться методом ПЛР і є важливим у діагностиці ХГВ та оцінці ефективності противірусної терапії. Критерієм діагностики ХГВ є рівень ДНК ВГВ >2000 МО/мл (10⁴ копій/мл). Оскільки низькі рівні ДНК ВГВ можуть зберігатися і при серологічному відновленні після гострого гепатиту В, тому кліренс вірусу не може слугувати кінцевою точкою лікування.

Г. 6 Біопсія печінки та методи оцінки ступеню фіброзу

Біопсія печінки проводиться для оцінки ступеня ураження печінки та виключення інших причин її ураження. Результати гістологічного дослідження біоптатів печінки можуть відігравати вирішальну роль для прийняття рішення про початок лікування у випадках, коли інші критерії є сумнівними і не дозволяють прийняти такого рішення. Гістологічне дослідження біоптату печінки дозволяє оцінити активність запального процесу по індексу гістологічної активності (ІГА) та стадію захворювання по гістологічному індексу склерозу (ГІС). Для оцінки цих змін існує багато шкал: R.G.Knodell (1981), Desmet V.J. (1994), K. Ishak et al., (1995).

Найбільшого поширення набула інтерпретація результатів гістоморфологічного дослідження біоптатів печінки за шкалою оцінок METAVIR (таблиця 3) як високоінформативної й об'єктивної, що дозволяє окремо враховувати як ступінь запалення, так і ступінь розвитку фіброзу печінки.

Таблиця 3

Система оцінок активності запалення й фіброзу печінки за шкалою

METAVIR				
Показники активності (A)		Лобулярне запалення		
		Відсутнє 0	Помірне 1	Тяжке 2
Часточкові сходиноподібні некрози	Відсутні 0	A 0	A 1	A 2
	Мінімальні 1	A 1	A 1	A 2
	Помірні 2	A 2	A 2	A 3
	Тяжкі 3	A 3	A 3	A 3
Показники фіброзу (F)	Гістоморфологічні зміни			
F 0	Відсутність портального фіброзу			
F 1	Незначний портальний фіброз без септ (відсутні порушення цитоархітекτονіки печінкових часточок)			
F 2	Помірний портальний фіброз з окремими септами (поодинокі порушення цитоархітекτονіки печінкових часточок)			
F 3	Значний портальний фіброз, багато септ, але без ознак цирозу			
F 4	Цироз			

Відповідно до цієї шкали результати гістоморфологічного дослідження біоптатів печінки оцінюються наступним чином:

Оцінка активності гепатиту:

- A 0 = відсутня гістологічна активність
- A 1 = мінімальна активність
- A 2 = помірна активність
- A 3 = значна активність

Протипоказники для проведення пункційної біопсії печінки:

- ПТГ < 70%
- Кількість тромбоцитів < 80 тис. клітин в мм³
- Геморагічний синдром
- Схильність до кровотеч в анамнезі
- Обструктивний підпечінковий або значний внутрішньо печінковий холестаза
- Правобічний плеврит
- Гнійний холангіт
- Асцит
- Судинні ураження печінки
- Порушення гемодинаміки

Альтернативними методами оцінки ступеню фіброзу при неможливості проведення пункційної біопсії є неінвазивні методи: фіброскан (ґрунтується на методах еластометрії); фібротест та ін. (визначення сироваткових маркерів фіброзу печінки). Ці методи не мають протипоказань, але не є 100% вірогідними та поступаються пункційній біопсії печінки і, при певних умовах, можуть давати хибні результати. Водночас неінвазивні методи можна рекомендувати при відсутності доступу до дослідження методом пункційної біопсії печінки або за наявності протипоказань для її проведення.

Відсутність можливості проведення пункційної біопсії печінки або оцінки ступеню фіброзу альтернативними методами не має обмежувати доступ хворих до лікування у випадку наявності відповідних показань, не має розглядатися як протипоказання до початку лікування або основна причина для його затримки.

Г 7 Обстеження та моніторинг дітей із ХГВ

Первинне обстеження пацієнтів із ВГВ-інфекцією проводиться з метою оцінки клінічного стану пацієнта та вирішення питання щодо призначення лікування ВГВ-інфекції та передбачає наступний обсяг досліджень.

Таблиця 4

Первинне обстеження пацієнтів із ХГВ

1. Опитування щодо скарг, збір анамнезу і фізикальне обстеження
• Наявність факторів ризику вірусних гепатитів
• Тривалість захворювання
• Шлях інфікування
• Вживання алкоголю
• Наявність супутніх захворювань
• Родинний анамнез щодо захворювання печінки та раку печінки
• Результати обстеження членів родини на ВГВ-інфекцію (якщо проводилося)
• Консультування щодо попередження передачі ВГВ
2. Лабораторні обстеження з метою уточнення діагнозу та визначення доцільності лікування
• Повторне визначення показників АЛТ і НВе Ag/анти-НВе, ДНК ВГВ кількісно у динаміці протягом 6 місяців
• Загальноклінічне дослідження крові (з визначенням кількості тромбоцитів)
• Біохімічні показники функції печінки
• Протромбінний час
• Генотипування ВГВ (бажано)
• Дослідження з метою виключення конфекції іншими вірусами: анти- ВГС, анти-ВГD
• Дослідження з метою визначення імунітету проти ВГА
• У групах ризику тестування на ВІЛ (добровільно, за умови інформованої згоди пацієнта, з обов'язковим проведенням до- і післятестового консультування відповідно до чинного Протоколу консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію) ¹
• Скринінг на ГЦК у пацієнтів із факторами ризику її розвитку: визначення альфа-фетопротеїну та УЗД печінки
• Розглянути доцільність проведення біопсії печінки з метою визначення ступеня та стадії захворювання печінки в осіб із критеріями хронічного гепатиту ²
• За показниками - загальноклінічне дослідження сечі
3. Моніторинг пацієнтів, які не мають показань до призначення лікування (НВе Ag+, ДНК ВГВ > 20,000 МО/мл, нормальні значення АЛТ)
• АЛТ - кожні 3-6 місяців, частіше - якщо підвищується. Наявність НВе Ag потрібно оцінювати кожні 6-12 міс.
• Якщо АЛТ коливається між 1-2 норми, повторювати дослідження потрібно кожні 1-3 місяці;
• АЛТ на межі норми або помірно підвищене в серії аналізів: необхідно розглядати необхідність проведення лікування за результатами біопсії - помірно / сильне запалення або значний фіброз;
• Якщо активність АЛТ > 2 норм протягом 3-6 міс, НВе Ag+, ДНК ВГВ > 20,000 МО/мл, слід також обміркувати проведення біопсії печінки та/або призначення лікування;
• При необхідності розглянути доцільність на проведення скринінгу по ГЦК(УЗД та дослідження рівня α-фетопротеїну в сироватці крові).
4. Моніторинг пацієнтів у стані неактивного носійства НВsAg
• АЛТ визначати кожні 3 міс протягом 1 року при стійко нормальних показниках, рівень АЛТ - кожні 6 – 12 міс.
• Якщо рівень АЛТ 1-2 норми, перевірити рівень ДНК ВГВ у сироватці, при необхідності виключити інші причини ураження печінки. Розглянути доцільність проведення пункційної біопсії: якщо рівень АЛТ на межі норми або незначно підвищений, а рівень ДНК 2000 МО/мл. При виявленні помірного або виразного запалення чи значного фіброзу розпочати лікування.
• При необхідності розглянути доцільність на проведення скринінгу на ГЦК (УЗД та дослідження рівня α-фетопротеїну в сироватці крові)

¹ Наказ МОЗ України від 19.08.05 №415 (Зареєстровано Міністерством юстиції за N 1404/11684 від 22.11.2005) Про удосконалення добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію

²EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B// Journal of Hepatology 50 (2009) 227-242.

Д. ЛІКУВАННЯ**Д. 1 Лікування хронічного вірусного гепатиту В**

При наявності показань до інтерферонотерапії ХГВ перед початком лікування (див.табл.4 «Первинне обстеження пацієнтів із ХГВ» вище) потрібно рекомендувати додаткове лабораторне обстеження для виявлення можливих протипоказань: загальні аналізи крові та сечі, рівень альфа-фетопротеїну, антинуклеарні антитіла-ANA, тиреотропний гормон (ТТГ) та антитіреоїдні антитіла (АТТГ та АТПО), Т3-Т4 вільні, коагулограма або протромбіновий індекс, за показаннями – кріоглобуліни сироватки крові.

Кінцеві завдання лікування: (EASL (2009))

1. Для HBeAg+ и HBeAg- пацієнтів ідеальною кінцевою метою є стійке зникнення HBsAg з або без сероконверсії на анти-HBs. Це асоціюється з повною ремісією та хорошим прогнозом.
2. Для HBeAg+пацієнтів стійка HBe-сероконверсія є задовільним кінцевим завданням терапії та покращує прогноз.
3. Для HBeAg+ пацієнтів, які не досягли HBe-сероконверсії та для HBeAg- хворих, відсутність ДНК ВГВ при лікуванні нуклеозидними аналогами та/або стійка відсутність ДНК ВГВ після терапії інтерфероном є наступним найбільш бажаним кінцевим завданням лікування.

Для оцінювання відповіді на терапію використовують наступні параметри: нормалізація рівня АЛТ у сироватці, зниження рівня ДНК ВГВ у сироватці, зникнення HBeAg на фоні появи анти-HBe чи при їх відсутності, покращення гістологічної картини в печінці. Визначення варіантів відповіді на протівірусне лікування наведено в табл. 5.

Таблиця 5

Варіанти відповіді на протівірусну терапію ХГВ

Категорія відповіді	
Біохімічна відповідь	Зниження рівня АЛТ до нормальних величин
Вірусологічна відповідь	Зниження рівня ДНК ВГВ у сироватці до такого, що не визначається кількісними методами ПЛР та зникнення HBeAg у хворих із HBeAg+ гепатитом
Відсутність первинної відповіді (окрім інтерферонотерапії)	Зниження рівня ДНК ВГВ у сироватці до < 2 log МО/мл після 24 тижнів терапії
Вірусологічний рецидив	Підвищення рівня ДНК ВГВ у сироватці на 1 log МО/мл після припинення лікування, виявлене у подальшому не менше 2 разів з інтервалом в 4 тижні
Гістологічна відповідь	Зниження індексу гістологічної активності не менше, ніж на 2 бали, при відсутності погіршення індексу фіброзу порівняно з даними до початку лікування
Повна відповідь	Досягнення біохімічної, вірусологічної відповіді в поєднанні зі зникненням HBsAg

Таблиця 6

Терміни, пов'язані з резистентністю до терапії аналогами нуклеозидів

Термін	Визначення
Вірусологічний прорив	Підвищення рівня ДНК ВГВ у сироватці > 1 log 10 МО/мл вище мінімального, встановленого після досягнення вірусологічної відповіді на фоні терапії, що продовжується.
Вірусологічно рикошетна відповідь	Підвищення рівня ДНК ВГВ у сироватці > 2 log 10 МО/мл або вище виявленого до початку лікування. Після досягнення вірусологічної відповіді на фоні терапії.
Біохімічний прорив	Підвищення рівня АЛТ вище верхньої межі норми після досягнення його нормалізації на фоні терапії.
Генотипна стійкість	Виявлення мутації, яка по даним дослідження in vitro стійка до призначеного нуклеозидного аналогу.
Фенотипна стійкість	Підтвердження in vitro, що виявлена мутація знижує чутливість вірусу до призначеного нуклеозидного аналогу.

Лікування ХГВ потребують пацієнти із високим ризиком прогресування хвороби або хворі із сформованим ЦП для попередження його декомпенсації.

Основними критеріями для призначення протівірусної терапії є: кількість ДНК ВГВ, рівень АЛТ та гістологічні зміни в печінці (активність та виразність фіброзу).

Лікування ХГВ показане наступним групам пацієнтів:

- HBeAg позитивні хворі з кількістю ДНК ВГВ в плазмі > 20 000 МО/мл та підвищення АЛТ – 1–2 верхньої межі норми;
- HBeAg негативні хворі з кількістю ДНК ВГВ у плазмі крові більше 2,000 МО/мл та підвищенням активності АЛТ (1–2 верхньої межі норми);

(HBeAg позитивні та HBeAg негативні з вищезазначеними критеріями підлягають динамічному спостереженню протягом 3–6 міс., протягом яких можлива спонтанна сероконверсія. При сумнівних показниках розглянути питання про проведення пункційної біопсії печінки. Стадія F2 та активність A2 по METAVIR є показниками для проведення протівірусної терапії).

- Хворі на ЦП, спричинений ВГВ-інфекцією, незалежно від рівня віремії та АЛТ.

Діти, які знаходяться в імунотолерантній фазі (HBeAg+, високе вірусне навантаження, нормальний рівень АЛТ), не потребують лікування; їм необхідно проводити вищенаведений моніторинг (див. табл. 4), при необхідності пункційну біопсію печінки.

Д. 2 Схеми та препарати протівірусної терапії ХГВ у дітей

Опираючись на принципи доказової медицини, є два варіанти лікування – рекомендоване та альтернативне. Перевагу слід надаватися рекомендованим схемам, тоді як альтернативні застосовуються у випадку неможливості використання рекомендованих схем лікування.

Сьогодні для лікування ХГВ у дітей у світі застосовують два класи препаратів: препарати інтерферону α (лінійні рекомбінантні інтерферони α 2b та α 2a (відповідно до інструкцій, затверджених МОЗ України)) та інгібітори ДНК-полімерази ВГВ, аналоги нуклеозидів/нуклеотидів (ламівудин, адефовіра діпівоксил, ентекавір). **У зв'язку з відсутністю доказової бази щодо ефективності та безпечності використання негільзованих інтерферонів у дітей із ХГВ, застосування цих препаратів дітьми не рекомендовано.**

Ефективність препаратів ІФН для лікування ХГВ зумовлена їх здатністю пригнічувати реплікацію вірусу в інфікованих клітинах і здійснювати імуномодулюючий вплив. Препарати даного класу є протипоказаними для пацієнтів із декомпенсацією захворювань печінки, наявністю серйозної психічної патології, тромбоцитопенії (<70,000), аутоімунних розладів.

Предикторами ефективності лікування ІФН у дітей є: горизонтальний шлях передачі, HBeAg +, низьке вірусне навантаження, підвищений рівень АЛТ > 2 норм, генотип ВГА – А, В, активність процесу в печінці – А2, відсутність імуносупресії.

ІФН- α рекомендується для застосування дітям із 12 місячного віку підшкірно в дозі 6 млн. ОД/м² тричі на тиждень, рекомендована тривалість лікування при HBeAg + гепатиті – 24 тижні, при HBeAg- гепатиті – 48 тижнів.

Побічні реакції при застосуванні препаратів ІФН та їх корекція у дітей

Основні побічні реакції та ускладнення при застосуванні препаратів ІФН включають:

- Псевдогрипозний синдром (переважно в перші тижні лікування);
- Лейко- і тромбоцитопенію;
- Алопецію;
- Психічні розлади;
- Порушення функції щитоподібної залози (тіреопатії);
- Зниження маси тіла;
- Затримку росту.

У випадках розвитку гематологічних ускладнень на фоні застосування препаратів Пег-ІФН (нейтропенія – менше 1,000 клітин/мкл; тромбоцитопенія – менше 50,000 клітин/мкл) слід посилити моніторинг безпечності лікування та, за необхідності, здійснити корекцію дози препарату або його відміну.

Таблиця 7

Корекція побічних реакцій з боку системи кровотворення при ІФН-терапії

Побічні реакції та ускладнення з боку системи кровотворення при застосуванні препаратів ІФН	Спосіб корекції
Нейтропенія	
Абсолютна кількість нейтрофілів < 750 клітин/мкл	<ul style="list-style-type: none"> • Зниження дози ІФН; • Можливе введення рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (філграстиму) в дозі 5 мкг/кг маси тіла п/ш одноразово.
Абсолютна кількість нейтрофілів < 500 клітин/мкл	<ul style="list-style-type: none"> • Відміна ІФН доки показник абсолютної кількості нейтрофілів не досягне $\geq 1\,000$ клітин/мкл; відновлення дози з 50% попередньої. • Застосування рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору п/ш одноразово.
Тромбоцитопенія	
< 50 000 клітин/мкл	Зниження дози ІФН на 50%
< 25 000 клітин/мкл	Відміна ІФН

Корекція інших побічних реакцій при ІФН-терапії:

- Псевдогрипозний синдром (підвищення температури, ломота у тілі, головний біль, міалгії, розбитість) бажано коригувати без застосування нестероїдних препаратів, особливо у випадку зниженого рівня тромбоцитів. Рекомендується збільшити кількість випитої рідини. Можливе 1–2 разове застосування парацетамолу та ібупрофену.
- Нудоту зменшують шляхом призначення домперідону.
- Депресія – ускладнення у дітей, що зустрічається не часто. При появі її симптомів необхідна консультація психіатра. Порушення функції щитоподібної залози: не потрібно відмінити лікування препаратами ІФН. При встановленні таких порушень рекомендована консультація лікаря-ендокринолога.

Аналоги нуклеотидів

Для лікування ХГВ у дітей в світі застосовуються три препарати, які перешкоджають розмноженню ВГВ шляхом конкурентного включення до вірусної ДНК – ламівудин, адефовіра діпівоксил, ентекавір. **В Україні зареєстрований та доступний для практичного використання з метою лікування ХГВ лише один – ламівудин.**

Предикторами ефективності лікування ламівудином є: підвищений рівень АЛТ > 2 норм, активність процесу в печінці – А2.

Ламівудин для лікування ХГВ у дітей рекомендується з 2-річного віку в дозі 3мг/кг, максимальна доза – 100 мг/добу. Тривалість лікування у дітей з HBeAg+ гепатитом визначається сероконверсією та в подальшому закріплюючою терапією протягом 6 місяців, і як правило, триває 1–2 роки. При HBeAg – гепатиті кінцева точка ДНК ВГВ у сироватці не визначена, бажано до кліренсу HBsAg.

Ефективність ламівудину зростає із збільшенням тривалості лікування. Водночас із тривалістю лікування зростає і частота розвитку резистентності ВГВ до ламівудину, що виявлялася у 15–30% випадків після 12 міс. лікування і у 50% пацієнтів після 3 років застосування препарату. Препарат добре переноситься. У хворих із нирковою недостатністю необхідно корегувати дозу залежно від показника кліренсу креатиніну.

Комбіноване лікування хворих на ХГВ із застосуванням ламівудину та препаратів ІФН α не має переваг перед монотерапією цими препаратами, але має більше побічних явищ й та є суттєво дорожчим.

Таблиця 8

Рекомендації щодо лікування ХГВ (адаптовано рекомендації AASLD 2009)

НВеАg	ДНК ВГВ	АЛТ	Стратегія лікування
+	> 20,000 МО/мл	$\leq 2 \times$ ВМН	Низька ефективність сучасного лікування (I). Спостерігати, розглянути необхідність лікування при підвищенні АЛТ. Розглядати необхідність лікування, якщо ДНК ВГВ >20,000 МО/мл і при біопсії помірно або тяжке запалення чи значний фіброз (I).
+	> 20,000 МО/мл	> 2 \times ВМН	При клінічній компенсації спостерігати 3-6 місяців і лікувати, якщо не було спонтанного зникнення НВеАg (II). Розглянути необхідність біопсії печінки до лікування при клінічній компенсації. Невідкладне лікування при жовтяниці або клінічній декомпенсації (III). Лікування можна розпочати з будь-якого препарату, але перевагу слід надати ІФН α , як першій лінії лікування (I). Не бажано призначати ламівудин у зв'язку з високою медикаментозною резистентністю. Кінцева мета – сероконверсія НВеАg. Тривалість терапії: • ІФН- α : 24 тижні • Ламівудин: мінімум 1 рік, продовжити протягом 6 місяців після НВеАg сероконверсії. Пацієнти, які не відповіли на терапію ІФН α / мають протипоказання до ІФН α \rightarrow ламівудин(I)
-	> 20,000 МЕ/мл	> 2 \times ВМН	ІФН- α , Ламівудин (I) Кінцева мета терапії не визначена Тривалість терапії: • ІФН- α : 1 рік • Ламівудин: > 1 року Пацієнти, які не відповіли на терапію ІФН α / мають протипоказання до ІФН α \rightarrow ламівудин (I)
-	> 2,000 МЕ/мл	1- \rightarrow 2 \times ВМН	Розглянути необхідність біопсії печінки (II). Лікування - якщо при біопсії помірно або тяжке запалення чи значний фіброз (I)
-	$\leq 2,000$ МЕ/мл	\leq ВМН	Спостерігати. Лікувати, якщо підвищується рівень ДНК та АЛТ.
+/-	Визначається	Цироз	Компенсований: ДНК ВГВ > 2,000 МО/мл – лікувати ламівудином (II) НВV DNA < 2,000 МО/мл – розглянути можливість лікування при підвищенні АЛТ. Декомпенсований: погодити лікування з трансплантологами (III). Призначити ламівудин. Направити на трансплантацію печінки

При неможливості досягти первинної відповіді, що проявляється зниженням рівня ДНК ВГВ до < 2log після 6 місяців лікування нуклеозидними аналогами (ламівудин), але не менше, необхідно розглянути питання про зміну лікування (III).

Враховуючи той факт, що арсенал противірусних препаратів для лікування ХГВ у дітей є надзвичайно малим для профілактики формування резистентності до аналогу нуклеозиду (ламівудину), необхідно уникати необгрунтованого лікування, особливо при відсутності чітких показів для його проведення, забезпечивши при цьому належне спостереження за хворим, щоб своєчасно розпочати лікування у випадку загострення гепатиту. При відсутності протипоказань лікування бажано розпочинати з препаратів ІФН α .

Д. 3 Моніторинг хворих, що знаходяться на противірусному лікуванні

Під час лікування слід забезпечувати ретельний моніторинг ефективності противірусної терапії, а також її безпечності, оскільки інтерферонотерапія може зумовлювати виникнення побічних реакцій із необхідністю модифікації або відміни схеми лікування, а іноді – проведення «терапії супроводу».

При лікуванні ІФН α необхідно проводити:

- загальний аналіз крові кожні 10 днів протягом 12 тижнів, потім – 2 рази на місяць до закінчення лікування;
- печінкові проби (АЛТ, АСТ, білірубін, тимолова проба та ін. за необхідності) кожні 4 тижні;
- гормони щитовидної залози (ТТГ, АТПО) кожні 12 тижнів;
- рівень ДНК ВГВ кожні 12 тижнів;
- виявлення сероконверсії НВеАg / анти –НВеАg через 12 тижнів при НВеАg+ -гепатиті.

Після закінчення інтерферонотерапії протягом 6 міс. необхідно кожні 12 тижнів проводити загальний аналіз крові, печінкові проби, визначати рівень ТТГ, ДНК ВГВ, НВеАg / анти-НВеАg.

При лікуванні ламівудином необхідно проводити:

- дослідження печінкових проб кожні 12 тижнів;
- рівень ДНК ВГВ кожні 12 тижнів;
- при НВеАg+ - гепатиті виявлення НВеАg/анти-НВеАg кожні 24 тижні лікування;
- При НВеАg- гепатиті та рівні ДНК ВГВ, що не виявляється, методом ПЦР кожні 6–12 міс. тестувати НВsAg.

Після припинення лікування ламівудином протягом 1 року може розвинути вірусологічний рецидив та загострення гепатиту і при сероконверсії НВеАg. Тому таким хворим необхідно забезпечити контрольне біохімічне та вірусологічне дослідження крові (АЛТ, ДНК ВГВ) кожні 1–3 міс протягом перших 6 міс., а потім – з інтервалом 3–6 міс.

Якщо на фоні загострення гепатиту після закінчення терапії не розвилась резистентність до ламівудину, то лікування цим препаратом можна відновити. При вірусологічному прориві на фоні терапії ламівудином необхідно провести дослідження на наявність мутації вірусу. При виявленні YMDD-мутантних штамів, особливо при нормальних показниках АЛТ слабо виразному запаленні та мінімальному фіброзі, лікування можна припинити. В іншому випадку при відсутності протипоказань розглянути питання про призначення ІФН α .

У разі неможливості проведення або неефективності протівірусної терапії як альтернативне лікування у дітей із ХГВ з метою стримування фібротичних процесів у печінці можна розглядати препарати з гепатопротекторним, антифібротичним, антиоксидантним та антиапоптотичним ефектом: урсодезоксихолева кислота, препарати, що містять силімарин, донатори оксиду азоту, антраль, фосфатиділхолін.

Тривалість та схеми прийому цих препаратів визначаються індивідуально (II-3, III).

Г. ДІАГНОСТИЧНА ПРОГРАМА

№ п/п	Індикатори	Порогове значення					Методика вимірювання (обчислення)	Заходи впливу
		2013	2014	2015	2016	2017		
1	Забезпечення навчання медичного персоналу медико-організаційним технологіям клінічного протоколу	75%	80%	85%	90%	95%	Кількість одиниць медичних працівників, які задіяні у виконанні медико-організаційних технологій даного клінічного протоколу і пройшли навчання x100/ загальна кількість медичних працівників, які задіяні у виконанні клінічного протоколу (фізичних осіб)	Наявність наказу по закладу про впровадження клінічного протоколу, забезпечення мотивації медичного персоналу до впровадження клінічного протоколу
2	Відсутність клінічних проявів загострення	60%	60%	60%	60%	60%	Кількість дітей без загострень ХГ протягом року x100/кількість дітей, які звернулися у медичний заклад з приводу ХГ	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу
3	Тривала ремісія	60%	60%	60%	60%	60%	Кількість дітей, які перебувають у стадії ремісії ХГ протягом 3 років x100/ кількість дітей, які звернулися у медичний заклад з приводу ХГ	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу
4	Після санаторно-курортного лікування поліпшення самопочуття, нормалізація розмірів печінки, поліпшення лабораторних показників, поліпшення адаптаційно-приспосувальницького потенціалу організму	60%	60%	60%	60%	60%	Кількість дітей, у яких не реєструється загострення хвороби протягом року після санаторно-курортного лікування x100/кількість дітей, які звернулись у лікувальний заклад після санаторно-курортного лікування протягом року з приводу загострення захворювання	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу

Директор Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України

М. К. Хобзей

Міністерство охорони здоров'я України

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ ІЗ ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ С

Наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013

Київ – 2013

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України
Від 29.01.2013 р. №59

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

ANA	антинуклеарні антитіла
HBsAg	поверхневий антиген вірусу гепатиту В
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
Анти -HBsAg	антитіла до серцевинного антигену вірусу гепатиту В
Анти-HAV	антитіла до вірусу гепатиту А
Анти-ВГС,	антитіла до вірусу гепатиту С
АТПО	антитіла до тиреопероксидази
АТТГ	антитіла до тиреоглобуліну
БВВ	безпосередня вірусологічна відповідь
ВГС	вірусний гепатит С
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ГГТП	гаммаглутамілтрансфераза
ГЦК	гепатоцелюлярна карцинома
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ	електрокардіографія
ІГА	індекс гістологічної активності
ІФА	імуноферментний аналіз
ІФН	інтерферон
КТ	комп'ютерна томографія
ЛФ	лужна фосфатаза
МКХ-10	міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду
МРТ	магнітно-резонансна томографія
Пег-ІФН	пегельований інтерферон
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПТІ	протромбіновий індекс
РНК	рибонуклеїнова кислота
РВВ	рання вірусологічна відповідь
СВВ	стійка вірусологічна відповідь
ТТГ	тиреотропний гормон
УЗД	ультразвукове дослідження
ФЕГДС	фіброезофагогастроудоденоскопія
ХГС	хронічний вірусний гепатит С
ШВВ	швидка вірусологічна відповідь

А. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

А. 1 **Діагноз:** Хронічний вірусний гепатит С

А. 2 **Шифр згідно МКБ-10: В 18.2 – хронічний вірусний гепатит С**

А. 3 Потенційні користувачі: дитячі гастроентерологи, лікарі-педіатри, лікарі загальної практики-сімейної медицини, організатори охорони здоров'я

А. 4 Мета протоколу: стандартизувати медичну допомогу дітям із хронічним вірусним гепатитом С.

А. 5 Дата складання – 2012 р.

А. 6 Дата планового перегляду протоколу – 2017 р.

Б. Епідеміологія та діагностичні критерії:

Хронічний вірусний гепатит С – дифузне запальне захворювання печінки викликане вірусом гепатиту С тривалістю більше, ніж 6 місяців. Розповсюдженість хронічних гепатитів серед дитячого населення України сьогодні складає 0,25%.

Клінічні терміни для опису ВГС-інфекції в залежності від інтерпретації тестів та діагностичні критерії.

Диференціальний діагноз гострого та хронічного гепатиту С на клінічній картині хвороби (наявність симптомів жовтяниці та цитолізу), даних анамнезу про епізоди та тривалість підвищення рівня АЛТ.

Після недавнього інфікування РНК ВГС, за звичай, визначається в сироватці до появи антитіл, РНК-вірусу може бути виявлена вже через 2 тижні після інфікування, тоді як анти-ВГС досягають титрів, що визначаються, тільки через 8–12 неділів. Ці два маркери ВГС-інфекції можуть бути присутніми в різних комбінаціях, що потребує ретельного аналізу для їх інтерпретації.

1) *Гострий чи хронічний вірусний гепатит С залежно від клінічного контексту – анти-ВГС позитив і РНК ВГС позитив*

Виявлення як анти-ВГС, так і РНК ВГС у пацієнта з нещодавнім підвищенням рівня АЛТ може бути як проявом гострого вірусного гепатиту С, якщо є інформація про ризик інфікування нещодавно, загострення ХГС чи гострого гепатиту іншої етіології у пацієнта з ХГС.

2) Одуjuanня від вірусного гепатиту С; гострий гепатит С у період низької віремії — анти-ВГС позитив і РНК ВГС негатив.

Виявлення анти-ВГС при негативному тесті на РНК ВГС може бути проявом гострого гепатиту С у період тимчасового кліренсу РНК ВГС, псевдопозитивного результату одного з тестів чи, що більш ймовірно, одужання від вірусного гепатиту С. Для підтвердження одужання від ВГС рекомендується проведення повторного дослідження РНК ВГС через 4–6 місяців.

3) Ранній гострий вірусний гепатит С; хронічний вірусний гепатит С у пацієнта з імуносупресією; псевдопозитивний тест на РНК ВГС — анти-ВГС негатив і РНК ВГС позитив.

Негативний тест на анти-ВГС при наявності РНК ВГС свідчить про ранню стадію гострої ВГС-інфекції, що передусе появі антитіл чи є свідченням ХГС у імуносупресованого пацієнта або є псевдопозитивним результатом. Для уточнення ситуації необхідно провести повторне дослідження на анти-ВГС і РНК ВГС через 4–6 місяців.

4) Відсутність ВГС-інфекції — анти-ВГС негатив і РНК ВГС негатив.

Підвищення АЛТ при відсутності будь-яких маркерів ВГС-інфекції виключають діагноз ГГС чи ХГС. Таким хворим проводиться повторне тестування на наявність анти- через 4–6 для остаточного виключення ВГС-інфекції як етіологічного фактору.

Основні біохімічні синдроми:

- синдром цитолізу — підвищення рівнів АЛАТта АсАТ;
- імунно-запальний — підвищення рівня γ -глобулінів, тимолової проби, ШОЕ;
- печінково-клітинної недостатності — зниження рівня загального білка та альбумінів, холестерину, протромбіну, сечовини;
- синдром холестазу — гіпербілірубінемія, підвищення активності лужної фосфатази, гамаглутамілтранспептидази.

Б. 2 ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Б. 2. 1 Амбулаторний етап		
Дітям із підозрою на ВГС необхідно проводити скринінгове обстеження	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості А)	Обстеження та спостереження лікарем — дитячим гастроентерологом, педіатром, чи дитячим інфекціоністом.
Обстеження пацієнтів із підозрою на ВГС здійснюється амбулаторно та стаціонарно	Діагноз ВГС встановлюється лікарем згідно класифікаційних критеріїв	Забезпечення своєчасного встановлення діагнозу ВГС.
Б. 2. 1 Стаціонарний етап		
Усі хворі на ВГС госпіталізуються в стаціонар	Направлення на госпіталізацію здійснюється лікарем	Лікування ХГС у дітей повинно проводитися у спеціалізованих медичних закладах (центрах), медичним персоналом, який має досвід лікування даної патології.
Тривалість стаціонарного лікування	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутріціології ХМАПО	Обмежуються строками досягнення клінічної ефективності терапії.
Б. 2.3 Діагностика		
Встановлення діагнозу дітям із підозрою на ВГС	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Practical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості А)	Для діагностики ВГС-інфекції використовуються 2 класи лабораторних методів: Серологічні методи, які базуються на виявленні специфічних антитіл до вірусу гепатиту С (анти-ВГС) і молекулярно-біологічні методи — виявлення нуклеїнової кислоти вірусу (ПЛР). Виявлення РНК ВГС та спектр антитіл не є критерієм для оцінки тяжкості захворювання чи його прогнозу. Тести, які базуються на виявленні анти-ВГС, використовуються в основному для скринінгу ВГС-інфекції. Специфічність сучасних тест-систем ІФА для виявлення анти-ВГС висока >99%. Ймовірність отримання псевдопозитивних результатів зростає при проведенні дослідження в популяції з низькою поширеністю гепатиту С та можливе при обстеженні пацієнтів із тяжкою імуносупресією (ВІЛ-інфіковані, реципієнти трансплантатів внутрішніх органів, пацієнти з гіпо- чи агамаглобулінемією, або ті, що знаходяться на гемодіалізі). У випадку виявлення антитіл до ВГС необхідно провести визначення РНК ВГС методом ПЛР для підтвердження або виключення активної реплікації ВГС: — для встановлення діагнозу достатньо якісного аналізу; — кількісний аналіз (визначення вірусного навантаження ВГС) має значення у випадку вирішення питання щодо призначення противірусного лікування ВГС-інфекції та моніторингу його ефективності. Сьогодні відомо про існування 6 генотипів ВГС. Дослідження генотипу вірусу є необхідним для визначення оптимальної схеми лікування та прогнозу відповіді на противірусну терапію. В Україні найбільш поширеними є: генотип 1 (підтипи 1a і 1b), рідше зустрічаються генотипи 2 і 3, менш поширені генотипи 4-6.

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Дітям, що народилися від матерів із ВГС-інфекцією (клас I, рівень B) необхідно проводити обстеження	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Praktical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості C)	– Перше обстеження проводиться у віці 6 місяців за показниками біохімії крові (АЛТ, АСТ). – При нормальних показниках біохімії крові друге обстеження проводиться в 12 місяців на визначення АЛТ, АСТ та анти-ВГС. – При збереженні нормальних показників біохімії крові та відсутності анти-ВГС робиться висновок, що дитина здорова. – У випадках, коли показники АЛТ, АСТ у межах норми, але виявляються, анти-ВГС, третє обстеження проводять у 18 місяців на АЛТ, АСТ, анти-ВГС та РНК ВГС. – Тільки при повторному виявленні анти-ВГС та РНК ВГС може бути діагностований ВГС. – При змінених показниках АЛТ, АСТ при першому обстеженні необхідно додатково визначити анти-ВГС та РНК ВГС. – Якщо необхідна більш рання діагностика (підвищені АЛТ, АСТ), визначення РНК ВГС може бути проведене у віці 2 місяців, але чутливість тесту в цьому віці низька і при відсутності результату, він має бути зроблений повторно у віці 6 місяців. – Діагноз ВГС у дитини може бути встановлений при наявності РНК ВГС у віці старше 2 місяців при діагностиці, що проведена дворазово з інтервалом 2-3 місяці.
До обов'язкових додаткових інструментальних методів діагностики ХВГ відноситься ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Praktical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості C)	При його проведенні необхідно визначити розміри печінки, селезінки й оцінити їх акустичну щільність, структуру паренхіми, стан жовчних протоків і судин печінки, підшлункової залози, зміни якої у хворих на ХВГ нерідко можуть бути навіть більш вираженими, ніж у печінці. Ультразвукова діагностика, особливо при поєднанні з доплерографією, дозволяє: • запідозрити вірусне чи автоімунне ураження печінки шляхом оцінки ехоструктурних змін органу та характеру кровотоку в портальній та печінкових венах. Використання високочастотного сканування в дитячому віці може слугувати додатковим критерієм для оцінки ступеня фіброзу; • виявити ознаки ЦП (нерівність, хвилеподібність контурів, ущільнення й потовщення капсули, збільшення переважно лівої долі, значно підвищена акустична щільність органу, дифузна або вузликподібна неоднорідність, нечіткість структури, значне розширення, ущільнення та потовщення стінок портальної вени та її внутрішньо печінкових гілок, наявність портальних анастомозів, суттєве зменшення показників портального кровотоку, збільшення селезінки та розширення селезінкової вени); • виявити стеатоз печінки (гіперехогенність, „розмитість”, але однорідність структури печінки без посилення ехосигналу вздовж портальних трактів без змін портальних судин (судинний малюнок збіднений) й кровотоку в них); • ГЦК (поодинокі чи множинні вогнищеві утворення, неоднорідні, як підвищеної, так і зменшеної ехогенності, особливо у центрі (знижений кровоток) та на периферії, де може виявлятися підвищена васкуляризація).
До обов'язкових додаткових інструментальних методів діагностики ХВГ відноситься ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Praktical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості B)	• ФЕГДС (дозволяє оцінити стан вен слизової оболонки стравоходу і шлунку для своєчасної діагностики портальної гіпертензії), • радіоізотопна сцинтиграфія з Tc 99, • КТ (обов'язково із контрастуванням) або МРТ (при підозрі на вогнищеві зміни в печінці).
Посиндромний біохімічний підхід, прийнятий у сучасній гематології дозволяє оцінити функціональний стан печінки та активність запального процесу у дітей із ХГ як прояв тяжкості перебігу захворювання	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Praktical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості B)	Тяжкість хронічного гепатиту визначається ступенем його активності. Найінформативнішим показником для оцінки активності у дітей з ХГС є рівень трансаміназ. Саме ступінь підвищення АЛТ покладений в основу оцінки активності процесу в печінці: мінімальна активність - підвищення трансаміназ до 1,5-2 норм, низька – до 3-5 норм, помірна – підвищення трансаміназ до 9 норм, висока – вище 9 норм.
Стадія хронічного гепатиту визначається ступенем виразності фіброзу печінки	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Praktical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості B)	Найбільш поширена сьогодні є система оцінки гістологічної активності та стадії фіброзу печінки по шкалі METAVIR: • Ступінь активності A0 – немає активності A1 – низька активність A2 – помірна активність A3 – висока активність • Ступінь фіброзу F0 - Фіброз відсутній F1 - Слабкий F2 - Помірний F3 - Важкий F4 – Цироз

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Противірусна терапія є основним методом лікування ХГС у дітей	EASL Clinical Practice Guidelines: (2009); APASL guidelines (2008); Praktical guidelines of the AASLD (2007) (Рівень доказовості В)	Показання до противірусної терапії ВГС у дітей: – наявність маркерів реплікації вірусу (РНК ВГС); – виразний фіброз ($\geq F2$ по METAVIR) та наявність некрозапальних змін у тканині печінки незалежно від рівня трансаміназ. У таких випадках призначення лікування є обов'язковим; – відсутність аутоімунних, неврологічних, психічних захворювань та некомпенсованих хвороб внутрішніх органів. У випадку, коли виникають обґрунтовані підозри щодо наявності у пацієнта гострого гепатиту С (епідеміологічні дані, підвищений рівень АЛТ, відсутність анти-ВГС IgG при позитивному РНК ВГС та анти-ВГС IgM) доцільним є утриматися від призначення противірусної терапії та забезпечити динамічне спостереження за хворим протягом 6 міс. На рішення про вибір тактики лікування впливають генотип вірусу, рівень ВН ВГС. Режимні заходи для хворих на хронічний вірусний гепатит С: – охоронний режим; – корекція відповідно до супутньої патології шлунково-кишкового тракту; – обмеження прийому медикаментів; – усунення факторів, які можуть провокувати загострення хронічних гепатитів (інсоляція, вакцинація, контакт із токсичними речовинами); – медикаментозна терапія відповідно генотипу вірусу, активності та стадії захворювання.
Мета лікування ХГС	Теж саме	Досягнення елімінації ВГС із крові пацієнта, що призводить до припинення прогресування хронічного гепатиту та регресу ураження печінки.
Б. 2. 5 Диспансерний нагляд		
Диспансерний нагляд - протягом життя	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутріціології ХМАПО	Із диспансерного нагляду діти, що пройшли курс противірусної терапії, не знімаються: – огляд педіатра-гастроентеролога або педіатра-інфекціоніста не рідше одного разу на 6 місяців (за показаннями частіше); – загальноклінічні аналізи та біохімічне дослідження крові 1 раз на 6 місяців (за показаннями частіше); – серологічне дослідження крові – визначення маркерів ВГС 1 раз на 6 місяців; – УЗД печінки та органів черевної порожнини 1 раз на 6-12 місяців. Пацієнти з цирозом печінки в результаті вірусного гепатиту С, які досягли СВВ, незалежно від генотипу, повинні продовжувати спостерігатися лікарем з інтервалом 6 місяців із метою скринінгу ГЦК протягом всього життя (клас Іа, рівень С).
Б. 2. 6 Санаторно-курортне лікування		
Санаторно курортне лікування при ХГС показано при відсутності активності запального процесу в печінці	Наказ МОЗ України від 12.01.2009 № 4 «Про направлення дітей на санаторно-курортне лікування в санаторно-курортні заклади (крім туберкульозного профілю)»	Направлення в санаторій та обстеження здійснюється лікарем – дитячим гастроентерологом, педіатром.
Тривалість санаторно-курортного лікування	Теж саме	24-30 днів.
Основні принципи відновлювального лікування	Наказ МОЗ України від 28.05.2009 № 364 «Про затвердження клінічних протоколів санаторно-курортного лікування дітей у санаторно-курортних закладах України» (Рівень доказовості С)	Об'єм діагностики Обов'язкові лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, печінковий комплекс (загальний білірубін та його фракції, загальний білок та білкові фракції, АсАТ, АлАТ, лужна фосфатаза, ГГТП, бета-ліпопротеїди, холестерин крові), амілаза крові, копрограма. Обов'язкові інструментальні дослідження: УЗД органів черевної порожнини. • Дієта №5 (раціон №2), дрібне харчування. • Мінеральні води. Призначають питні мінеральні води малої та середньої мінералізації гідрокарбонатні, сульфатні води. Мінеральну воду призначають з Т - 40-45°C у кількості від 50-100 до 200 мл на прийом (разова доза 3-5 мл/кг маси тіла) тричі на добу перед вживанням їжі. При підвищеному кислотоутворенні мінеральна вода призначається за 90-60 хв. перед вживанням їжі, іноді й за 40 хв. після вживання їжі на висоті травлення. При зниженій кислотоутворювальній функції шлунку воду призначають за 30 хв. Перед вживанням їжі. • Бальнеотерапія. • Апаратна фізіотерапія: – електросон. • Кліматотерапія включає аеротерапію, повітряні, сонячні ванни, морські купання за загальноприйнятною методикою. • Руховий режим: ранкова гігієнічна гімнастика, групова лікувальна фізкультура, дозована ходьба.

В. ДІАГНОСТИЧНА ПРОГРАМА

В. 1 Діти, яким рекомендується тестування на ВГС (клас І, рівень В)

- Діти, народжені ВГС-інфікованими матерями
- Особи, які нещодавно або в минулому вживали ін'єкційні наркотики, включаючи і тих, хто робив це один раз і не вважає себе наркоманом
- Особи, які мають стани, пов'язані з високою поширеністю ВГС-інфекції включаючи:
 - дітей із ВІЛ-інфекцією;
 - дітей із гемофілією, які отримували концентрати фактору згортання системи крові;

В. 1 Діти, яким рекомендується тестування на ВГС (клас I, рівень B)

- Діти, народжені ВГС-інфікованими матерями
- Особи, які нещодавно або в минулому вживали ін'єкційні наркотики, включаючи і тих, хто робив це один раз і не вважає себе наркоманом
- Особи, які мають стани, пов'язані з високою поширеністю ВГС-інфекції включаючи:
 - дітей із ВІЛ-інфекцією;
 - дітей із гемофілією, які отримували концентрати фактору згортання системи крові;
 - дітей, які коли-небудь були на гемодіалізі;
 - дітей із нез'ясованими аномальними рівнями амінотрансферази.
- Особи, які були реципієнтами переливання крові чи мали трансплантацію органів, включаючи:
 - дітей, яким повідомили, що вони отримали кров від донорів, які потім були позитивно тестовані на ВГС;
 - дітей, яким проводилося переливання крові чи продуктів на основі крові;
 - дітей, які перенесли трансплантацію органів та/чи тканин.
- Особи, які в даний час є сексуальними партнерами ВГС-інфікованих осіб.

У дітей раннього віку основним шляхом інфікування є вертикальна передача від матері до дитини і переливання компонентів або препаратів крові; у підлітковому віці набувають значення такі фактори, як вживання ін'єкційних наркотиків і статеві контакти.

Ризик перинатальної передачі ВГС складає від 4–5% до 6%, і є в 2–3 рази вищим для матерів із ВІЛ/ВГС-коінфекцією. На сьогодні немає переконливих даних щодо доцільності **родорозрішення ВГС-інфікованих матерів шляхом кесаревого розтину** недостатні, і тому його проведення у ВГС-інфікованих породіль **не рекомендується**. До цього часу також немає переконливих даних щодо можливості передачі вірусу через грудне молоко, а тому **грудне вигодовування ВГС-інфікованими матерями не заборонено**.

У всіх дітей, народжених матерями з ВГС інфекцією, є антитіла до ВГС (анти-ВГС), що є результатом пасивного трансплацентарного переносу. Материнські антитіла виявляють у сироватці крові дитини протягом перших 12–18 місяців життя.

В. 2 Первинне обстеження дітей із ХГС

Мета обстеження	Дослідження	Первинне обстеження	Перед початком лікування
ВГС-інфекція	Анти-ВГС (загальні, IgM, IgGCoг-NS3-5) (клас I, рівень B)	x	
	РНК ВГС (якісно)	x	
	РНК ВГС (кількісно) (клас I, рівень A)		x
	Генотип ВГС (клас I, рівень A)		x
Визначення ступеня ураження печінки	АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, білірубін, альбумін, тимолова проба, ПТТ	x	x
	УЗД печінки	x	x (за показами)
	Гістологічне дослідження або неінвазивні методи оцінки фіброзу печінки	x (при можливості)	
Скринінг на ГЦК у пацієнтів із факторами ризику її розвитку: визначення альфа-фетопротеїну та УЗД печінки		x	
	Діагностика ВІЛ-інфекції (за показаннями)	Консультування і тестування на ВІЛ (добровільно, за умови інформованої згоди пацієнта, (його батьків) з обов'язковим проведенням до- і післятестового консультування відповідно до чинного Протоколу консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію)	x
Діагностика супутніх захворювань	Анти-НВсog, НВsAg, анти-НDV (за показаннями), анти-НАV IgM (за показаннями)	x	
	Рівень ТТГ, Т4 вільний		x
	Аутоантитіла (АТТГ, АТПО, АНА)		x
	Загальноклінічне дослідження крові	x	x
	Креатинін (кліренс креатиніну), сечовина крові	x	x
	Амілаза крові (бажано)	x	x
	Глюкоза крові	x	x
	Рівень ферритину сироватці крові		x
	Оцінка вживання алкоголю (за показаннями)	x	
	Тест на вагітність (за показаннями)		x
	ЕКГ (за показаннями)		x
	Консультація психіатра за наявності в анамнезі психічних розладів		x
	Загальний аналіз сечі	x	x
	Дослідження очного дна у пацієнтів із цукровим діабетом		x
	Рентгенографія або флюорографія органів грудної клітки		x

Таблиця 3

Моніторинг пацієнтів, які не мають показань до противірусного лікування

Визначення рівня АЛТ, АСТ	1 раз на 3-6 місяців або частіше за наявності показань
Загальний аналіз крові	1 раз на рік (або частіше при необхідності)
Білкові фракції	1 раз на рік (або частіше при необхідності)
Визначення РНК ВГС (якісно або кількісно)	1 раз на 6-12 місяців або частіше за наявності показань
УЗД печінки	1 раз на рік або частіше за наявності показань
Біопсія печінки або неінвазивні методи оцінки фіброзу печінки	індивідуально за показаннями

В. 3 Визначення стадії фіброзу печінки за умов неможливості проведення біопсії печінки

Стадія хронічного гепатиту визначається ступенем виразності фіброзу печінки. Незважаючи на цілий ряд застережень (процедура пов'язана з ризиком кровотечі та перфорації інших органів і можлива помилка при взятті зразка тканини, для інтерпретації гістопатологічних змін потрібна підготовка морфолога, підвищує вартість медичного обслуговування і є причиною тривоги й страху пацієнтів (клас Па, рівень В)), біопсія печінки все ще залишається основним методом для оцінки активності та стадії гепатиту. Гістологічне дослідження біоптату печінки дозволяє оцінити активність запального процесу по індексу гістологічної активності (ІГА) та стадію захворювання по гістологічному індексу склерозу (ІС).

За умов неможливості проведення гістологічного дослідження біоптату печінки у дорослих використовують альтернативні неінвазивні методи, які базуються на оцінці сироваткових маркерів (Фібро-Тест і Акти-Тест), а також метод транз'єнтної еластографії (Фібро-Скан), що використовує ультразвукові та низькочастотні пружні хвилі для оцінки еластичності печінки (клас Пб, рівень С). Використання цих методів у дітей можливе за умови їх валідації в дитячому віці.

Г. ЛІКУВАННЯ Г. 1 Показання до противірусної терапії ВГС у дітей

- наявність маркерів реплікації вірусу (РНК ВГС);
- виразний фіброз ($\geq F2$ по METAVIR) та наявність некрозапальних змін у тканині печінки незалежно від рівня трансаміназ. У таких випадках призначення лікування є обов'язковим;
- відсутність автоімунних, неврологічних, психічних захворювань та декомпенсованих хвороб внутрішніх органів.

У випадку, коли виникають обґрунтовані підозри щодо наявності у пацієнта гострого гепатиту С (епідеміологічні дані, підвищений рівень АЛТ, відсутність анти-ВГС IgG при позитивному РНК ВГС та анти-ВГС IgM) доцільним є утриматися від призначення противірусної терапії та забезпечити динамічне спостереження за хворим протягом 6 міс.

На рішення про вибір тактики лікування впливають генотип вірусу, рівень ВН ВГС. Дітям з 1 генотипом вірусу, відсутністю активного запального процесу в печінці та фіброзом F0-F1 по METAVIR проведення противірусної терапії можна відстрочити. Дітям з 2 та 3 генотипом вірусу гепатиту С противірусна терапія показана незалежно від рівня АЛТ. Перед призначенням терапії потрібно виключити мікст-гепатит (в першу чергу, В+С) та ко-інфекцію.

Сьогодні рекомендованою терапією ХГС у дітей є комбінація пегільованого інтерферону альфа-2b і рибавіріну. Єдиним препаратом, дозволеним для лікування ХГС у дітей, є пегільований інтерферон- α 2b.

Режим дозування препаратів: пегінтерферон α -2b (Пег-ІФН) призначається в дозі 60 мкг/м², вводиться підшкірно 1 раз на тиждень, рибавірін призначається в дозі 15 мг/кг/добу всередину, добова доза ділиться на два прийоми (клас Па, рівень В).

Тривалість лікування визначається відповідно генотипу вірусу:

- хворі на ХГС з 2 і 3 генотипом вірусу отримують противірусну терапію протягом 24 тижнів;
- хворі на ХГС з 1 генотипу повинні отримувати терапію протягом 48 тижнів (клас І, рівень А).

Альтернативними схемами лікування ХГС у дітей може бути застосування препаратів стандартних (лінійних) інтерферонів (ІФН) — альфа 2a або 2b в дозі 3 млн. МО/м² x 3 рази на тиждень впродовж 24 тижнів (2 і 3 генотип) та 48 тижнів (1 і 4 генотип) в комбінації з рибавірином в дозі 15 мг/кг. Лікування ХВГС стандартними (лінійними) інтерферонами — альфа поступається лікуванню препаратами Пег-ІФН за ефективністю, характеризується гіршою переносимістю та незручним режимом застосування.

Препарати стандартних (лінійних) ІФН-альфа доцільніше використовувати для лікування «наївних» пацієнтів із 2 та 3 генотипами.

Доза рибавіріну залежить від маси тіла дитини:

- 25–36 кг: 200 мг 2 рази на добу;
- 37–49 кг: 200 мг зранку і 400 мг ввечері
- 50–61 кг: 400 мг 2 рази на добу;
- > 61 кг: застосовується доза дорослого (800–1200 мг на добу).

Г. 2 Протипоказання до призначення інтерферонотерапії ХГС у дітей

1. Вік < 3 років
2. Психози, важка депресія, епісіндром (навіть в анамнезі)
3. Цитопенія (нейтрофілів < 1500 в мм³, тромбоцити < 100.000 в мм³).
4. Автоімунні захворювання з тяжким перебігом (гепатит, тиреоїдит та інш.)
5. Ниркова та печінкова недостатність.
6. Стан після трансплантації органів (виключаючи печінку).
7. Декомпенсований цукровий діабет.

Протипоказання до призначення рибавіріну

1. Вік < 3 років
2. Гіперчутливість до рибавіріну.
3. Гострі захворювання печінки і нирок.
4. Тиреотоксикоз.
5. Важкі захворювання серця.
6. Гемоглобінопатії (у тому числі таласемія, серпоподібно-клітинна анемія).
7. Виражена депресія.
8. Цироз печінки.
9. Автоімунний гепатит.

Г. 3 Предиктори ефективності противірусної ХВГС у дітей

1. Не 1 і 4 генотип вірусу.

2. Порівняно мала (до 3 років) тривалість інфекції.
3. Підвищена активність АЛТ перед початком лікування (1,5–2 норми, але не більше 3 норм).
4. Низьке вірусне навантаження (< 600 000 МО / мл).
5. Відсутність імуносупресії.
6. Низький рівень заліза в тканині печінки (до 650 мкг / г), нормальний рівень заліза та феритину в сироватці крові
7. Рання вірусологічна відповідь (відсутність або зниження рівня РНК ВГС на 2 log (в 100 разів і більше) через 12 тижнів лікування).

Г. 4 Моніторинг противірусної терапії ХВГС у дітей

У процесі противірусної терапії можуть розвинутися кілька варіантів вірусологічної відповіді, названі залежно від часу їх розвитку. Основним критерієм ефективності є досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), яка визначається відсутністю РНК ВГС у сироватці крові при дослідженні чутливою тест-системою ПЛР через 24 тижні після закінчення противірусної терапії.

Дуже важливою є оцінка відповіді на терапію 12-ти тижневого лікування (РВВ). *Хворим, у яких відсутня РВВ на противірусну терапію, лікування необхідно припинити у зв'язку з мінімальною ймовірністю досягнення СВВ після його закінчення (0–2%) (клас I, рівень А).*

Таблиця 5

Варіанти вірусологічної відповіді під час противірусної терапії (клас I, рівень А)

Вірусологічна відповідь	Визначення	Клінічне значення
Швидка вірусологічна відповідь (ШВВ)	Відсутність РНК ВГС у сироватці крові при кількісному дослідженні чутливою тест-системою ПЛР на 4 тижні терапії	Прогноз досягнення СВВ
Рання вірусологічна відповідь (РВВ)	Зниження рівня РНК ВГС $\geq 2\log$ в порівнянні з вихідним рівнем (часткова РВВ) чи її відсутність (повна РВВ) на 12 тижні терапії	Прогноз досягнення СВВ
Безпосередня вірусологічна відповідь (БВВ)	Відсутність РНК ВГС у сироватці крові при кількісному дослідженні чутливою тест-системою ПЛР в кінці 24 чи 48 тижня терапії	
Стійка вірусологічна відповідь (СВВ)	Відсутність РНК ВГС у сироватці крові через 24 тижні після закінчення терапії	Кращий прогностичний фактор довгострокової відповіді на терапію
Вірусологічний прорив	Поява РНК ВГС у сироватці крові після періоду її відсутності під час терапії	
Рецидив	Поява РНК ВГС у сироватці крові після зупинення терапії	
Відсутність відповіді	Наявність РНК ВГС у сироватці крові протягом перших 24 тижнів терапії	
Нульова відповідь	Відсутність зниження рівня РНК ВГС у сироватці крові $> 2\log$ протягом перших 24 тижнів терапії	
Часткова відповідь	Зниження рівня РНК ВГС $\geq 2\log$ у порівнянні з вихідним рівнем на 12 тижні та наявність її на 24 тижні терапії	

У разі зниження вірусного навантаження 12 -ти тижневого лікування більше, ніж на 3log, терапію слід продовжувати до 24 тижня, коли повторно проводять оцінку відповіді за допомогою ПЛР. За відсутності РНК ВГС терапію продовжують до 48 тижня (при 1 генотипі ВГС). У разі наявності РНК ВГС у сироватці крові на 24 тижні, противірусну терапію слід припинити (клас I, рівень А).

З метою своєчасного виявлення побічних реакцій і ускладнень лікування, оцінки прогностичних чинників успіху лікування, забезпечення можливості модифікації схеми лікування за потреби слід забезпечувати ретельний клініко-лабораторний моніторинг пацієнтів протягом усього періоду терапії. Рекомендації щодо виконання окремих лабораторних досліджень представлено у таблиці нижче.

Таблиця 6

Моніторинг ефективності та безпечності противірусної терапії ХГС

Показники, що підлягають контролю	Тижні лікування										
	0 (до лікування)	4	8	12	16	20	24	28	32	36	48
Загальний аналіз крові (+тромбоцити)	x	2р/міс	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Тиреотропний гормон (ТТГ), Т4 вільні антитироїдні антитіла – АТТГ, АТПО	x			x			x			x	x
Кількісне визначення РНК ВГС	x	x		x							
Якісне визначення РНК ВГС							x				x
Біохімічні показники +креатинін+глюкоза	x	x		x			x		x		x
Fe– залізо сироватки, ферітин	x										

Примітка: показники АЛТ, АСТ підлягають моніторингу на 4, 12, 24, 36 та 48 тижнях, особливо у випадках підвищення їх початкових рівнів. Аналогічно у ті ж терміни підлягають моніторингу ГТТП, альбумін, протромбін, креатинін, КФК, ревматоїдний фактор, АНА, АТТГ, загальний аналіз сечі, ЕКГ, Fe(залізо) сироватки та рівень феритину (ці дослідження обов'язково мають бути проведені до початку лікування).

Г. 5 Побічні реакції та їх корекція при застосуванні препаратів ІФН та рибавіріну

Найбільш часті побічні реакції та ускладнення при застосуванні препаратів ІФН:

- псевдогрипозний синдром (переважно в перші тижні лікування);
- лейко- і тромбоцитопенію;
- алопецію;
- психічні розлади;
- порушення функції щитоподібної залози (тиреопатії);
- зниження маси тіла.

Побічні реакції при застосуванні рибавіріну:

- гемолітична анемія;
- нудота;
- шкірна екзантема;
- кашель;
- задишка;
- свербіж шкіри;
- діарея;
- безсоння.

Якщо під час противірусної терапії ХВГС спостерігаються тяжкі, небажані явища або погіршення лабораторних показників, рекомендовано консультація відповідних спеціалістів, корекція доз препаратів або припинення терапії до зникнення небажаних ефектів.

Таблиця 7

Рекомендації щодо корекції дози противірусних препаратів

Лабораторні показники	Зниження дози тільки рибавіріну до 7,5 мг/кг, якщо	Зниження дози пегінтерферону* альфа-2b чи інтерферону альфа-2b чи 2a до половини терапевтичної дози, якщо	Відміна комбінованої терапії, якщо
Рівень гемоглобіну	<10 г/дл	-	<8,5 г/дл
Кількість лейкоцитів	-	<1,5x10 ⁹ /л	<1,0x10 ⁹ /л
Кількість нейтрофілів	-	<0,75x10 ⁹ /л	<0,5x10 ⁹ /л
Кількість тромбоцитів	-	<80x10 ⁹ /л	<50x10 ⁹ /л
Вміст прямого білірубину	-	-	2,5 рази верхньої межі норми
Вміст непрямого білірубину	>5 мг/дл або >85,5 моль/л	-	>4 мг/дл або >68,4 моль/л більше 4 тиж.
Вміст кретиніну	-	-	>2 мг/дл або >176,8 моль/л
АЛТ/АСТ	-	-	2 рази від початкового рівня або >10 разів верхньої межі норми

* Перше зниження дози пегінтерферону альфа-2b – до 40 мкг/м²/тиждень, друге зниження – до 20 мкг/м²/тиждень

Дітям, що не отримують противірусну терапію ХГС (відсутність показань, наявність протипоказань, неефективність раніше проведеного лікування), в разі необхідності можуть бути застосовані препарати з гепатопротекторним ефектом: урсодезоксихолева кислота, адеметіонін, есенціальні фосфоліпіди, препарати, що містять силімарин та ін.

Д. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

№ п/п	Індикатори	Порогове значення					Методика вимірювання (обчислення)	Заходи впливу
		2013	2014	2015	2016	2017		
1	Забезпечення навчання медичного персоналу медико-організаційним технологіям клінічного протоколу	75%	80%	85%	90%	95%	Кількість одиниць медичних працівників, які задіяні у виконанні медико-організаційних технологій даного клінічного протоколу і пройшли навчання x100/ загальна кількість медичних працівників, які задіяні у виконанні клінічного протоколу (фізичних осіб)	Наявність наказу по закладу про впровадження клінічного протоколу, забезпечення мотивації медичного персоналу до впровадження клінічного протоколу
2	Відсутність клінічних проявів загострення	60%	60%	60%	60%	60%	Кількість дітей без загострень ХГ протягом року x100/кількість дітей, які звернулися у медичний заклад з приводу ХГ	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу
3	Тривала ремісія	60%	60%	60%	60%	60%	Кількість дітей, які перебувають в стадії ремісії ХГ протягом 3 років x100/кількість дітей, які звернулися у медичний заклад з приводу ХГ	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу
4	Після санаторно-курортного лікування поліпшення самопочуття, нормалізація розмірів печінки, поліпшення лабораторних показників, поліпшення адаптаційно-приспосувальницького потенціалу організму	60%	60%	60%	60%	60%	Кількість дітей, у яких не реєструється загострення хвороби протягом року після санаторно-курортного лікування x100/кількість дітей, які звернулись у лікувальний заклад після санаторно-курортного лікування протягом року з приводу загострення захворювання	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу

Директор Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України

М. К. Хобзей

Л.В. Квашнина, Т.Б. Игнатова, В.П. Родионов, Ю.А. Маковкина

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ВЕГЕТАТИВНЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМНУ», г. Киев, Украина

Цель: изучение эффективности «Смарт Омега® для детей» в комплексном лечении детей младшего школьного возраста с вегетативной дисфункцией (ВД).

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 74 ребенка в возрасте от 6 до 9 лет с разными формами ВД. Проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование (спектральный анализ variability ритма сердца, оценка липидного спектра крови, изучение функции эндотелия иммуноферментным способом и при помощи динамики кровотока в плечевой артерии). Дети основной группы (37 человек) получали базисную терапию и «Смарт Омега® для детей» в возрастной дозировке, группы сравнения (37 человек) — только базисную терапию.

Результаты. В липидном спектре крови у детей с ВД отмечена дислипидемия в виде увеличения уровня ХС ЛПНП, снижения ХС ЛПВП и увеличения коэффициента атерогенности по сравнению со здоровыми детьми (при этом у 70,2% детей индекс массы тела находится в пределах нормы). При оценке состояния функции эндотелия у детей с ВД выявлены 4 типа послеокклюзивной реакции плечевой артерии (гиперэргическая, гипозэргическая, нормозэргическая и парадоксальная), а также увеличение уровня эндотелина 1 и недостаточно высокий уровень оксида азота в сыворотке крови, свидетельствующее об эндотелиальной дисфункции и спазме сосудов. На фоне применения «Смарт Омега® для детей» наблюдалось уменьшение клинических проявлений ВД, нормализация вегетативного гомеостаза, снижение уровня ХС ЛПНП и уменьшение КА, а также нормализация функции эндотелия.

Выводы. Эффективность и безопасность «Смарт Омега® для детей» позволяет рекомендовать его в качестве лечебно-профилактического средства при ВД у детей.

Ключевые слова: дети, вегетативная дисфункция, липидный обмен, эндотелиальная дисфункция, «Смарт Омега® для детей».

Введение

Несмотря на то, что в большинстве экономически развитых стран на протяжении последних десятилетий регистрируется стойкая позитивная динамика показателей здоровья, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС), по данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смерти во всем мире [18]. В Украине параллельно с увеличением распространенности (за последние 30 лет распространенность ССЗ среди населения выросла в 3,5 раза) наблюдается и высокий уровень смертности [4,13]. Не вызывает сомнения, что патология сердечно-сосудистой системы у взрослых в основном возникает в детском возрасте, и невозможно решить проблему заболеваемости взрослого населения, не создав условия для раннего выявления, лечения и профилактики кардиологической патологии в детстве [2,11]. На актуальность данной проблемы указывает и тот факт, что с начала 90-х годов XX века отмечается увеличение числа детей с сердечно-сосудистой патологией [2,16].

В основе состояний, несущих опасность для жизни, таких как инфаркт миокарда и инсульт, лежит атеросклеротическое поражение сосудов. Многочисленными исследованиями показано, что атеросклероз — это полиэтиологическое заболевание [3]. Немало предпосылок к возникновению атеросклеротического процесса закладывается в детском возрасте. Факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии являются стрессы, курение, гиподинамия, повышение массы тела, неправильное питание [7,12]. Атерогенез представляет собой длительный и многоступенчатый процесс, в патогенезе которого ведущая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции и нарушению липидного обмена. Длительное время процесс атерогенеза протекает бессимптомно. Причём латентный период часто протекает в детстве и юношестве, а кульминация процесса —

инфаркт миокарда, инсульт, заболевания периферических сосудов — проявляют себя в старшие возрастные периоды. Хотя клинические проявления атерогенеза более характерны для взрослых, повреждения сосудов выявляют даже у маленьких детей. Эндотелий выполняет множество функций, и нарушение одной из них (сохранение тонуса сосудов) характеризуется дисбалансом продукции вазоконстрикторных (эндотелин 1, ангиотензин II, тромбоцитарный и фибробластный факторы роста и др.) и вазодилатирующих факторов (оксид азота, простаглицлин) [3,15].

Нельзя забывать и о нарушении липидного обмена, которое может развиваться, начиная с раннего возраста. Как известно из литературы [9], нарушения обмена липопротеидов представлены широким спектром: от значительного увеличения их содержания до резко выраженного дефицита; описаны также функционально неактивные липопротеиды и дефекты клеточных рецепторов липопротеидов. В связи с тем, что липиды занимают центральное место в энергетическом обмене организма, состояния, приводящие к увеличению транспорта липидов кровью, могут создавать картину вторичных нарушений обмена липопротеидов, которые электрофоретически иногда маскируются под наследственные дефекты. Однако существует большая группа лиц с липидными нарушениями, которые, вероятно, полигенны по своей природе, но очень чувствительны к изменениям окружающей среды [5,8,9].

Особенностью детского возраста является отсутствие или минимальная выраженность субъективных симптомов патологии органов кровообращения. Изменилась и структура ССЗ у детей: уменьшилась частота ревматических поражений сердца и инфекционных эндокардитов, но увеличился удельный вес различных дизритмий, артериальной гипертензии, кардиомиопатий, вегетативных дисфункций [2,7,17]. При этом клинические проявления

заболеваний могут быть минимальными, поэтому очень важно проводить своевременное выявление и профилактику этих заболеваний, что позволит предупредить развитие серьезной патологии ССС во взрослой жизни.

Начальным этапом лечения гиперлипопротеинемий является диета, которая при гипертриглицеридемии может оказаться весьма эффективной. Путем снижения калорийности пищи можно уменьшить синтез липопротеинов очень низкой плотности, а это, как следует ожидать, благоприятно повлияет на склонность к развитию атером. Концентрацию липопротеинов низкой плотности до некоторой степени можно снизить, ограничив поступление холестерина и насыщенных жиров.

Уже довольно давно известно [5,9], что употребление в пищу полиненасыщенных жирных кислот вместо насыщенных способно снизить уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, по-видимому, через усиление экскреции холестерина и желчных кислот с калом. Механизм такого влияния не вполне ясен; одна из возможностей состоит в уменьшении количества образующихся триглицеридов из-за недостатка пальмитиновой кислоты. В результате падает образование липопротеинов очень низкой плотности, уменьшая пул, из которого могут образовываться липопротеины низкой плотности.

Одной из групп лекарственных средств, которые оказывают влияние на различные звенья развития атерогенеза, являются Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Представителем данной группы, применяемых в детском возрасте, является «Смарт Омега® для детей». В его состав входят рыбий жир — 285 мг, который и содержит омега-3 ПНЖК (эйкозапентаеновая 18% (51,3 мг) и докозагексаеновая 12,0% (34,2 мг), витамин А — 500 МЕ, витамин С — 3,8 мг, витамин Дз — 120 МЕ. Основными функциями омега-3 ПНЖК при дислипидемии являются:

- снижении синтеза триглицеридов и их транспортно-го белка аполипопротеина В за счет усиления экскреции общего холестерина и липопротеинов очень низкой плотности в печени;

- синтез фосфолипидов клеточных мембран и мембраностабилизирующее действие;

- действие на эндотелий сосудов, выражающееся в снижении жесткости сосудистой стенки;

- антиаритмогенное действие, обусловленное влиянием на мембранные насосы: вследствие нормализации транспорта ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} происходит стабилизация электрического потенциала мембраны кардиомиоцитов, что приводит к уменьшению чувствительности клеток к аритмогенным факторам.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности «Смарт Омега® для детей» в комплексном лечении детей младшего школьного возраста с проявлениями вегетативной дисфункции. Ранее проведенные исследования [10,14,15,20] в большей мере касались применения препаратов ПНЖК для лечения и профилактики в комплексном лечении ССЗ у взрослых.

Материал и методы исследования

Обследовано 74 ребенка в возрасте от 6 до 9 лет с разными формами вегетативной дисфункции (ВД), которые находились под наблюдением в отделении медицинских проблем здорового ребенка и преемственных состояний ГУ «ИПАГ НАМНУ», г Киева. Контрольную группу составили 32 здоровых ребенка соответствующего возраста.

Всем детям проведено клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. Диагноз вегетативной дисфункции устанавливался с помощью схемы обследования для определения признаков вегетативных нарушений, субъективное состояние пациента — с помощью анкетного опросника. Клиничко-патогенетическую форму вегетативной дисфункции определяли согласно классификации В.Г. Майданника и соавт (1999, 2000).

Оценку вегетативного гомеостаза проводили при помощи системы экспресс-анализа вариабельности ритма сердца «Кардио-Спектр» (АОЗТ «Солвейг») [1].

Изучение липидного спектра крови проводили с использованием диагностических наборов «БИО-



«Смарт Омега® для детей» — для детей с 3 до 14 лет.



«Смарт Омега®» — для детей с 12 лет и взрослых.



«Смарт Омега™ Q10» — для детей с 12 лет и взрослых. Дополнительный компонент коэнзим Q10 в составе «Смарт Омега™ Q10» — это выработка энергии в клетках и профилактика преждевременного старения

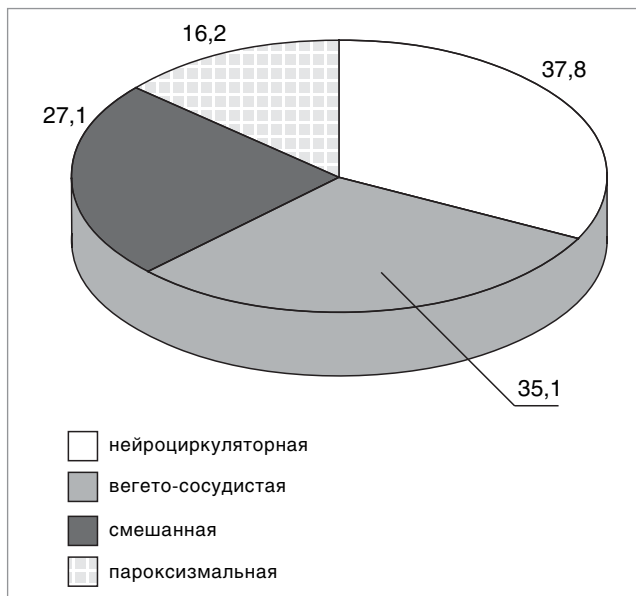


Рис. 1. Распределение детей в зависимости от клиничко-патогенетической формы вегетативной дисфункции, %

ЛАТЕСТ» («Плива-Лахема», Чехия). Определялось содержание общих липидов, уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывался по формуле А.Н. Климова [8].

Функциональное состояние эндотелия сосудов среднего калибра оценивали при помощи динамики кровотока в плечевой артерии и изменения диаметра в состоянии покоя и во время реактивной гиперемии. Исследования проводились на ультразвуковом аппарате SiemensAcusonX300 с использованием линейного датчика 5,0–10 МГц по методике, описанной D. Celermajer и соавт. (1992). Измерялся внутрипросветный диаметр плечевой артерии до и после проведения нагрузочной (окклюзивной) пробы и оценивался прирост диаметра плечевой артерии во время реактивной гиперемии. Согласно общепринятым стандартам, нормальная реакция артерии соответствует увеличению диаметра от 10% до 20%. Измерение потокозависимой дилатации плечевой артерии считается «золотым стандартом» изучения эндотелиальной функции сосудов [19].

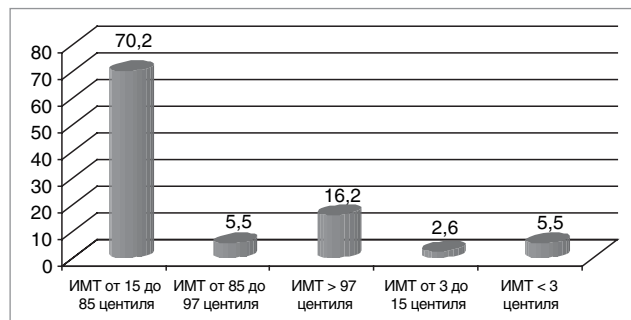


Рис. 2. Распределение детей младшего школьного возраста с вегетативной дисфункцией в зависимости от ИМТ, %

Состояние вазоконстрикторных факторов изучали методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Biomedica (Австрия) с определением уровня эндотелина 1 в сыворотке крови. Вазодилатационную функцию сосудов изучали иммуноферментным методом определения общего количества оксида азота с использованием системы Parametr™ R&D Systems (USA&Canada), основанном на ферментном превращении нитрата в нитрит с участием фермента нитратредуктазы.

Для оценки эффективности «Смарт Омега® для детей» все дети были распределены на две группы. Основная (37 человек) группа получала базисную терапию и исследуемый продукт в возрастной дозировке: дети от 6 до 7 лет — по 1 таблетке, от 7 до 9 лет — по 2 таблетки 1 раз в день после приема пищи. Группа сравнения (37 человек) получала только базисную терапию.

Базисная терапия включала препараты с учетом исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности. При исходной ваготонии и асимпатикотонической вегетативной реактивности дети получали Пирацетам по 0,4 г 3 раза в день натощак или во время приема пищи, запивая 150–200 мл воды. При исходной симпатикотонии и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности — Ноофен: дети в возрасте 6–7 лет по 0,1 г 3 раза в сутки, 7–10 лет — по 0,2 г 2 раза в сутки до приема пищи.

Всем детям, вне зависимости от типа вегетативного гомеостаза, назначался препарат седативной группы Персен, доза и схема приема которого зависела от исходного вегетативного тонуса: при исходной ваготонии назначали по 1 таблетке на ночь, при симпатикотонии — по 1 таблетке 2 раза в день. Терапия составила два месяца. Контроль

Таблица 1

Динамика клинических симптомов во время лечения у детей с вегетативной дисфункцией, %

Симптом	До лечения	Через месяц от начала лечения		Через два месяца от начала лечения	
		основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
Головная боль	64,8	35,1	48,4	14,3	29,4
Головокружение	35,1	18,4	21,5	4,1	14,6
Обморочные состояния	29,7	5,6	17,1	1,5	8,7
Метеочувствительность	45,9	29,7	31,2	11,4	21,8
Эмоциональная лабильность	70,2	48,2	59,1	9,8	24,8
Снижение работоспособности	64,8	36,8	48,3	7,4	17,2
Раздражительность	64,8	30,3	37,4	5,6	19,4
Повышенная утомляемость	75,6	41,5	51,2	12,8	26,9
Нарушения сна	51,3	20,6	35,3	5,6	18,6
Укачивание в транспорте	16,2	7,4	12,1	3,2	6,2
Гипергидроз	51,3	18,7	25,8	3,6	14,3
Нарушения стула	16,2	4,8	10,5	3,6	8,3
Боли в животе	13,5	7,8	10,9	2,5	6,8
Метеоризм	10,8	6,7	7,5	2,5	5,2
Боли в области сердца	43,2	17,5	28,4	5,1	17,6
Ощущение сердцебиения	43,2	14,2	27,5	3,2	16,2

Таблица 2

Динамика показателей вегетативного гомеостаза у детей с вегетативной дисфункцией в процессе лечения, %

Показатель вегетативного гомеостаза	До лечения	Через месяц от начала лечения		Через два месяца от начала лечения	
		основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
Исходный вегетативный тонус					
Ваготония	75,6	38,0	55,0	11,0	38,0
Симпатикотония	8,1	3,0	5,0	2,0	4,0
Эйтония	16,3	59,0	40,0	87,0	58,0
Вегетативная реактивность					
Гиперсимпатикотоническая	21,7	15,0	20,0	10,0	20,0
Асимпатикотоническая	43,2	35,0	35,0	10,0	30,0
Нормальная	35,1	50,0	45,0	80,0	50,0

эффективности лечения препаратом оценивали через один и два месяца от начала лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование были включены дети младшего школьного возраста, из них девочек было 56,8%, мальчиков – 43,2%.

По клинко-патогенетической форме ВД дети распределились следующим образом: 37,8% детей имели нейроциркуляторную форму, 35,1% – вегето-сосудистую форму, 27,1% – смешанные формы. Пароксизмальная форма выявлена у 16,2% детей (рис. 1).

Всем детям проводили оценку индекса массы тела (ИМТ) с учетом возраста и роста при помощи монитора телосложения и веса OMRONBF500, т.к. ожирение и избыточная масса тела являются одними из факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии. Нормальным считается ИМТ между 15 и 85 перцентилями. Показатели между 85 и 95 перцентилем расцениваются как избыточная масса тела, ИМТ выше 95 перцентиля – ожирение. Характерно, что большинство детей (70,2%) имели нормальный показатель ИМТ. У одинакового количества детей выявлена как повышенная масса тела, так и уровень ниже среднего (по 5,5%). Ожирение имели 16,2% детей, низкую массу телу – 2,6% детей (рис. 2).

Одной из основных жалоб, предъявляемых детьми до лечения, являлась головная боль (64,8%), которая чаще отмечалась во второй половине дня, после школьных и внешкольных занятий. Головокружения (35,1%), обморочные состояния (29,7%) отмечались чаще у детей с нейроциркуляторной формой ВД и беспокоили преимущественно в душном помещении, в транспорте, при переходе в вертикальное положение, после физической нагрузки. Характерными для всех форм ВД были следующие жалобы: метеочувствительность (45,9%), эмоциональная лабильность (70,2%), снижение работоспособности и раздражительность (64,8%), повышенная утомляемость (75,6%), нарушение сна (51,3%), укачивание в транспорте (16,2%). Также отмечался локальный гипергидроз, как постоянный, так и при стрессе (51,3%). У детей со смешанными формами ВД отмечался абдоминальный синдром в виде нарушения стула (16,2%), боли в животе (13,5%), метеоризма (10,8%). Для детей с вегето-сосудистой формой ВД характерными были жалобы на периодические, кратковременные боли в области сердца и ощущения сердцебиения (43,2%), которые часто отмечались как при физической нагрузке, так и в спокойном состоянии.

Дети с пароксизмальным течением ВД жаловались на сильные головные боли, у некоторых детей мигреноподобного характера, которые часто сопровождалась тошнотой и рвотой, приносящей облегчение.

Как видно из таблицы 1, после проведенного комплексного лечения с применением «Смарт Омега® для

детей» в основной группе отмечалось улучшение клинического состояния уже через месяц и значительное улучшение через два месяца терапии. У детей этой группы исчезли обморочные состояния, повысилась работоспособность, уменьшились эмоциональная лабильность и проявления метеочувствительности, улучшился ночной сон, уменьшились проявления гипергидроза, абдоминального и кардиального синдромов. У детей с пароксизмальной формой ВД за время лечения не регистрировались приступы мигреноподобной головной боли. В группе сравнения положительная динамика клинических проявлений была менее выражена.

Важной составляющей вегетативного гомеостаза является оценка исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности. Большинство детей (75,6%) с ВД имели исходную ваготонию, 16,3% детей имели исходную эйтонию, симпатикотония отмечалась только у 8,1% детей (табл. 2).

По результатам проведения клинортопробы среди больных с ВД преобладали дети с асимпатикотонической вегетативной реактивностью (43,2%), у 21,7% детей вегетативная реактивность была гиперсимпатикотонической. Нормальная вегетативная реактивность отмечалась у 35,1% детей (табл. 2).

На фоне лечения уже ко второму визиту в основной группе увеличилось количество детей с эйтонией (59,0%),

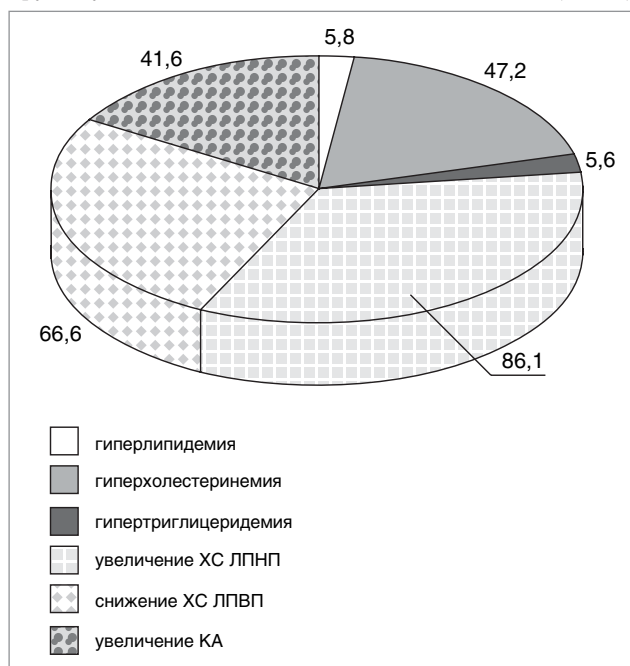


Рис. 3. Частота нарушений липидного спектра крови у детей младшего школьного возраста с вегетативной дисфункцией, %

Таблица 3

Динамика показателей липидного обмена в комплексном лечении вегетативной дисфункции «Смарт Омега® для детей»

Показатель	До лечения		Через месяц от начала лечения		Через два месяца от начала лечения	
	дети с ВД	здоровые дети	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
Общие липиды, г/л	3,93±0,11	3,77±0,09	3,78±0,09	3,89±0,11	(3,65±0,08)#	3,8±0,10
Общий холестерин, ммоль/л	4,40±0,15	4,29±0,14	4,31±0,13	4,38±0,14	(3,92±0,11)#	4,36±0,13
Триглицериды, ммоль/л	0,74±0,04	(0,62±0,04)*	0,70±0,04	0,71±0,04	(0,62±0,03)#	0,68±0,04
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14±0,05	(1,53±0,06)*	1,18±0,05	1,13±0,05	1,22±0,06	1,14±0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,80±0,17	(2,59±0,16)*	(3,10±0,14)#	3,80±0,17	(2,6±0,12)#	3,68±0,16
КА, усл. ед	3,59±0,23	(1,9±0,11)*	(3,0±0,20)#	3,58±0,24	(2,5±0,18)#	3,48±0,22

Примечание: *разница достоверна между группой здоровых детей и детей с ВД, # – разница достоверна в сравнении с показателями до и после лечения (p<0,05).

Таблица 4

Показатели эндотелина 1 и общего оксида азота в сыворотки крови у детей младшего школьного возраста с проявлениями вегетативной дисфункции в процессе лечения

Показатель	До лечения		Через месяц от начала лечения		Через два месяца от начала лечения	
	дети с ВД	здоровые дети	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
Эндотелин 1, фмоль/мкл	2,75±0,49	(1,9±0,32)*	2,25±0,41	2,57±0,45	(1,42±0,28)#	2,15±0,40
Оксид азота, мкмоль/л	24,1±3,12	20,76±2,93	23,5±3,2	23,8±3,2	21,8±2,85	22,7±3,1

Примечание: *разница достоверна между группой здоровых детей и детей с ВД, # – разница достоверна в сравнении с показателями до и после лечения (p<0,05).

через два месяца от начала лечения количество детей этой группы составило 87,0%. В то же время в группе сравнения через месяц от начала лечения зйтония выявлена лишь у 40,0%, а через два месяца – у 58,0% детей (табл. 2).

Аналогичная картина отмечалась при оценке вегетативной реактивности в динамике лечения (табл. 2). Через месяц от начала лечения примерно одинаковое количество детей в обеих группах имело нормальную ВР (50,0% детей основной группы и 45,0% детей группы сравнения). Но к концу второго месяца лечения это соотношение поменялось: в основной группе увеличилось количество детей с нормальной ВР, что составило 80,0%, в то время как в группе сравнения нормальную ВР имели лишь 50% детей.

Одним из важных звеньев атерогенеза является нарушение липидного обмена. Как видно на рисунке 3, для детей с ВД характерно наличие дислипидемии. При детальном изучении показателей липидного спектра крови обращает на себя внимание повышение уровня ХС ЛПНП (выявленное у 86,1% детей), который считается наиболее неблагоприятным для организма. Одновременно отмечалось снижение уровня ХС ЛПВП у 66,6% детей, в результате чего у 41,6% детей отмечалось повышение значения коэффициента атерогенности. У 5,8% детей выявлена гиперлипидемия, у 47,2% – гиперхолестеринемия, у 5,6% детей – гипертриглицеридемия.

В липидном профиле сыворотки крови в группе детей младшего школьного возраста с ВД отмечались следующие показатели (табл. 3): достоверное увеличение среднего значения ХС ЛПНП, снижение средних показателей ХС ЛПВП и, соответственно, увеличение КА в сравнении с группой здоровых детей. Также были достоверно повышены средние значения уровня триглицеридов. При этом средние значения общих липидов и общего холестерина достоверно не отличались от здоровых детей.

Так как основным показанием для применения полиненасыщенных жирных кислот является их поло-

жительное влияние на липидный обмен, мы провели оценку липидного обмена в динамике – до и в процессе лечения. Из таблицы 3 видно, что уже ко второму визиту в группе детей, принимавших «Смарт Омега® для детей», отмечалось статистически значимое снижение уровня ХС ЛПНП и, соответственно, снижение КА по отношению к группе сравнения. По показателям уровня общих липидов, холестерина и триглицеридов видно, что улучшение в основной группе отмечалось ко второму месяцу лечения, в то время как в группе сравнения такого улучшения не происходило. Статистически достоверных изменений показателей уровня ХС ЛПВП в процессе лечения не выявлено.

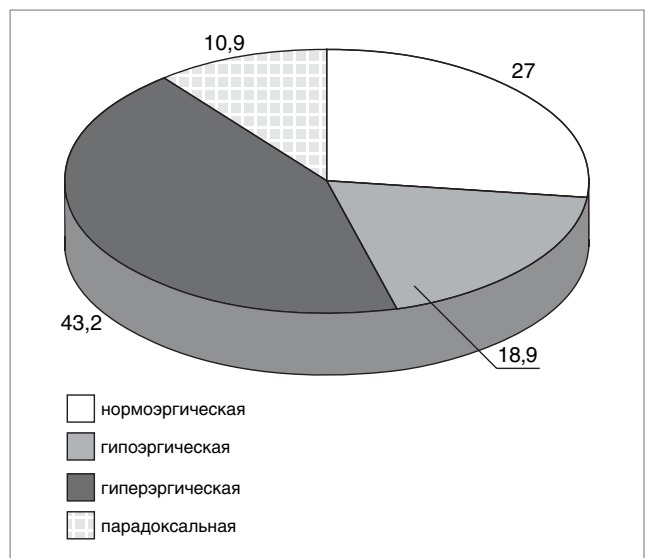


Рис. 4. Распределение детей в зависимости от типа послеокклюзивной реакции плечевой артерии у детей с вегетативной дисфункцией, %

При проведении пробы с «реактивной гиперемией» нарушения первичного звена атерогенеза в виде эндотелиальной дисфункции выявлены у 72,9% детей. По типу послеокклюзивной реакции плечевой артерии мы распределили детей согласно классификации D. Celermajer и соавт. в модификации ГУ «ИПАГ НАМНУ».

На рисунке 4 видно, что преобладало количество детей с гиперэргическим типом реагирования (43,2%), гипоэргическая реакция отмечалась у 18,9% детей и у 10,9% детей — парадоксальная. Преобладание гиперэргического реагирования послеокклюзивной реакции является компенсаторным в ответ на нагрузку. Однако со временем, вследствие истощения механизмов компенсации, могут развиваться более неблагоприятные типы реагирования — гипоэргический и парадоксальный.

Параллельно с инструментальными методами оценки состояния функции эндотелия проводилось изучение вазодилатирующего и вазоконстрикторных факторов (табл. 4). У детей с проявлениями ВД отмечались достоверно более высокие показатели эндотелина 1. Средние значения оксида азота сыворотки крови в сравнении с группой здоровых детей были выше, но статистически не значимые. Это свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции и усилении спазма сосудов, при недостаточно высоком уровне сосудорасслабляющих факторов.

Через два месяца от начала лечения в основной группе отмечалось достоверное снижение уровня эндотелина 1, а группе сравнения — незначительное улучшение данного показателя. Уровень оксида азота в динамике лечения имеет тенденцию к снижению, но достоверных изменений не выявлено. Это свидетельствует о нормализации соотношения вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов эндотелия и улучшении кровоснабжения организма.

Полученные нами лабораторные данные подтверждают инструментальные методы исследования функции эндотелия. Так, в основной группе к концу лечения у 74,5% детей регистрировался нормальный тип реагирования плечевой артерии. В группе сравнения нормоэргическая реакция сосудов выявлена у 52,1% детей. При этом в основной группе парадоксальная реакция не отмечалась ни у одного ребенка, тогда как в группе сравнения она зарегистрирована у 4,2% детей.

Ни в одном случае применения «Смарт Омега® для детей» не наблюдалось какого-либо токсического, алер-

гизирующего или побочного действия при хорошей переносимости.

Большинство детей (75,6%) с ВД имели исходную ваготонию, 16,3% детей имели исходную эйтонию, симпатикотония отмечалась только у 8,1% детей (табл. 2).

По результатам проведения клинортопробы среди больных с ВД преобладали дети с асимпатикотонической вегетативной реактивностью (43,2%), у 21,7% детей вегетативная реактивность была гиперсимпатикотонической. Нормальная вегетативная реактивность отмечалась у 35,1% детей (табл. 2).

Выводы

1. У детей младшего школьного возраста с различными формами вегетативной дисфункции имеют место нарушения вегетативного гомеостаза в виде преобладания исходной ваготонии (75,6% детей), симпатикотонической (43,2%) и 21,7% гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности.

2. В липидном спектре крови у детей с ВД отмечается дислипидемия в виде увеличения уровня ХС ЛПНП, снижения ХС ЛПВП и увеличения коэффициента атерогенности по сравнению со здоровыми детьми (при этом у 70,2% детей ИМТ находится в пределах нормы).

3. При оценке состояния функции эндотелия у детей с ВД выявлены четыре типа послеокклюзивной реакции плечевой артерии (гиперэргическая, гипоэргическая, нормоэргическая и парадоксальная), а также увеличение уровня эндотелина 1 и недостаточно высокий уровень оксида азота в сыворотке крови, свидетельствующее об эндотелиальной дисфункции и спазме сосудов.

4. Использование в комплексном лечении вегетативной дисфункции «Смарт Омега® для детей» приводит к уменьшению клинических проявлений, нормализации вегетативного гомеостаза, снижению уровня ХС ЛПНП и уменьшению КА, а также нормализации функции эндотелия.

5. «Смарт Омега® для детей» можно рекомендовать в качестве лечебно-профилактического средства у детей младшего школьного возраста с разными формами вегетативной дисфункции с продолжительностью приема в течение двух месяцев.

6. Отсутствие токсического, аллергического или побочного действия «Смарт Омега® для детей» позволяет отнести его к группе высокотолерантных лекарственных средств и рекомендовать к широкому применению в педиатрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / под. ред. А. М. Вейна. — М.: Мед информ аг., 2000. — 752 с.
2. Волосовець О. П. Актуальні проблеми дитячої кардіоревматології / О. П. Волосовець // Вестн. фізіотерапії та курортол. — 2002. — № 1. — С. 8.
3. Волосовець О. П. Патогенетична роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в розвитку захворювань серцево-судинної системи у дітей / О. П. Волосовець, С. П. Кривоустов, Т. С. Мороз // Здоров'я ребенка. — 2007. — №2 (5). — С. 33—38.
4. Горбась І. М. Епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань в Україні: 30-річне моніторингування / І. М. Горбась // Практична англій. — 2010. — № 9—10. — С. 6—9.
5. Горчакова Н. Фармакологія препаратів Омега — 3 поліненасичених жирних кислот / Н. Горчакова, А. Третьякова, М. Загородний // Вісн. фармакол. та фармації. — 2007. — № 6. — С. 19—24.
6. Дислипидемия и атеросклероз / под ред. проф., акад РАМН Р. Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 159 с.
7. Звездина И. В. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в динамике обучения в начальной школе / И. В. Звездина, Н. С. Жигарева, Л. А. Агапова // Рос. педиатрич. журн. — 2009. — № 2. — С. 19—23.
8. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. — СПб.: Питер, 2000. — 505 с.
9. Кон Р. М. Ранняя диагностика болезней обмена веществ / Р. М. Кон, К. С. Рот. — М.: Медицина, 1986. — 637 с.
10. Коркушко О. В. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для нормализации эндотелиальной функции и реологических показателей крови при патологии сердечно-сосудистой системы / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. А. Ищук // Укр. мед. часоп. — 2010. — № 2 (76). — С. 87—89.
11. Крукович Е. В. Рисковые периоды формирования здоровья детей и подростков / Е. В. Крукович, Л. А. Жданова, В. Н. Лучанинова // Педиатрия. — 2007. — № 2. — Т. 6 — С. 103—106.
12. Оценка качества профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых. Рекомендации Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца, 2009 // Серце і судини. — 2010. — № 1. — С. 6—18.
13. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность — статистика по европейским странам (2008) // Medicin Review. — 2009. — № 1 (06). — С. 6—12.

14. Сиренко Ю. Н. Влияние омега-3-полиненасыщенных кислот на функциональные свойства сосудов у больных с артериальной гипертензией / Ю. Н. Сиренко, О. В. Коркушко // Укр. мед. часоп. — 2012. — № 4 (90). — С. 77—79.
15. Сиренко Ю. Н. Некоторые аспекты применения омега — 3 — полиненасыщенных жирных кислот в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. Н. Сиренко // Укр. мед. часоп. — 2012. — С. 88—90.
16. Стан здоров'я школярів великого міста / В. П. Неділько, Т. М. Камінська, С. А. Руденко [та ін.] // Здоровье ребенка. — 2008. — № 1 (10). — С. 14—18.
17. Тамбовцева В. И. Функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы у детей и подростков: современный взгляд на проблему / В. И. Тамбовцева // Рос. педиатрич. журн. — 2007. — № 2. — С. 35—38.
18. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990—2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / Lim S. S., Vos T., Flaxman A. D. [et al.] // Lancet. — 2012. — Vol. 380 (9859). — P. 2224—2260.
19. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial — dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / Corretti M. C., Anderson T. J., Benjamin E. J. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 39. — P. 29—37.
20. Impact of low v/ moderate intakes of long — chain n-3 fatty acids on risk of coronary heart disease / Musa-Vtloso K., Binns M.A., Kocenas A. [et al.] // Br. J. Nutr. — 2011. — Vol. 106 (8). — P. 1129—1141.

ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ВЕГЕТАТИВНИХ ДИСФУНКЦІЙ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕБІГАЮТЬ З ПОРУШЕННЯМИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

Л.В. Квашніна, Т.Б. Ігнатова, В.П. Родіонов, Ю.А. Маковкіна

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМНУ», м. Київ, Україна

Мета: вивчення ефективності «Смарт Омега® для дітей» у комплексному лікуванні дітей молодшого шкільного віку з проявами вегетативної дисфункції (ВД).

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилися 74 дитини віком від 6 до 9 років з різними формами ВД. Проведено клініко-лабораторне та інструментальне обстеження (спектральний аналіз варіабельності ритму серця, оцінка ліпідного спектра крові, вивчення функції ендотелію імунферментним засобом та за допомогою динаміки кровотоку у плечовій артерії). Діти основної групи (37 осіб) отримували базисну терапію і «Смарт Омега® для дітей» у віковій дозі, групи порівняння (37 осіб) — тільки базисну терапію.

Результати. У ліпідному спектрі крові у дітей з ВД відмічена дисліпідемія у вигляді підвищення рівня ХС ЛПНЩ, зниження ХС ЛПВЩ та підвищення коефіцієнта атерогенності порівняно із здоровими дітьми (при цьому у 70,2% дітей індекс маси тіла був у межах норми). При оцінці стану функції ендотелію у дітей з ВД виявлені 4 типи післяоклюзивної реакції плечової артерії (гіперергічна, гіпоергічна, нормоергічна та парадоксальна), а також підвищення рівня ендотеліну 1 та недостатньо високий рівень оксиду азоту у сироватці крові, що свідчить про ендотеліальну дисфункцію та спазм судин. На тлі застосування «Смарт Омега® для дітей» спостерігалось зменшення клінічних проявів ВД, нормалізація вегетативного гомеостазу, зниження рівня ХС ЛПНЩ і зменшення КА, а також нормалізація функції ендотелію.

Висновки. Ефективність і безпечність «Смарт Омега® для дітей» дозволяє рекомендувати його у якості лікувально-профілактичного засобу при ВД у дітей.

Ключові слова: діти, вегетативна дисфункція, ліпідний обмін, ендотеліальна дисфункція, «Смарт Омега® для дітей».

APPROACHES TO THE TREATMENT OF CHILDREN WITH VEGETATIVE DYSFUNCTION OCCURRING WITH LIPID METABOLISM DISORDERS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

L.V. Kvashnina, T.B. Ignatova, V.P. Rodionov, Yu.A. Makovkina

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMSU», Kiev, Ukraine

Objective: To study the efficacy of the «Smart Omega® for kids» in the complex treatment of school-age children with vegetative dysfunction (VD).

Patients and methods. A total of 74 children in the age from 6 to 9 years with various forms of VD were under observation. The clinical, laboratory and instrumental examinations (spectral analysis of heart rate variability, blood lipid assessment, the study of endothelial function and enzyme immunoassay method using the dynamics of blood flow in the brachial artery) are carried out. Children of the main group (37 persons) had received standard therapy and «Smart Omega® for kids» in the age dosage, children of comparison group (37 people) — only the basic therapy.

Results. In the lipid profile of children with VD was marked dyslipidemia in the form of increased levels of LDL cholesterol, lower HDL cholesterol and an increase of an atherogenic factor (AF) in comparison with healthy children (at the same time 70.2% of children have a body mass index within the normal range). During the assessment of the endothelial function state in children with VD 4 types of afterocclusive reaction of brachial artery are found, such as (hyperergic, hypoergic, normoergic and paradoxical). Increased levels of endothelin 1 and insufficiently high level of nitric oxide in the blood serum indicated about endothelial dysfunction and vascular spasm. In the setting of application of «Smart Omega® for kids» preparation was observed reduction of the clinical manifestations of VD, normalization of vegetative homeostasis, decrease of the level of LDL cholesterol and atherogenic factor, as well as normalization of endothelial function.

Conclusions. Efficacy and safety of preparation allow recommending «Smart Omega® fro kids» as a therapeutic and preventive agent for children with VD.

Key words: children, vegetative dysfunction, lipid metabolism, endothelial dysfunction, «Smart Omega® for kids».

Сведения об авторах:

Квашнина Людмила Викторовна — д.мед.н., проф., зав. отделением медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-90-56.

Ігнатова Татьяна Борисовна — к.мед.н., ст. науч. сотр. отделения медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-80-67.

Родионов Владимир Петрович — к.мед.н., вед. науч. сотр. отделения медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-80-67.

Маковкіна Юлия Альбертовна — к.мед.н., ст. науч. сотр. отделения медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-80-67.

Статья поступила в редакцию 16.12.2013 г.

В.І. Боброва

РОЛЬ МІКРОБІОТИ У РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ГАСТРОДУОДЕНІТУ У ДІТЕЙ

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

Мета: вивчити клініко-морфологічні особливості перебігу хронічного гастродуоденіту (ХГД) у дітей залежно від складу мікробіоти шлунка.

Пацієнти і методи. Під нашим спостереженням було 76 дітей віком від 8 до 16 років. Для верифікації діагнозу усім дітям проводили ендоскопічне дослідження верхніх відділів травного каналу, внутрішньошлункову рН-метрію, гістологічне та бактеріологічне дослідження слизової оболонки шлунка (СОШ) та СО дванадцятипалої кишки (ДПК).

Результати. Гістологічним методом інфекцію *H. pylori* виявлено у 21 (27,6±5,1%) дитини. Водночас при бактеріологічному дослідженні біоптату СО антрального відділу шлунка у 55 (72,4±5,1%) пацієнтів діагностували підвищену контамінацію СОШ умовно-патогенною мікрофлорою (УПМ). При збільшенні тривалості захворювання вищими були показники, що характеризують дисбіотичні порушення мікробіотного пейзажу шлунка. Незалежно від тривалості ХГД, була виявлена низька контамінація СОШ лактобактеріями. Контамінація *H. pylori* СОШ була виявлена у половини пацієнтів віком 14–16 років. У групі дітей 8–10 років вищим був показник, що характеризує заселення УПМ СОШ. Контамінація СОШ лактобактеріями була вищою в групі дітей 11–13 років. При запальних змінах СОШ та СО ДПК інфекція *H. pylori* була діагностована у 32,1±6,4% дітей, а у більшості хворих (52,8±6,9%) виявили заселення СОШ УПМ. При атрофічних змінах СОШ та СО ДПК нижчими були показники, що характеризують порушення мікробіоти шлунка. З іншого боку, серед пацієнтів з атрофічними змінами шлунка та ДПК вищим був показник заселення СОШ лактобактеріями. Гелікобактерна інфекція була виявлена у половини дітей з нормальним рівнем кислотності, а при зниженому рівні кислотності вищим був показник, що характеризує заселення СОШ УПМ. При гіперацидності у більшості хворих діагностували контамінацію СОШ лактобактеріями.

Висновки. Виявлені особливості змін мікробіоти шлунка, які впливають на формування і перебіг ХГД. Встановлені особливості мікробіотного заселення СОШ дозволять розробити диференційований підхід у лікуванні ХГД у дітей.

Ключові слова: діти, хронічний гастродуоденіт, діагностика, мікрофлора.

Серед численних факторів виникнення хронічних запальних змін слизової оболонки шлунка (СОШ) та СО дванадцятипалої кишки (ДПК) сьогодні одне з основних місць займає інфекційний, насамперед *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [1,5,15]. Епідеміологічними дослідженнями, проведеними в різних країнах, було встановлено, що при виразковій хворобі *H. pylori* виявляється у 100% пацієнтів дитячого віку, при хронічному гастродуоденіті (ХГД) — у 65,5%. Однак клініко-епідеміологічні дослідження останніх років показали, що патогенетична значущість *H. pylori* неоднозначна. Присутність *H. pylori* у шлунку пов'язана з підвищеним ризиком розвитку пептичної виразки та аденокарциноми, а відсутність *H. pylori* асоціюється з високим ризиком розвитку гастроєзофагальної рефлюксної хвороби та її наслідків (стравоходу Барретта й аденокарциноми стравоходу) [12,14]. У дослідженні, проведеному National Health and Nutrition Survel (NHANES) у Нью-Йорку (1999–2006 рр.), були отримані дані про протективну роль *H. pylori* щодо бронхіальної астми та алергічного дерматиту [10].

Клінічними спостереженнями встановлено, що висока інфікованість *H. pylori* обумовлена мікроекологічними порушеннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [6,9]. У хворих на ХГД визначається широкий спектр умовно-патогенної мікрофлори (УПМ), зокрема гриби роду *Candida*, стафілококи, стрептококи, ентерококи, ентеробактерії, бактероїди, пептострептококи [7,8], які також виробляють уреазу, що слід враховувати при проведенні діагностично-лікувальних заходів.

Відомо, що найважливішим механізмом, спрямованим на підтримку біоценозу шлунка, є висока контамінація СО представниками облигатної мікрофлори, яка виконує регуляторну функцію, протидіє заселенню і росту УПМ

[2,3,4]. Сьогодні особливу увагу приділяють вивченню ролі представників роду *Lactobacillus* у розвитку і перебігу ХГД. За даними останніх клінічних досліджень [11,13], тільки три види лактобактерій (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*) пригнічували адгезію і колонізацію *H. pylori* і використовувалися в схемах антигелікобактерної терапії.

На нашу думку, важливим є той факт, що серед науковців на разі відсутня однаковість щодо ролі *H. pylori* у мікроекології людини. Це ставить під питання доцільність використання стандартних схем лікування захворювань ШКТ з призначенням антибіотиків і виносить на перспективу застосування пробіотиків.

Мета дослідження: вивчити клініко-морфологічні особливості перебігу ХГД у дітей залежно від складу мікробіоти шлунка.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням було 76 дітей віком від 8 до 16 років з верифікованим ХГД у періоді загострення, які госпіталізувалися у дитячу клінічну лікарню № 9 м. Києва. Для верифікації діагнозу усім дітям проводили фіброєзофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) верхніх відділів травного каналу, морфологічне дослідження біоптатів СО тіла, антрального відділу шлунку та СО ДПК, інтрагастральну рН-метрію. Для оцінки морфологічних змін СОШ та СО ДПК тканинні зрізи фарбували гематоксилін-еозином і пікрофуксином за Ван-Гізон. Ступінь колонізації *H. pylori* визначали гістологічним методом на мікропрепаратах біоптату антрального відділу шлунку. Бактеріологічні дослідження біоптату СО антрального відділу шлунка проводили якісним методом з використанням набору селективних диференційно-діагностичних поживних середовищ. Для виділення лактобактерій використовували середовище MRS.

Таблиця 1

Видовий склад мікробіоти шлунка при ХГД у дітей (M±m, %)

Вид мікроорганізму	ХГД Нр(+)		ХГ Нр (-)		p
	КУО/г	n=21 (%)	КУО/г	n=55(%)	
<i>Streptococcus fermentum</i>	10 ⁴ -10 ⁶	42,9±10,8	10 ³ -10 ⁶	7,3±3,5	p<0,05
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ² -10 ⁴	33,3±10,3	10 ⁴ -10 ⁶	9,1±3,9	p<0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 ⁴ - 10 ⁶	47,6±10,9	10 ⁵ -10 ⁶	38,2±6,6	p>0,05
<i>Streptococcus viridans</i>	10 ⁴	14,3±7,6	10 ³ -10 ⁴	30,9±6,2	p>0,01
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10 ² -10 ⁴	47,6±10,9	10 ³ -10 ⁴	9,1±3,9	p<0,05
<i>Streptococcus faecalis</i>	10 ² -10 ⁶	57,1±10,8	10 ³	3,6±2,5	p<0,05
<i>Actinomyces</i>	10 ³	38,1±10,6	10 ⁴	5,5±3,1	p<0,05
<i>Candida albicans</i>	10 ³ -10 ⁶	71,4±9,9	10 ² -10 ⁴	16,4±5	p<0,05
<i>Sarcina</i>	10 ⁴ -10 ⁶	28,6±9,9	10 ³ -10 ⁴	5,5±3,1	p<0,05
<i>Lactobacillus</i>	10 ² -10 ⁴	42,9±10,8	10 ³ -10 ⁴	34,5±6,4	p>0,05

Примітка: – p<0,05 між групами хворих (Нр+ и Нр-).

Результати дослідження та їх обговорення

Серед спостережуваних хворих було 34 (44,7±5,7%) хлопчики та 42 (55,3±5,7%) дівчинки. За віком були виділені наступні категорії дітей: 20 (26,4±5,1%) пацієнтів віком 8–10 років, 28 (36,8±5,5%) дітей віком 11–13 років та 28 (36,8±5,5%) хворих віком 14–16 років. Серед спостережуваних дітей більшість (61,8±5,6%) становили пацієнти з рецидивним загостренням ХГД, а 38,2±5,6% хворим діагноз гастродуоденіту був встановлений вперше.

При морфологічному дослідженні СО фундального і антрального відділів шлунка і СО ДПК в стадії загострення у 68 (89,5±3,5%) дітей виявлено хронічний неатрофічний гастрит, у 60 (78,9±4,7%) пацієнтів – хронічний неатрофічний дуоденіт, у 7 (9,2±3,3%) хворих – хронічний атрофічний гастрит, у 16 (21,1%) – хронічний атрофічний дуоденіт, у 1 (1,3%) дитини – хронічний гранулематозний гастрит.

Гістологічним методом інфекцію *H. pylori* виявлено у 21 (27,6±5,1%) дитини. Водночас при бактеріологічному дослідженні біоптату СО антрального відділу шлунка у 55 (72,4±5,1%) пацієнтів діагностували підвищену контамінацію СОШ УПМ (табл. 1).

Виходячи з результатів мікробіологічної характеристики, особливістю мікробіоценозу шлунка є наявність супутніх мікроорганізмів, які в однаковій мірі з гелікобактерною інфекцією можуть виступати етіологічним чинником ХГД.

Бактеріологічне дослідження гастробіоптатів показало, що у дітей при *H. pylori*-асоційованому ХГД в СОШ поруч з лактобактеріями достовірно частіше були присутні патогенні і умовно-патогенні мікроорганізми, а при *H. pylori*-неасоційованому ХГД мікробіоценоз шлунка був менш різноманітним. Отримані результати дозволяють припустити, що адгезія СОШ гелікобактерною інфекцією відбувається на тлі зниженої реактивності місцевого імунітету під впливом УПМ.

Аналіз мікробіологічних проявів шлунка залежно від тривалості ХГД показав, що при збільшенні тривалості захворювання статистично достовірно (p<0,05) вищими були показники, що характеризують дисбіотичні порушення мікробного пейзажу шлунка. Так, у групі хворих з вперше встановленим діагнозом ХГД у 14,3±7,6% дітей виявляли *H. pylori* і у 51,7±9,3% – підвищення контамінації СОШ УПМ, а при рецидивному перебігу – у 61,9±10,6% дітей виявляли *H. pylori* і у 46,8±7,3% дітей – контамінацію СОШ УПМ. Незалежно від тривалості ХГД, нами була виявлена низька контамінація СОШ лактобактеріями (відповідно 34,5±8,8% і 38,3±7,1%), що свідчить про зниження колонізаційної резистентності лактобактерій по відношенню до УПМ.

Проведений аналіз мікробіологічних проявів залежно від віку дитини показав контамінацію *H. pylori* СОШ у

половини пацієнтів (50,0±9,4%) віком 14–16 років. У групі дітей віком 8–10 років статистично достовірно (p<0,05) вищим був показник, що характеризує заселення УПМ СОШ, ніж серед дітей віком 11–13 і 14–16 років (відповідно 70,0±10,2% і 42,9±9,4%, 39,3±9,2%). Водночас контамінація СОШ лактобактеріями в групах дітей віком 8–10 і 14–16 років статистично достовірно (p<0,05) була нижчою, ніж серед дітей 11–13 років (відповідно 30,0±10,2%, 32,1±8,8% і 57,1±9,4%).

Таким чином, отримані результати вказують на те, що при тривалому перебігу захворювання під впливом різних чинників відбуваються структурні зміни епітелію СОШ, що призводить до зниження антагоністичної активності лактофлори і, як наслідок, заселення гелікобактерною інфекцією та УПМ.

За результатами наших досліджень, позитивної кореляції між виразністю больового синдрому і рівнем бактеріального обміненія шлунка не встановлено: більшість (61,8±5,6%) хворих скаржились на ниючий біль у животі. У 42,9±10,8% хворих при ХГД, асоційованому з *H. pylori*, характерним був «ранній» біль, тобто через 30 хвилин після прийому їжі, а при ХГД, не асоційованому з *H. pylori*, 32,7±6,3% хворих скаржились на біль в животі, не пов'язаний з прийомом їжі. Аналізуючи прояви диспептичних симптомів, можна зазначити, що хворі з *H. pylori*-неасоційованим ХГД, на відміну від пацієнтів з *H. pylori*-асоційованим, частіше (34,5±6,4%) відмічали порушення випорожнень у вигляді закрепи і 30,9±6,2% дітей скаржились на метеоризм. Прояви хронічної неспецифічної інтоксикації відзначали усі хворі, вона проявлялась у вигляді стомлюваності, слабкості та головного болю.

При морфологічному дослідженні біоптатів фундального, антрального відділів шлунка та СО ДПК було встановлено, що, незалежно від стану мікробіоценозу шлунка, у більшості (64,5±5,5%) обстежених запальні зміни локалізувалися в антральному відділі шлунка. Структурна характеристика морфологічних змін у дітей при ХГД залежно від мікробного обміненія СОШ наведена на рис. 1.

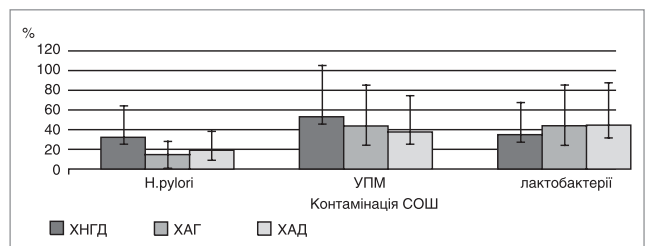


Рис. 1. Характеристика мікробіоценозу шлунка при ХГД у обстежених дітей (M±m, %)

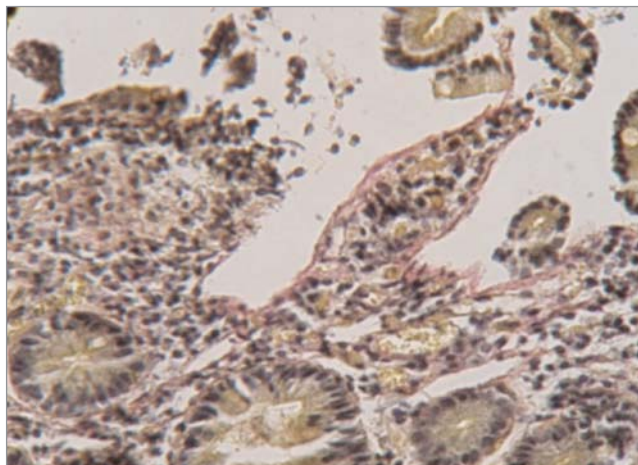


Рис. 2. Мікрофото біоптата СОШ, антральний відділ, виразний ступінь активності запалення. Ерозія, крововиливи X200

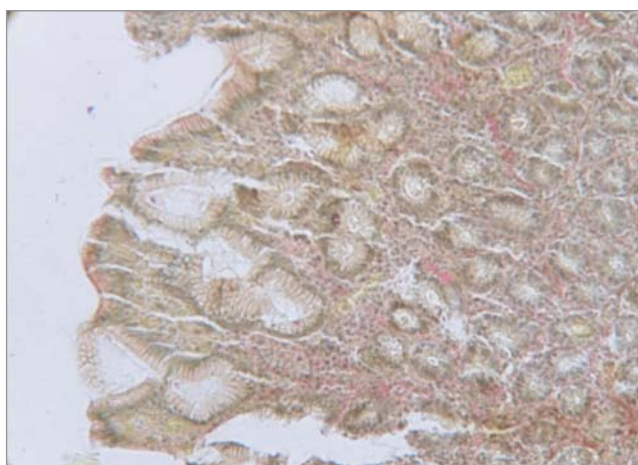


Рис. 3. Мікрофото біоптата СОШ, антральний відділ, помірний ступінь активності запалення. Фіброз стріми X 100.

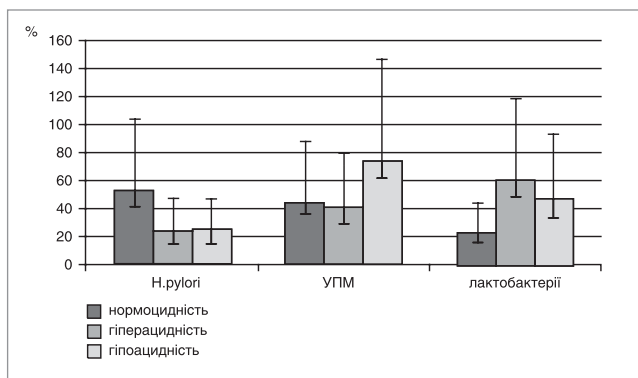


Рис. 4. Розподіл дітей з ХГД за рівнем базальної кислотності залежно від мікробіоценозу СОШ

Як видно з представлених даних, при запальних змінах СОШ та СО ДПК інфекція *H. pylori* була діагностована у 32,1±6,4% дітей, водночас у більшості хворих (52,8±6,9%) виявили заселення СОШ УПМ. При атрофічних змінах СОШ та СО ДПК статистично достовірно нижчими ($p < 0,05$) були показники, що характеризують порушення мікробіоти шлунка, ніж у групі дітей із запальними змінами СО органів ГДЗ. З іншого боку, серед пацієнтів з атрофічними змінами СО органів ГДЗ статистично достовірно ($p < 0,05$) вищим був показник заселення СОШ лактобак-

теріями. Така закономірність, на наше переконання, пов'язана з високою контамінацією лактобактерій на епітеліоцитах СОШ і їх антагоністичною здатністю по відношенню до *H. pylori* і УПМ.

Аналіз клітинного складу інфільтрату показав, що у 42,9±10,8% хворих з *H. pylori*-асоційованим ХГ і у 56,4±6,7% пацієнтів з *H. pylori*-неасоційованим ХГ виникають запалення з переважно лімфоплазмозитарною інфільтрацією, що свідчить про неспецифічну ознаку запалення та напруженість місцевих імунних реакцій у всіх обстежених хворих.

При подальшому аналізі морфологічного дослідження в групі дітей з *H. pylori*-неасоційованим ХГД відмічали зростання усіх показників, які характеризують порушення мікроциркуляції: у 40,0±6,6% хворих діагностували крововиливи, у 32,7±6,3% – мікротромбози, у 27,3±6,0% дітей в антральному відділі шлунка визначали вогнища ерозій (рис. 2).

При ХГД, асоційованому з *H. pylori*, у власній пластинці СОШ у 42,9±10,8% пацієнтів відзначали дифузний фіброз, наявність кількох вогнищ фіброзу різних розмірів – 50–70 мкм, 100–150 мкм (рис. 3).

Нами було проведено дослідження стану мікробіоценозу СОШ у дітей залежно від базального рівня секреторної функції шлунка (рис. 4). Як свідчать отримані дані, гелікобактерна інфекція була виявлена у більшості дітей (52,4±10,9%) з нормальним рівнем кислотності. Водночас при зниженому рівні кислотності статистично достовірно ($p < 0,05$) вищим був показник, що характеризує заселення СОШ УПМ, ніж при нормо- і гіперацидності (відповідно 73,3±11,4% і 43,9±7,8%, 40,0±11,0%). На основі проведеного дослідження були отримані дані, які підтверджують, що лактобактерії здатні заселяти СОШ в умовах низьких значень рН шлунка. Доказом адгезії лактобактерій у кислому середовищі шлунка була їх наявність у біоптатах СОШ у більшості дітей (60±11%) з підвищеним рівнем базальної секреції. При нормаоцидному стані базальної секреції статистично достовірно ($p < 0,05$) нижчим був показник, що характеризує заселення СОШ лактобактеріями, ніж при гіперацидності (відповідно 22,0±6,5% і 60,0±11,0%).

Висновки

Таким чином, на основі проведеного дослідження були виявлені особливості характеру змін мікробіоти шлунка, які впливають на формування і перебіг ХГД. З огляду на отримані дані щодо високого рівня мікробного заселення СОШ у дітей з ХГД, можна припустити, що у формуванні хронічного запалення провідну роль відіграють не *H. pylori*, а дисбіотичні порушення мікрофлори шлунка. У хворих на ХГД поруч з *H. pylori* ми визначили широкий спектр УПМ, які також виробляють уреазу, що варто враховувати при діагностиці гелікобактерної інфекції, особливо при проведенні уреазного і дихального тесту. Отримані нами дані узгоджуються з даними літератури [203,204] про власні механізми *H. pylori* у підтриманні кислотно-лужного гомеостазу, які дозволяють їй зайняти біологічну нішу в умовах мінливого рН середовища.

Наприкінці слід зазначити, що, незважаючи на активне вивчення інфекції *H. pylori* останніми роками, багато питань щодо патогенезу інфекційного процесу остаточно не вирішені. Тому педіатр повинен виважено підходити до призначення ерадикаційної терапії *H. pylori*, керуючись однією з найвідоміших заповідей Гіппократа: «Не зашкодь».

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С. В. Гастроэнтерология детского возраста / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин, П. Л. Щербakov. — М.: ИД «Медпрактика», 2010. — 476 с.
2. Богданова Е. А. Адгезивные свойства лактобактерий и эшерихий в различных отделах желудочно-кишечного тракта человека в норме и патологии / Е. А. Богданова, Ю. В. Несвижский, А. А. Воробьев // Вестн. РАМН. — 2006. — № 1. — С. 35—38.
3. Бондаренко В. М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В. М. Бондаренко, Т. В. Мазулевич. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 304 с.
4. Дроздова С. Н. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей / С. Н. Дроздова, Е. А. Корниенко, Н. Б. Серебряная // РМЖ. — 2005. — Т. 13, № 3. — С. 168—170.
5. Думова Н. Б. Новые возможности терапии хеликобактерной инфекции у детей / Н. Б. Думова, М. К. Кручина // Материалы XVII Международн. конгр. детских гастроэнтерол. России и стран СНГ [«Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»], (10—12 марта 2010 г.) — М., 2010. — С. 113—116.
6. Теплова С. Н. Роль микробных агентов и макроорганизма в развитии *Helicobacter pylori* инфекции / С. Н. Теплова, А. С. Сарсенбаева, Г. Л. Игнатова. — Екатеринбург: УрО РАН, 2006. — 188 с.
7. Ткаченко Т. Г. Варианты микробного пейзажа желудка у детей с гастродуоденальной патологией / Т. Г. Ткаченко, Р. А. Гудков, Е. Е. Шатская // Материалы XIV Международн. Конгр. детских гастроэнтерол. России и стран СНГ [«Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»], (13—15 марта 2007 г.). — М., 2007. — С. 125—127.
8. Хавкин А. И. Микрофлора пищеварительного тракта / А. И. Хавкин. — М.: Фонд соц. педиатрии, 2006. — 416 с.
9. Шендеров Б. А. Микрофлора пищеварительного тракта — важнейший фактор поддержания микрoэкологического гомеостаза хозяина / Б. А. Шендеров // Клини. питание. — 2005. — № 2. — С. 2—5.
10. Annagur A. Is there any relationship between asthma and asthma attack in children and atypical bacterial infections; *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *helicobacter pylori* / A. Annagur, S. G. Kendirli, M. Yilmaz // J. Trop. Pediatr. — 2006. — Vol. 53. — P. 313—318.
11. Clancy R. L. Reversal in fatigued athletes of a defect in interferon gamma secretion after administration of *Lactobacillus acidophilus* / R. L. Clancy, M. Gleeson, A. Cox // Br. J. Sports Med. — 2006. — Vol. 40. — P. 351—354.
12. Kato S. *Helicobacter pylori* eradication therapy in children / S. Kato // Nippon Rinsho. — 2009. — Vol. 67 (12). — P. 2311—2316.
13. Pagnini C. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity / C. Pagnini, R. Saeed, G. Bamias // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 2010. — Vol. 5. — P. 454—459.
14. Uemura N. The trend of the research on *H. pylori* eradication and gastric cancer prevention / N. Uemura // Nippon. Rinsho. — 2004. — Vol. 62. — P. 571—576.
15. Veres G. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics / G. Veres, E. Pehlivanoglu // *Helicobacter*. — 2007. — Vol. 12, Suppl. 1. — P. 38—44.

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ

В.И. Боброва

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

Цель: изучить клинико-морфологические особенности течения хронического гастродуоденита (ХГД) у детей в зависимости от состава микробиоты желудка. **Пациенты и методы.** Под наблюдением было 76 детей в возрасте от 8 до 16 лет. Для верификации диагноза всем детям проводили эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, внутрижелудочную рН-метрию, гистологическое и бактериологическое исследование слизистой оболочки желудка (СОЖ) и СО двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Результаты. Гистологическим методом инфекция *H. pylori* обнаружена у 21 (27,6±5,1%) ребенка. В то же время при бактериологическом исследовании биоптата СО антрального отдела желудка у 55 (72,4±5,1%) пациентов диагностировали повышенную контаминацию СОЖ условно-патогенной микрофлорой (УПМ). При увеличении длительности заболевания выше были показатели, характеризующие дисбиотические нарушения микробного пейзажа желудка. Независимо от длительности ХГД, была выявлена низкая контаминация СОЖ лактобактериями. Контаминация *H. pylori* СОЖ была обнаружена у половины пациентов в возрасте 14—16 лет. В группе детей 8—10 лет выше был показатель, характеризующий заселения УПМ СОЖ. Контаминация СОЖ лактобактериями была выше в группе детей 11—13 лет. При воспалительных изменениях СОЖ и СО ДПК инфекция *H. pylori* была диагностирована у 32,1±6,4% детей, а у большинства больных (52,8±6,9%) обнаружили заселения СОЖ УПМ. При атрофических изменениях СОЖ и СО ДПК ниже были показатели, которые характеризуют нарушения микробиоты желудка. С другой стороны, среди пациентов с атрофическими изменениями желудка и ДПК выше был показатель заселения СОЖ лактобактериями. Хеликобактерная инфекция была обнаружена у половины детей с нормальным уровнем кислотности, а при пониженном уровне кислотности выше был показатель, характеризующий заселения СОЖ УПМ. При гиперацидности у большинства больных диагностировали контаминацию СОЖ лактобактериями.

Выводы. Выявлены особенности изменений микробиоты желудка, которые влияют на формирование и течение ХГД. Установленные особенности микробного заселения СОЖ позволяют разработать дифференцированный подход в лечении ХГД у детей.

Ключевые слова: дети, хронический гастродуоденит, диагностика, микрофлора.

THE ROLE OF MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN

V.I. Bobrova

A.A. Bohomolets, National Medical University, Kyiv

Objective: To study the clinical and morphological peculiarities of chronic gastritis in children according to the consistence of stomach microbiota.

Materials and Methods. Under our supervision there were 76 children aged 8 to 16 years. For verifaing the diagnosis, all children were performed endoscopy upper gastrointestinal tract, intragastric pH-metry, histological and bacteriological examination of the mucous membrane of the stomach (gastric mucosa).

Results. Histologic examination of *H. pylori* was detected in 21 (27,6±5,1%) children. In 55 (72,4±5,1%) patients were diagnosed increased contamination of the gastric mucosa pathogenic microflora during the bacteriological examination of biopsy CO antrum. With increasing duration of the disease there was higher indices describing dysbiotic violation microbial landscape of the stomach. Regardless of the length of CGD, we detected the low contamination of the gastric mucosa lactobacilli. The contamination of *H. pylori* with the gastric mucosa pathogenic microflora was found in half of 14—16 years group. In the group of children 8—10 years old had the highest rate was due to gastric mucosa. The contamination by Lactobacteria was higher in the group of children 11—13 years old. In inflammatory changes in the gastric mucosa pathogenic microflora and duodenal infection CO, *H. pylori* was diagnosed in 32,1± 6,4% of children, and the majority of patients (52,8±6,9%) had gastric mucosa pathogenic microflora. In atrophic changes of the gastric mucosa and duodenal the lower indices was characterized by the dysfunction of stomach microbiota. On the other hand, patients with atrophic changes in the stomach and duodenum had the highest rate of the gastric mucosa lactobacilli. *H. pylori* infection was detected in half of the children with normal pH but the low pH was higher in the gastric mucosa pathogenic microflora. The hyperacidity was examined in most patients diagnosed with contamination of the gastric mucosa lactobacilli.

Summary. Based on the recent research there were distinguished changes in gastric microbiota that influence the formation and progress of CGD. Established features of our microbial colonization of the gastric mucosa will provide us with an opportunity for developing a differentiated approach to the treatment of CGD in children.

Key words: children, chronic gastroduodenitis, diagnosis, microflora.

Сведения об авторах:

Боброва Вера Ивановна — д. мед. н., проф. каф. педиатрии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8а; тел. (044) 465-17-89.

Статья поступила в редакцию 03.12.2013 г.

Е.А. Будрейко

СНИЖЕНИЕ АППЕТИТА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ЭНДОКРИНОЛОГА

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

Цель: изучить эффективность применения препарата «Триметабол» с целью улучшения аппетита у детей и подростков с эндокринопатиями.

Пациенты и методы. Обследовано 36 детей в возрасте 10–15 лет без признаков хронической патологии ЖКТ и гастроэнтерологических осложнений со снижением аппетита на фоне различной эндокринной патологии. Всем пациентам проводилось комплексное обследование и патогенетическое лечение, в т.ч. заместительная гормонотерапия. 21 ребенок (первая группа) дополнительно получал Триметабол в дозе 5 мл три раза в день в течение месяца.

Результаты. На фоне терапии у больных обеих групп зафиксирована положительная динамика проявлений основного заболевания, в том числе гормональных и биохимических показателей. У всех больных первой группы улучшился аппетит, у 28,6% наблюдалась его полная нормализация. Во второй группе улучшение аппетита произошло только у 40,0% больных.

Выводы. Применение Триметабола у больных с эндокринопатиями и сопутствующим снижением аппетита приводит к его улучшению или нормализации, что сопровождается положительной динамикой показателей физического развития. Это свидетельствует о целесообразности включения препарата в комплексную терапию основного эндокринного заболевания.

Ключевые слова: эндокринные заболевания, дети, снижение аппетита, Триметабол.

Введение

Гармоничное развитие ребенка в значительной степени определяется нормальными темпами физического развития, которое неразрывно связано с балансом расходования и поступления пищевых веществ. Известно, что у детей и подростков, т.е. в растущем организме, имеются принципиальные особенности метаболических процессов, которые состоят в следующем [5,9]:

1. Синтез роста, преобладание анаболических процессов над катаболическими, положительный баланс азота при условии рационального вскармливания и питания детей. При этом доминирующая на ранних этапах генная регуляция роста и обменных процессов дополняется в развитии возрастающей ролью нейроэндокринной регуляции.

2. Изменения структуры и функции белков, в том числе белков-ферментов, переключение синтеза функциональных белков с «детского» на «взрослый» тип. Это обеспечивается генами переключения, или Switch-генами.

3. Увеличение с возрастом энергообеспечения организма путем депонирования гликогена и жира в тканях. Наряду с увеличением мышечной массы это сопровождается уменьшением относительного объема внеклеточной жидкости, образующей внутреннюю водную среду организма. При этом обеспечивается абсолютное постоянство ее ионного состава и рН, что К. Бернар определил как главное условие свободной жизни, независимой от внешней среды (гомеостаз).

В сущности, все основные особенности патологии обмена веществ и энергии у детей связаны с нарушениями генной и нейроэндокринной регуляции роста, развития и метаболизма.

Жизненно важным условием для растущего организма является вскармливание и питание, причем концепция акад. А.А. Покровского о сбалансированном питании приобретает в детском возрасте особый оттенок — питание детей должно быть сбалансировано в соответствии с их возрастными потребностями в основных пищевых ингредиентах и адаптировано к их функциональным возможностям усвоения, всасывания, толерантности. Боль-

шое значение при этом имеет естественная потребность в употреблении пищевых веществ — аппетит [4].

Аппетит — это желание приема пищи. В отличие от голода, который возникает при истощении запаса пищевых веществ в организме ниже определенного установленного уровня, аппетит может сохраняться даже после удовлетворения голода. На аппетит сильно влияют эмоции, наличие или отсутствие привлекающих или, наоборот, отвлекающих стимулов различного рода предпочтения. Аппетит — очень широкий и универсальный критерий состояния здоровья ребенка. Чаще жалуются на понижение, чем на повышение аппетита, хотя оба эти состояния требуют одинакового внимания. Одними из самых частых жалоб родителей являются отсутствие аппетита у детей, плохой аппетит или капризы в еде.

Голод — это ощущение необходимости приема пищи, которое может сопровождаться сложным комплексом проявлений, включая муки голода, досрочное слюнотечение и активацию поведенческих реакций поиска пищи. В целом голод представляет собой болезненное состояние, неприятное сочетание ощущений, которые по мере усиления приобретают психопатологический характер.

Сытость означает отсутствие желания есть, появляющееся после приема пищи.

Анорексия (anorexix) — нежелание или отказ от приема пищи, снижение аппетита (hyporexix). Анорексию определяют как состояние, при котором физиологические сдвиги, обычно вызывающие чувство голода, сохраняются, но все возникающие сигналы не реализуются в пищевое поведение. Ее не следует смешивать с **ситофобией** — боязнью приема пищи из-за возникающих при этом болей или сопутствующего еде чувства дискомфорта. Ситофобия является классическим симптомом при язве желудка, регионарном энтерите или ишемии кишечника. Жалобы родителей на плохой аппетит у ребенка всегда требуют критического отношения. Если ребенок хорошо развивается, нормально упитан, активен физически и психически, хорошо переносит нагрузки, здоров, то снижение аппетита у него связано не с какими-либо органическими

нарушениями, а, скорее всего, с психогенными воздействиями, чаще с конфликтами между матерью и ребенком.

Анорексия развивается при многих заболеваниях и поэтому сама по себе не имеет большой диагностической ценности. Однако длительные нарушения аппетита имеют существенное значение для диагностики при сопоставлении этого симптома с другими данными.

Анорексия у новорожденных часто наблюдается при перинатальных поражениях центральной нервной системы, при аминокислотурии, интоксикации при общих заболеваниях (пневмонии, сепсисе, пиелонефрите, отите и др.), у ослабленных и недоношенных детей, при врожденных дефектах полости рта. У детей первого года жизни снижение аппетита (отказ от груди) возникает в начале острых заболеваний (пневмонии, кишечные инфекции и др.), при кишечном дисбактериозе, железодефицитной анемии, гипервитаминозе D, нервно-артритическом диатезе, отите и др.

У детей дошкольного и школьного возраста снижение аппетита развивается при однообразном питании и гиповитаминозах, острых и хронических инфекциях, тяжелых анемиях, эндокринных дисфункциях, интоксикациях, нервно-артритическом диатезе, недостатке движений и др.

Значительна частота невротической формы анорексии, формирующейся при насильственном кормлении. Попытка насильственно накормить ребенка, чтобы восстановить массу тела после перенесенного заболевания, закрепляет отрицательный условный рефлекс. Аппетит у ребенка может снижаться вследствие волнения перед посещением детского сада или школы, приема перед едой сладостей или чрезмерного количества молока в качестве питья, а также кормления ребенка, увлеченного игрой. Изменение аппетита может быть избирательным при непереносимости фруктозы (дети отказываются от фруктов, сладостей, содержащих большое количество фруктозы) [7,8].

Регуляция аппетита. В соответствии с современными концепциями, в гипоталамусе локализованы два взаимосвязанных центра, регулирующие аппетит: центр насыщения — в вентро-медиальном гипоталамусе и пищевой центр — в латеральном гипоталамусе. В нейронах, образующих центр насыщения, имеются глюкорецепторы. Постпищевая гипергликемия, воспринимаемая этими рецепторами, вызывает активацию этого центра; активация центра насыщения подавляет активность пищевого центра. Поэтому, когда концентрация глюкозы в крови после еды увеличивается до определенного уровня, возникают сигналы, направленные на прекращение приема пищи. Помимо глюкозы пептид холецистокинин также вызывает эффект насыщения и участвует в регуляции пищевого поведения. Гипертонус желудочных мышц ведет к возрастанию аппетита, гипотония — к его снижению. Следует отметить, что голод в большей степени является физиологической реакцией и зависит от пищевых резервов организма, в то время как аппетит обусловлен в основном условно-рефлекторными факторами, т. е. влиянием коры головного мозга, которое может быть как активирующим, так и тормозящим. Поэтому на разных этапах развития детского организма и при различных эмоциональных состояниях даже у здорового ребенка так часто встречаются колебания аппетита. Его снижение легко возникает при переутомлении, стрессах, при изменении привычного режима, введении новых продуктов [6,7].

Можно выделить следующие **причины отсутствия или снижения аппетита:**

1. Интоксикация организма в результате воспалительных процессов или отравлений. В этом случае в период разгара болезни или отравления организму стано-

вится не до переваривания пищи, все силы брошены на вывод токсинов и продуктов распада.

2. Болевые ощущения, дискомфорт — при обострении заболеваний желудочно-кишечного тракта.

3. Эндокринные нарушения — при снижении функций щитовидной и паращитовидных желез, гипопифиза, гипоталамуса (подкорковые структуры головного мозга).

4. Нарушения в обмене веществ в организме (прежде всего при онкологических состояниях).

5. Нервно-психические нарушения (неврозы, депрессии).

Среди эндокринных заболеваний, приводящих к снижению аппетита, чаще всего называют гипокортицизм — первичный (болезнь Аддисона) и вторичный (гипопитуитаризм), гипотиреоз, гиперпаратиреоз, несахарный диабет. Снижение аппетита у детей может отмечаться и при сахарном диабете 1 типа в условиях хронической гипергликемии, однако чаще у таких больных имеет место повышенный аппетит вследствие нарушения утилизации глюкозы тканями.

При гипотиреозе и несахарном диабете снижение аппетита прежде всего обусловлено функциональными нарушениями пищеварительной системы, в рамках патогенеза основного заболевания. При *гипотиреозе* отмечается снижение аппетита на фоне общей гипотонии и гипомоторики различных отделов ЖКТ. При *несахарном диабете*, даже в тех случаях, когда полиурия полностью компенсирована обильным питьем, выделение слюны и пищеварительных соков снижается, что приводит к ухудшению аппетита, развитию гастрита, колита, склонности к запорам.

Одним из наиболее трудно поддающихся терапии состояний в практике эндокринолога и психиатра является *нервная анорексия*, которую следует относить прежде всего к нарушениям пищевого поведения. Однако у таких больных проблема регуляции аппетита является одной из наиболее важных в тактике лечения. У пациентов, в подавляющем большинстве девочек подросткового возраста, отмечается крайнее похудание; замедление всех процессов обмена веществ; снижение температуры тела; замедление роста и торможение полового развития (у девочек — прекращение уже наступивших менструаций); запоры; выпадение волос, ломкость ногтей; дистрофические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы [8].

Снижение аппетита у детей и подростков может быть проявлением *вегето-сосудистой дистонии, или ВСД* (синонимы — вегетативная дисфункция, нейроциркуляторная дистония, психовегетативный синдром и т.д.), которая чаще всего развивается в период активного роста и полового развития ребенка, но может иметь место и у детей раннего и дошкольного возраста. В настоящее время ВСД рассматривается и как первичное нарушение, связанное с наследственно-конституциональными особенностями вегетативной регуляции, и как вторичный синдром, проявляющийся при неврозах, органических заболеваниях нервной системы, внутренних органов, эндокринных желез. В детском возрасте частота встречаемости ВСД от 10 до 50%.

Таким образом, снижение аппетита как полиэтиологическое состояние, в педиатрической практике является сложной проблемой в отношении диагностики и выбора тактики лечения.

Возможности коррекции сниженного аппетита. Круг медикаментозных препаратов, применяемых в комплексном лечении анорексии у детей, достаточно узок. Согласно современной классификационной системе лекарственных средств, так называемой АТС-классификации (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification), такие препа-

раты относятся к лекарственным средствам, влияющим на пищеварительную систему и метаболизм (раздел А 15 — средства, повышающие аппетит).

Лекарственные средства, повышающие аппетит, делят на: 1) препараты, стимулирующие центральные структуры, регулирующие аппетит, 2) вещества, улучшающие аппетит в связи с активацией обменных процессов и вторично увеличивающие отделение желудочного сока.

Из препаратов *первой группы* следует отметить горечи и ципрогептадин.

Горечи (настойки полыни, подорожника, настойка аира) возбуждают рецепторы языка и слизистой оболочки полости рта, вызывая рефлекторную активацию пищевых центров и их реакцию (увеличение секреции желудочного сока) на прием пищи. В результате повышается аппетит и улучшается переваривание пищи. Следует отметить, что применение горечей имеет ограниченную эффективность и недостаточный комплаенс, особенно у детей младших возрастных групп, так как органолептические характеристики и, прежде всего, неприятный вкус делает их длительное применение невозможным при лечении расстройств аппетита. По той же причине не всегда возможно длительное назначение препаратов соляной кислоты с пепсином, натурального желудочного сока. Назначают эти препараты детям старше 2-х лет за 15 мин до еды.

Ципрогептадина ацефилинат обладает антисеротониновой, антигистаминовой и антихолинергической активностью. Он непосредственно активирует структуры гипоталамуса, регулирующие аппетит, устраняя угнетающее влияние на них серотонина (его антигистаминовый эффект используется педиатрами при лечении ряда аллергических заболеваний).

Ко *второй группе стимуляторов аппетита* относятся многочисленные лекарственные вещества, увеличивающие синтез белков, утилизацию различных метаболитов: анаболические стероиды, витамины, препараты железа, инсулин (малые дозы), карнитин.

Практически врачи с позитивным эффектом прибегают к назначению *панкреатических ферментов* (панзинорм, фестал, креон и др.). Однако длительное назначение ферментов поджелудочной железы следует считать обоснованным только при наличии клинико-лабораторных признаков синдрома мальдигестии/мальабсорбции, диспептических расстройств.

С учетом вышесказанного, в педиатрической практике особое значение приобретают комплексные препараты, позволяющие воздействовать на различные причины сниженного аппетита у детей, особенно в случаях, когда исключена патология желудочно-кишечного тракта, а основное заболевание компенсировано с помощью патогенетической терапии. Поэтому использование препарата «Триметабол» (J.URIACH & Cia.S.A, Испания) в комплексном лечении эндокринопатий представляется очень перспективным.

Основной компонент препарата «Триметабол» — ципрогептадина ацефилинат (метопин) — является веществом, которое стимулирует аппетит, влияя на гипоталамус. Но часто дети со сниженным аппетитом также имеют гипотонию или нарушение пищеварительной системы, поэтому стимулирование только центра голода может вызывать несоответствие между приемом еды и способностью организма переварить и усвоить её. Для предотвращения этого препарат включает карнитин, который стимулирует выделение желудочного сока и секрета поджелудочной железы и обеспечивает опти-

мальные условия для усвоения витаминов, микроэлементов и питательных веществ.

Для полного усвоения всосавшейся пищи необходимо обеспечить оптимальную работу ферментных систем. Поэтому препарат включает комплекс витаминов (В₁, В₆, В₁₂), которые, выполняя роль коферментов в метаболизме липидов, белков и углеводов, помогают их усвоению на клеточном уровне.

L-лизин дополняет формулу препарата, являясь основой биосинтеза белков и проявляя негормональное анаболическое действие.

Благодаря сбалансированному составу, препарат улучшает аппетит и способствует увеличению массы тела [1].

В многочисленных исследованиях было показано действие Триметабола на органы пищеварительной системы (стимулирование выработки желудочного и панкреатического секрета), клеточный метаболизм и синтез белка. Препарат улучшает аппетит и способствует увеличению массы тела, но при этом нетоксичен, у него отсутствуют кумулятивные свойства [2,3].

Целью настоящего исследования было изучение эффективности препарата «Триметабол» в отношении улучшения аппетита у детей и подростков с эндокринопатиями.

Материал и методы исследования

В процессе выполнения работы обследовано 36 детей и подростков в возрасте 10–15 лет со снижением аппетита на фоне различной эндокринной патологии: 5 детей с несахарным диабетом, 12 — с гипотиреозом, в т.ч. 7 — с врожденным гипотиреозом 14 — с задержкой физического и полового развития, 2 — с нервной анорексией, 3 — с гипопитуитаризмом. Больные были разделены на две группы: *1 группа* — дети, которые получали Триметабол в дозе 5 мл три раза в день в течение месяца (n=21, в т.ч. 3 больных с несахарным диабетом, 8 — с гипотиреозом, 2 — с гипопитуитаризмом, 1 — с нервной анорексией, 7 — с задержкой физического и полового развития); *2 группа* — дети, которые не получали Триметабол (n=15, в том числе 2 — с несахарным диабетом, 4 — с гипотиреозом, 1 — с гипопитуитаризмом, 1 — с нервной анорексией, 7 — с задержкой физического и полового развития). В исследование были включены только пациенты без признаков хронической патологии ЖКТ и гастроэнтерологических осложнений основного заболевания. Все больные получали патогенетическое лечение, в т.ч. заместительную гормонотерапию (при гипотиреозе — препараты L-тироксина, при несахарном диабете — аналоги вазопрессина, при гипопитуитаризме — препараты гонадотропинов, глюкокортикоиды и/или соматотропина).

Всем пациентам проводилось комплексное обследование: сбор анамнеза, объективный осмотр и опрос ребенка, общеклиническое обследование, включающее клинические и биохимические анализы крови, определение гормональных показателей, проведение ЭКГ, УЗИ.

Результаты исследования и их обсуждение

На фоне проводимой заместительной терапии у больных обеих групп наблюдалась положительная динамика проявлений основного заболевания, в том числе гормональных и биохимических показателей. При этом улучшение аппетита среди больных 2 группы отмечалось лишь в 40,0% случаев, несмотря на компенсацию основного заболевания, в отличие от 1 группы, в которой у всех больных имело место улучшение аппетита различной степени, в том числе его полная нормализация у 28,6% детей.

Динамика массы тела у больных с эндокринопатиями на фоне лечения Триметаболом (SD) M±m

Группа больных	группа Триметабола		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Несахарный диабет	-1,6±0,2	-0,9±0,1*	-1,5±0,2	-1,2±0,3
Гипотиреоз	+1,7±0,1	+1,5±0,1	+1,5±0,1	+1,4±0,1
Гипопитуитаризм	-1,1±0,2	-0,6±0,1*	-1,2±0,2	-0,9±0,1
Задержка физического и полового развития	-1,9±0,3	-0,4±0,1*	-1,6±0,4	-1,4±0,2
Нервная анорексия	-2,8	-2,3	-2,6	-2,4

Примечание: * — p<0,05 — достоверность отличий показателей после курса лечения Триметаболом.

Позитивные изменения аппетита у больных, получавших Триметабол, сопровождались нормализацией массы тела, наиболее выраженные у детей с физическим и половым инфантилизмом (табл.). У больных с гипопитуитаризмом и несахарным диабетом отмечалась умеренная прибавка массы тела, а труднее всего удавалось достичь ее увеличения у больных с нервной анорексией, хотя на фоне лечения Триметаболом имело место более заметное уменьшение дефицита массы тела.

У больных с гипотиреозом нормализация аппетита на фоне лечения Триметаболом не приводила к увеличе-

нию массы тела, которая изначально приближалась к избыточной.

Выводы

Применение Триметабола у больных с эндокринопатиями и сопутствующим снижением аппетита приводит к его улучшению или нормализации, что сопровождается положительной динамикой показателей физического развития. Это свидетельствует о целесообразности включения препарата «Триметабол» в комплексную терапию основного эндокринного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипкин Ю. Г. Применение Триметабола в педиатрической практике / Ю. Г. Антипкин, Л. И. Омельченко, Л. В. Квашина // Ліки України. — 2008. — № 1. — С. 53—56.
2. Використання препарату триметабол з метою корекції метаболічних порушень у дітей з вродженою та набутою патологією сполучної тканини / Л. І. Омельченко, В. Б. Ніколаєнко, О. А. Ошлянська [та ін.] // Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. — К., 2007. — С. 460—465.
3. Лукьянова Е. М. Клиническое исследование эффективности и переносимости препарата Триметабол у детей младшего школьного возраста в период адаптации к систематическому обучению / Е. М. Лукьянова Л. В. Квашина В. П. Родионов // Зб. наук. пр. співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. — К., 2008. — С. 124—130.
4. Мазурин А. В. Пропедевтика детских болезней / А. В. Мазурин, И. М. Воронцов. — СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2001. — 928 с.
5. Обмен веществ у детей / Ю. Е. Вельтищев, М. В. Ермолаев, А. А. Ананенко, Ю. А. Князев. — М.: Медицина, 1983. — 390 с.
6. Родионов В. Нарушения аппетита у детей и возможности его коррекции / В. Родионов // 3 турботою про дитину. — 2011. — № 1. — С. 18—19.
7. Сапа Ю. С. Снижение аппетита и анорексия у детей дошкольного возраста [Электронный ресурс] / Ю. С. Сапа. — Режим доступа : <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=23077>. — Название с экрана.
8. Шабалов Н. П. Детские болезни / Н. П. Шабалов. — СПб. — 1999. — 1088 с.
9. Юрьева Э. А. Важнейшие итоги и перспективы исследований в области клинической биохимии детского возраста [Электронный ресурс] / Э. А. Юрьева, А. А. Ананенко, Н. В. Алексеева // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — Режим доступа : <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1166665&uri=index2.html>. — Название с экрана.
10. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification [Electronic resource]. — Access mode: <http://compendium.com.ua/atc>. — Title from screen.

ЗНИЖЕННЯ АПЕТИТУ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО КОРЕКЦІЇ У ПРАКТИЦІ ДИТЯЧОГО ЕНДОКРИНОЛОГА

Е.А. Будрейко

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

Мета: вивчити ефективність застосування препарату «Триметабол» з метою покращення апетиту у дітей і підлітків з ендокринопатіями.

Пацієнти і методи. Обстежено 36 дітей віком 10–15 років без ознак хронічної патології ШКТ і гастроентерологічних ускладнень зі зниженням апетиту на тлі різної ендокринної патології. Усім пацієнтам проводилось комплексне обстеження і патогенетичне лікування, у т.ч. замісна гормонотерапія. 21 дитина (перша група) додатково отримувала Триметабол у дозі 5 мл три рази на день протягом місяця.

Результати. На тлі терапії у хворих обох груп зафіксована позитивна динаміка проявів основного захворювання, у тому числі гормональних і біохімічних показників. У всіх хворих першої групи покращився апетит, у 28,6% спостерігалася його повна нормалізація. У другій групі покращання апетиту відбулося лише у 40,0% хворих.

Висновки. Застосування Триметаболу у хворих з ендокринопатіями і супутнім зниженням апетиту призводить до його покращення або нормалізації, що супроводжується позитивною динамікою показників фізичного розвитку. Це свідчить про доцільність включення препарату у комплексну терапію основного ендокринного захворювання.

Ключові слова: ендокринні захворювання, діти, зниження апетиту, Триметабол.

Триметабол

Гармонійний розвиток організму

Збалансований склад забезпечує трьохрівневу дію:

- ✿ Ципрогептадину ацефілінат (метопін) — стимулює апетит.
- ✿ DL-карнітин, вітаміни B1, B6, B12 поліпшують шлункову секрецію, покращують засвоєння їжі.
- ✿ L-лізин - основа біосинтезу білків, має негормональну анаболічну дію.

✓ Застосування Триметаболу у хворих з ендокринопатіями і супутнім зниженням апетиту призводить до позитивної динаміки показників фізичного розвитку.

✓ Це свідчить про доцільність включення Триметаболу в комплексну терапію основного ендокринного захворювання.

О.А. Будрейко, "Зниження апетита та можливість його корекції у практиці дитячого ендокринолога", ДУ "Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України", Харків

Дозування:

Діти від: $\left\{ \begin{array}{l} 2x \text{ до } 3x \text{ років} - 2,5 \text{ мл } 3 \text{ рази на день} \\ 3x \text{ до } 6 \text{ років} - 5 \text{ мл } 3 \text{ рази на день} \\ 6 \text{ років та дорослі} - 5-10 \text{ мл } 3 \text{ рази на день} \end{array} \right.$

Рекомендується приймати за 30-60 хвилин до основного прийому їжі



Grupo Uriach

«Бі-фарма», т./ф.: (044) 501-69-79, e-mail: info@b-pharma.com.ua

Виробник: X. Уріак і Сіа, С.А., Іспанія.

Перед застосуванням необхідно ознайомитися з інструкцією, проконсультуватися з лікарем. (15.11.13)

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

LOSS OF APPETITE AND POSSIBILITIES OF IT CORRECTION IN PRACTICE OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGIST

E.A. Budreyko

SI «Institute of children's and adolescent health care of the NAMS of Ukraine», Kharkov, Ukraine

Objective: To study the effectiveness of the «Trimetabol» preparation with the aim of appetite improvement in children and adolescents with endocrinopathies.

Patients and methods. A total of 36 children in the age 10–15 years with no signs of chronic gastrointestinal pathology and gastrointestinal complications with reduced appetite in the setting of various endocrine diseases were under observation. All patients underwent a comprehensive study and pathogenetic treatment, including hormone replacement therapy. The first group (21 children) had received additionally Trimetabol in the dosage 5 ml three times a day for a month.

Results. In the setting of the therapy in both groups was recorded positive dynamics of manifestations of the underlying disease, including hormonal and biochemical parameters. Appetite improvement was marked in all patients of the first group, at 28.6 % was recorded it full normalization. In the second group appetite improvement occurred only in 40.0 % of patients.

Conclusions. Application of Trimetabol in patients with endocrinopathies and a concomitant loss of appetite leads to its improvement or normalization, that is accompanied by positive dynamics of physical development. This is certifies about the desirability of including of preparation in the complex therapy of primary endocrine disease.

Key words: endocrine diseases, children, loss of appetite, Trimetabol.

Сведения об авторах:

Будрейко Елена Анатольевна — д.мед.н., зав. отделения эндокринологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». Адрес: г. Харьков, пр. 50-летия ВЛКСМ, 52А; тел. (0572) 62-21-95.

Статья поступила в редакцию 17.12.2013 г.

НОВОСТИ

Молочнокислые бактерии могут защитить от кариеса

Некоторые молочнокислые бактерии очищают наши зубы от вредных микробов: связываясь с вредителями, они не дают им прикрепляться к поверхности зубов, защищая эмаль от их вредоносного воздействия.

У нас во рту живут миллионы бактерий. Питаясь, они выделяют кислоту, которая разъедает зубную эмаль. Поэтому так важно регулярно чистить зубы. Всё это вы, вероятно, знаете из рекламы зубных паст, зубных щёток и стоматологических клиник. Но вот о чём такая реклама часто умалчивает: кроме вредных бактерий, есть и полезные. Например, *Lactobacillus paracasei*, которую можно найти в кефире. Известно, что она подавляет развитие *Streptococcus mutans* — одного из главных «разъедателей» эмали. Однако эксперименты с противостоянием этих двух бактерий до сих пор ставились лишь на животных.

Кристина Ланг (Christine Lang) из биотехнологической фирмы OrganoBalance в Берлине (Германия) вместе с коллегами решила проверить, будет ли *Lactobacillus paracasei* защищать человеческий рот от вредных микробов. Сначала исследователи выяснили, как много вредных *S. mutans* содержится в слюне у шестидесяти добровольцев, а потом дали им мятные конфеты с *L. paracasei*, которых перед этим убили нагреванием. Каждый испытуемый съедал по несколько конфет в течение дня, а потом ещё одну — перед повторным анализом слюны.

Как пишут исследователи в *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, у тех, кто ел конфеты с бактериями,

пусть даже и убитыми, количество вредных *S. mutans* падало. (Стоит подчеркнуть, что опыт был организован таким образом, чтобы учёные до получения конечных результатов сами не знали, кому из добровольцев — евших конфету с бактериями или без — принадлежат пробы слюны.)

По словам авторов работы, поверхность молочнокислых *L. paracasei* содержит особые сахара, связывающие *S. mutans* и не дающие им прикрепиться к поверхности зубов. Образующиеся конгломераты бактерий могут либо отправиться далее по пищеварительным путям, либо покинуть ротовую полость как-то иначе: в любом случае связанные *S. mutans* уже не причинят вреда.

Это, разумеется, открывает новые перспективы в профилактике кариеса и, возможно, других заболеваний ротовой полости. Такими бактериями можно начинять не только конфеты, но и, например, зубную пасту. Но сначала исследователям предстоит подтвердить свои результаты в более длительном и обширном эксперименте, который должен продлиться хотя бы пару лет и в котором поучаствуют куда больше подопытных. И если его результаты окажутся положительными, вот тогда можно будет с полной уверенностью заявлять, что молочнокислые бактерии действительно защищают наши зубы от кариеса.

Подготовлено по материалам ScienceNOW.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ФУНКЦІОНУВАННЯ ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ В УМОВАХ ДЕФІЦИТУ МІКРОНУТРИЄНТІВ

ДЗ «Луганський державний медичний університет», Україна

Мета: вивчити особливості функціонування гіпофізарно-тиреοїдної системи у дітей грудного віку в умовах дефіциту мікронутрієнтів (йоду та заліза).

Пацієнти і методи. Проведено аналіз результатів скринінгу на вроджений гіпотиреоз та анемію 948 дітей. Концентрацію гемоглобіну крові визначали у всіх дітей у 9-місячному віці. Поглиблено обстежено 138 дітей (визначали рівень ТТГ, fT₄, сироваткового феритину, сироваткового заліза, загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки, обчислювали коефіцієнт насиченості трансферину).

Результати. Встановлено, що рівень ТТГ < 2,0 мОд/л мали лише 29,7% обстежених дітей першого року життя, у 42,7% показник становив 2,0–4,0 мОд/л, а у 27,5% був вищим за 4,0 мОд/л. Медіана ТТГ у дітей, які мали неонатальну гіпертиреотропінемію за результатами скринінгу на вроджений гіпотиреоз, статистично значуще перевищувала показник немовлят з вмістом неонатального ТТГ ≤ 5,0 мОд/л (3,0 мОд/л проти 1,8 мОд/л, p=0,001). Середній вміст fT₄ у обстежених дітей становив 15,4 ± 0,5 пмоль/л. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією fT₄ та сироваткового заліза (r=0,71), fT₄ та коефіцієнта насиченості трансферину (p=0,52), між рівнем fT₄ та сироваткового феритину (p=0,58), зворотний зв'язок між вмістом тиреотропіну та сироваткового феритину (p=-0,21) на першому році життя. Частота анемії була максимальною у дітей з рівнем ТТГ > 4,0 мОд/л (65,8% проти 39,0% у дітей з вмістом ТТГ 2,0–4,0 мМО/л (p=0,02) та 19,5% у дітей з рівнем ТТГ < 2,0 мМО/л, p=0,001).

Висновки. У регіоні йодного дефіциту наявність залізодефіцитних станів у дітей грудного віку погіршує засвоєння йоду і, як наслідок, поглиблює напружене функціонування гіпофізарно-тиреοїдної системи.

Ключові слова: діти грудного віку, йодний дефіцит, дефіцит заліза, неонатальна гіпертиреотропінемія, гіпофізарно-тиреοїдна система.

Вступ

За висновками експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), патологічні стани, пов'язані з дефіцитом йоду та заліза, є найбільш поширеними в світі порушеннями харчування, які значно впливають на біологічний та інтелектуальний потенціал населення [6,7,9–11,13]. Незважаючи на те, що недостатнє надходження йоду до організму обумовлене, передусім, певними геолого-географічними особливостями, а дефіцит заліза частіше виникає внаслідок нераціонального харчування та підвищених витрат, нестача саме цих двох мікронутрієнтів зустрічається в популяції найчастіше.

Йодо- та залізодефіцитні стани можуть не лише одночасно співіснувати, але й мають спільні патогенетичні механізми розвитку [6]. Доведено, що дефіцит заліза призводить до порушень початкових етапів синтезу тиреοїдних гормонів (ТГ), в яких бере участь залізовмісний фермент тиреопероксидаза (ТПО). Залізо гема, що входить до складу ТПО, виступає в окисленій перекисом водню формі, який утворюється НАДФ-залежним ферментом, подібним до С-редуктази [13]. В ході реакції I⁻ переводиться в I⁺, що спочатку заміщує атом водню в третьому положенні ароматичного кільця з утворенням моноїодтирозину, потім (у п'ятому положенні) — з утворенням дийодтирозину. Органіфікація є необхідною для зв'язування йоду з метою утримання його в щитовидній залозі. Крім того, дефіцит заліза може порушувати центральну регуляцію тиреοїдного синтезу. При залізодефіцитній анемії (ЗДА) порушується конверсія тироксину в трийодтиронін шляхом пригнічення активності 5-дейодинази печінки, внаслідок чого відбувається зменшення концентрації тиреοїдних гормонів та підвищення вмісту ТТГ у сироватці крові. При цьому нестача заліза порушує

тиреοїдний метаболізм навіть за відсутності ЗДА, погіршуючи абсорбцію йоду [13].

Дослідження останніх років довели існування йодного дефіциту та нестачі заліза у дітей препубертатного віку, вагітних та жінок репродуктивного віку. М.Є. Маменко (2009) довела, що у 11% дітей молодшого шкільного віку, що мешкають у Східноукраїнському регіоні, існує поєднаний дефіцит цих двох мікронутрієнтів [3]. Епідеміологічні дослідження поширеності йодо- та залізодефіцитних станів серед дітей грудного віку, які проводилися в Луганській області, довели, що в регіоні існує недостатнє йодне забезпечення вагітних, матерів-годувальниць та дітей, які отримують виключно грудне молоко [1]. За отриманими даними, медіана йодурії у дітей, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні, становить 79,6 мкг/л (проти 268,0 мкг/л у дітей, які отримували адаптовані молочні суміші) та свідчить про недостатнє йодне забезпечення дітей цієї популяційної групи. Скринінгове дослідження довело, що поширеність анемії у дітей грудного віку в шість разів перевищує офіційні дані і становить 349,5/1000, а переважна більшість дітей має анемію залізодефіцитного характеру [1].

Показником, який відображає функціонування гіпофізарно-тиреοїдної системи у дитини грудного віку, є вміст тиреотропіну (ТТГ) та вільного тироксину (fT₄) у сироватці крові, оскільки визначення розмірів щитовидної залози в цьому віці не є інформативною ознакою. Проте на сьогодні в світі відсутні єдині підходи до оцінки нормативу даного показника, як у дорослих, так і у дітей, особливо грудного віку. За даними Laboratory Medicine Practice Guidelines (США, 2002 р.), референтними значеннями ТТГ для доношених новонароджених віком три дні є рівень 1,1–17,0 мМО/л, у дітей віком 10 тижнів — 0,6–10,0 мМО/л, 14 місяців —

0,4–9,0 мМО/л [8]. Відповідно до клінічного протоколу, затвердженого наказом МОЗ України № 254 від 27.04.2006, оптимальний показник тиреотропіну у дітей дорівнює рівню дорослих (0,4–2,0 мМО/л) [4].

Метою дослідження було вивчити особливості функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей в умовах дефіциту мікронутрієнтів (йоду та заліза).

Матеріал і методи дослідження

У межах регіонального епідеміологічного дослідження поширеності ante- та післянатального дефіциту мікронутрієнтів у дітей було проведено аналіз результатів скринінгу на вроджений гіпотиреоз та анемію 948 дітей, з них 456 (48,1%) хлопчиків та 492 (51,9%) дівчаток. Концентрацію гемоглобіну (Hb) крові визначали у всіх дітей у 9-місячному віці відповідно до клінічного протоколу догляду за здоровою дитиною віком до 3-х років [1,9]. Поглиблено було обстежено 138 дітей грудного віку. Функцію гіпофізарно-тиреоїдної системи оцінювали за рівнем ТТГ та fT4 (імунохемілюмінесцентним методом з використанням стандартних тест-наборів Immulite1000) у динаміці – у віці 3, 6, 9 та 12 місяців. Транспортний фонд заліза в організмі оцінювали за рівнем сироваткового заліза (СЗ), загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС) та розрахованим коефіцієнтом насиченості трансферину (КНТ). Стан депо заліза визначали за рівнем сироваткового феритину (СФ) хемілюмінесцентним методом з використанням тест-системи FER Immulite 2000 в умовах Луганської діагностичної лабораторії.

Обробку результатів проводили за допомогою прикладного пакету програми Statistica 7.0. Для прийняття рішення про вид розподілу отриманих даних використовували критерій Шапіро–Уїлка. При нормальному розподілі ознак результати описували у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($m \pm SD$), 95% довірчого інтервалу [95% ДІ], відмінність ознак оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. У випадку розподілу, відмінного від нормального, дані описували у вигляді медіани (Me), 25 та 75 перцентилів (25%;75%), ознаки незалежних вибірок порівнювали за допомогою U-критерію Манна–Вітні та Краскела–Уолліса (K-W). Для визначення взаємозв'язку між двома ознаками використовували метод Спірмена з розрахунком коефіцієнта кореляції (ρ). Зв'язок між двома номінативними перемінними визначали за допомогою критерію χ^2 . Відмінності ознак враховували як статистично значущі при $p < 0,05$ [5].

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження показало, що на першому році життя менший за 2,0 мОд/л рівень ТТГ мали лише третина обстежених дітей грудного віку – 29,7% (41/138); у 42,7% (59/138) малюків вміст тиреотропіну перебував у межах від 2,0 мОд/л до 4,0 мОд/л, а у 27,5% (38/138) обстежених дітей показник був вищим за 4,0 мОд/л. Середній вміст тиреотропіну у дітей першого року життя становив $3,1 \pm 0,1$ мОд/л [95% ДІ: 2,8–3,4] (min=0,8 мОд/л, max=6,1 мОд/л).

Концентрація тиреотропіну не мала гендерних відмінностей, хоча у хлопчиків цей показник був дещо нижчим і становив $2,4 \pm 1,2$ мОд/л проти $2,7 \pm 1,4$ мОд/л у дівчат, але ці відмінності не були статистично значущими ($p_u=0,60$).

Медіана ТТГ у дітей, які мали неонатальну гіпертиреотропінемію (НГТ, ТТГ > 5,0 мМО/л) за результатами скринінгу на вроджений гіпотиреоз, була статистично значущо вищою ($p=0,001$) за показник немовлят з вмістом неонатального ТТГ $\leq 5,0$ мОд/л і становила 3,0 мОд/л (25%=2,8; 75%=3,4) проти 1,8 мОд/л (25%=1,4; 75%=2,5) (рис. 1).

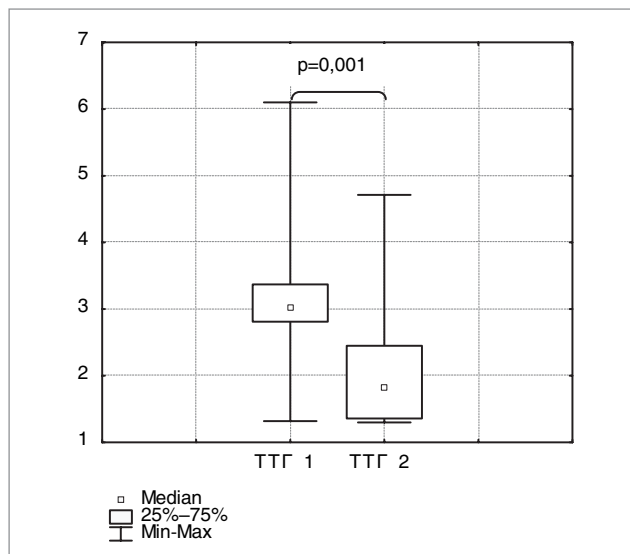


Рис. 1. Показники вмісту ТТГ у дітей грудного віку (мОд/л): 1) ТТГ1 — показник дітей, які мали неонатальну гіпертиреотропінемію; 2) ТТГ2 — показник дітей з нормальним вмістом неонатального ТТГ; 3) Median — медіана; 4) 25%–75% — 25, 75 перцентиль; 5) Min-Max — розмах між мінімальним і максимальним значенням

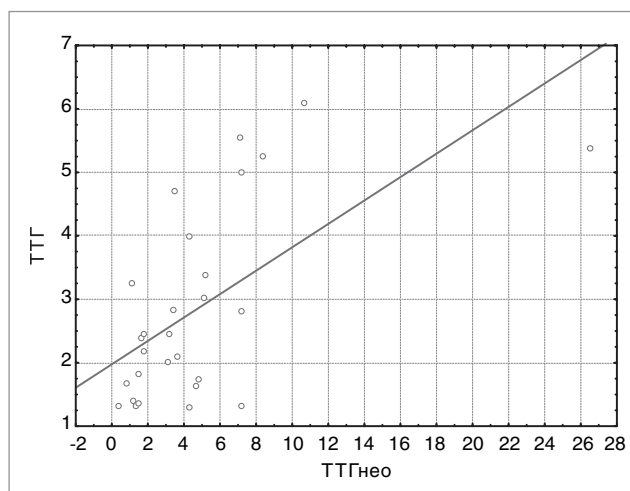


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між вмістом неoТТГ та рівнем ТТГ на першому році життя ($\rho=0,57$)

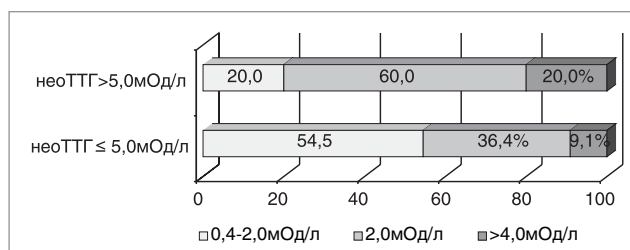


Рис. 3. Розподіл концентрації тиреотропіну у дітей з неонатальною гіпертиреотропінемією та вмістом neoТТГ < 5,0 мМО/л (%)

Встановлено прямиий кореляційний зв'язок помірної інтенсивності між рівнем ТТГ за даними неонатального скринінгу (neoТТГ) та вмістом тиреотропіну на першому році життя ($\rho=0,57$) (рис. 2).

У кожної п'ятої дитини з НГТ концентрація ТТГ була меншою за 4,0 мМО/л, що відповідало біохімічним проявам субклінічного гіпотиреозу (20,0% проти 9,1% у дітей з оптимальним вмістом neoТТГ), а більшість дітей мали

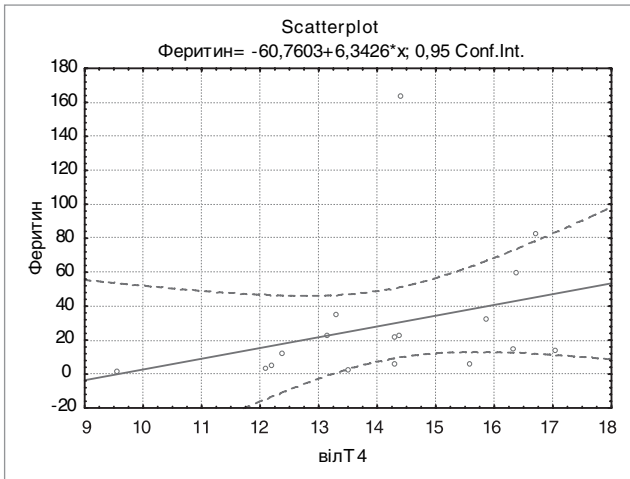


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між вмістом вільного тироксину та сироваткового феритину на першому році життя ($\rho = 0,58$)

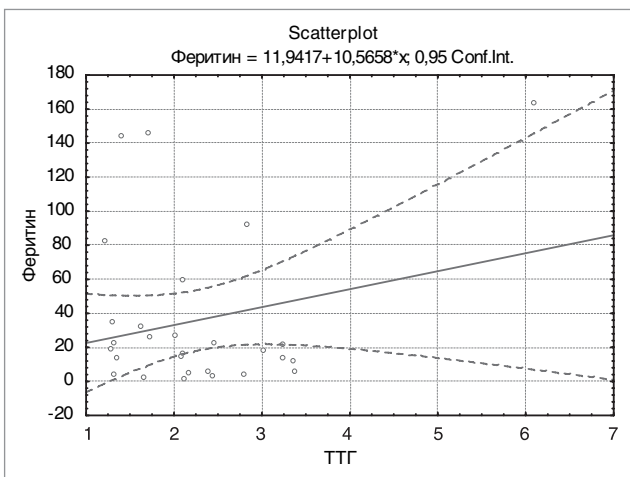


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між вмістом тиреотропіну та сироваткового феритину на першому році життя ($\rho = -0,21$)

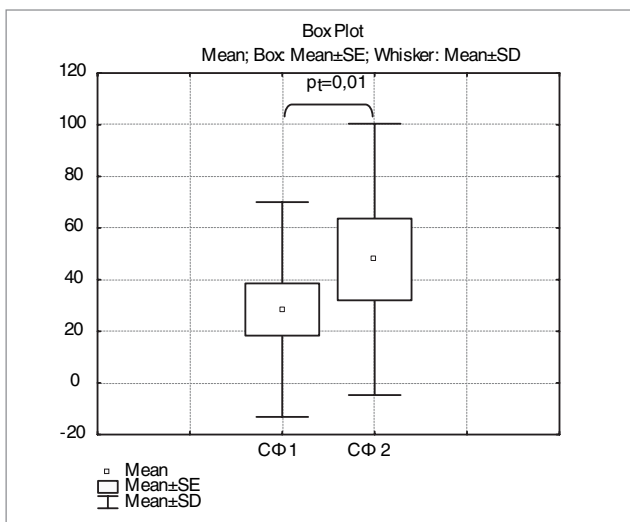


Рис. 6. Вміст сироваткового феритину у дітей з рівнем ТТГ > 2,0 мОд/л (СФ1) та < 2,0 мОд/л (СФ2):

- 1) Mean — середнє значення;
- 2) Mean ± SE — середнє значення ± стандартна похибка;
- 3) Mean ± SD — середнє значення ± стандартне відхилення

вміст тиреотропіну в межах від 2,0 до 4,0 мМО/л (60,0% проти 36,4 %, $p_{\chi^2}=0,03$) (рис. 3). Серед дітей з рівнем неоТТГ < 5,0 мОд/л трохи більше половини (54,5%) малюків мали вміст тиреотропіну < 2,0 мМО/л проти 20,0% серед дітей з НГТ ($p_{\chi^2}=0,01$).

Протягом першого року життя в обох групах відбувалося поступове зниження концентрації ТТГ, проте у дітей, які мали НГТ, ця динаміка була значно повільнішою, і показник залишався стабільно вищим за рівень тиреотропіну у дітей з вмістом неоТТГ < 5,0 мОд/л. Так, у 3-місячному віці концентрація ТТГ в обстежених дітей становила $3,8 \pm 1,5$ мОд/л проти $2,9 \pm 0,9$ мОд/л, у 6-місячному — $3,4 \pm 0,9$ мОд/л проти $2,7 \pm 0,9$ мОд/л, у 9-місячному — $2,9 \pm 1,1$ проти $2,1 \pm 0,9$ мОд/л, у 12-місячному — $2,7 \pm 1,2$ проти $1,8 \pm 0,8$ мОд/л відповідно ($p < 0,05$).

Середній показник вільного тироксину в обстежених дітей перебував у межах норми та становив $15,4 \pm 0,5$ пмоль/л [95% ДІ: 14,44–16,44]: min=8,9 пмоль/л, max=25,1 пмоль/л. У 11,6 ± 2,7% (16/138) дітей вміст fT4 був знижений та низьконормальний (< 10 перцентилів). Рівень fT4 не мав гендерних відмінностей та становив у хлопчиків $15,4 \pm 3,0$ пмоль/л проти $15,5 \pm 3,0$ пмоль/л у дівчаток ($p = 0,53$). Встановлено негативний кореляційний зв'язок слабкої інтенсивності між рівнем ТТГ та вільного тироксину у дітей грудного віку ($r = -0,15$).

Аналіз показників залізозабезпеченості та функціонування щитоподібної залози у дітей грудного віку виявив прямий інтенсивний кореляційний зв'язок між концентрацією вільного тироксину та сироваткового заліза ($r = 0,71$), fT4 та коефіцієнта насиченості трансферину ($\rho = 0,52$), між рівнем fT4 та сироваткового феритину ($\rho = 0,58$) (рис. 4), слабкий зворотний зв'язок між вмістом ТТГ та сироваткового феритину ($\rho = -0,21$) (рис. 5).

Частота анемії у дітей зі збільшеною продукцією ТТГ перевищувала показник малюків з вмістом тиреотропіну < 2,0 мОд/л. Максимальним цей показник був у дітей з рівнем ТТГ > 4,0 мОд/л (65,8 %, 25/38) проти 39,0% у дітей з вмістом ТТГ 2,0–4,0 мМО/л (23/59, $p_{\chi^2}=0,02$) та 19,5% (8/41) у дітей з рівнем ТТГ < 2,0 мМО/л ($p_{\chi^2}=0,001$). Тобто у дітей грудного віку зі зменшенням інтенсивності залізодефіциту, за даними вмісту сироваткового феритину, спостерігалось зниження напруги функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи.

У дітей з вмістом ТТГ > 2,0 мОд/л середній показник вмісту сироваткового феритину був у 1,7 разу меншим за показник дітей з вмістом ТТГ < 2,0 мОд/л і становив $28,4 \pm 7,0$ мкг/л проти $47,8 \pm 9,1$ мкг/л ($p = 0,01$) (рис. 9).

Отже, поєднаний дефіцит мікронутрієнтів у дітей грудного віку обумовлює напружене функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи.

Висновки

1. На фоні антенатального дефіциту йоду відбувається затримка дозрівання гіпофізарно-тиреоїдної регуляції, що проявляється більш високим вмістом тиреотропіну у дітей протягом першого року життя.

2. Наявність залізодефіцитних станів у дітей грудного віку погіршує засвоєння йоду організмом і, як наслідок, поглиблює напружене функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи. Доведено наявність зворотного кореляційного зв'язку між показниками залізозабезпеченості організму та концентрацією ТТГ у дітей першого року життя.

3. Наявність поєданого дефіциту йоду та заліза у дітей грудного віку загрожує негативним впливом на психомоторний розвиток дитини та вказує на необхідність застосування відповідних профілактичних заходів.

ЛІТЕРАТУРА

- Белих Н. А. Дефицит микронутриентов (йода та заліза) у дітей грудного віку / Н. А. Белих // Совр. педиатрия. — 2013. — № 1 (49). — С. 163—167.
- Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років: наказ МОЗ України № 149 від 20.03.2008 р. / МОЗ України. — К. 2008. — 92 с. — (Нормативний документ МОЗ України).
- Маменко М. Є. Епідеміологія дефіциту йоду та заліза у дітей — мешканців Луганської області / М. Є. Маменко // Перинатол. та педіатрія. — 2009. — № 1. — С. 62—65.
- Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. / МОЗ України. — К., 2006. — 88 с. — (Нормативний документ МОЗ України).
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2012. — 312 с.
- Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programmer managers. — 3rd ed. — Geneva: WHO/Euro/NUT/, 2007. — P. 1—98.
- Baker R. D. Clinical Report — Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age) / R. D. Baker, F. R. Greer // Pediatrics. — 2010. — Vol. 126 (5). — P. 1040—1050.
- Demers L. M. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. Laboratory Medicine Practice Guidelines the National Academy of Clinical Biochemistry / L. M. Demers, C. A. Spencer // 2002. — Vol. 13. — P. 7—8.
- Hemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System [Electronic resource]. — Geneva: WHO, 2011. — Access mode: http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_ru.pdf. — Title from screen.
- Iodine requirements in pregnancy and infancy // IDD newsletter. — 2007. — Vol. 23, №1. — P. 1—20.
- Raymond J. Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings / J. Raymond, S. H. LaFranchi // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. — 2010. — Vol. 17 (1). — P. 1—7.
- Editorial: reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations / J. Untoro, N. Managasaryan, B. de Benoist, I. Hill Danton // Public. Health. Nutrition. — 2007. — Vol. 10 (12A). — P. 1527—1529.
- Zimmermann M. B. Iodine Deficiency / M. B. Zimmermann // Endocr Rev. — 2009. — Vol. 30 (4). — P. 376—408.

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА МИКРОНУТРИЕНТОВ

Н.А. Бельх

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», Украина

Цель: изучить особенности функционирования гипоталамико-тиреоидной системы у детей грудного возраста в условиях дефицита микронутриентов (йода и железа).

Пациенты методы. Проведен анализ результатов скрининга на врожденный гипотиреоз и анемию 948 детей грудного возраста. Концентрацию гемоглобина крови определяли у всех детей в 9-месячном возрасте. Углубленно обследованы 138 детей (определяли уровень ТТГ, fT4, сывороточного ферритина, сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки, рассчитывали коэффициент насыщения трансферрина).

Результаты. Установлено, что уровень ТТГ < 2,0 мЕд/л имели лишь 29,7% обследованных детей. У 42,7% показатель находился в пределах 2,0–4,0 мЕд/л, у 27,5% превышал 4,0 мЕд/л. Медиана ТТГ у детей, имевших неонатальную гипертиреотропинемию по результатам скрининга на врожденный гипотиреоз, достоверно превышала показатель детей с уровнем неонатального ТТГ ≤ 5,0 мЕд/л (3,0 мЕд/л против 1,8 мЕд/л, p=0,001). Содержание fT4 у обследованных детей составило 15,4±0,5 пмоль/л. Установлена прямая корреляционная связь между концентрацией fT4 и сывороточного железа (r=0,71), fT4 и коэффициента насыщения трансферрина (ρ=0,52), между уровнем fT4 и сывороточного ферритина (ρ=0,58), обратная связь между содержанием ТТГ и сывороточного ферритина (ρ= -0,21). Частота анемии была максимальной у детей с уровнем ТТГ > 4,0 мЕд/л (65,8% против 39,0% у детей с содержанием ТТГ 2,0–4,0 мЕд/л (p=0,02) и 19,5% у детей с уровнем ТТГ < 2,0 мЕд/л, p=0,001).

Выводы. В регионе йодного дефицита наличие железodefицитных состояний ухудшает усвоение йода и, как следствие, усугубляет напряженное функционирование гипоталамико-тиреоидной системы у детей грудного возраста.

Ключевые слова: дети грудного возраста, йодный дефицит, дефицит железа, неонатальная гипертиреотропинемию, гипоталамико-тиреоидная система.

HYPOTHALAMIC-THYROID STATUS IN INFANTS WITH IODINE AND IRON DEFICIENCY

N.A. Belykh

GI «Lugansk State Medical University», Ukraine

Objective: To evaluate the hypothalamic-thyroid status in infants with iodine and iron deficiency in condition of micronutrient deficit.

Patients and methods. The article deals with the results of the screening congenital hypothyroidism and anemia (n=948). TSH level, fT4 level, serum ferritin level, serum iron level, total iron-binding capacity and transferrin saturation was determined in 138 infants.

Results. 29.7% infants have TSH level <2.0 mU/L, 42.7% infants have TSH level in the rate 2.0–4.0 mU/L, 27.5% infants have TSH level >4.0 mU/L. Median of TSH level in infants with neonatal hyperthyrotropinemia was significantly higher compared in infants with neonatal TSH level ≤5.0 mU/L (3.0 mU/L vs. 1.8 mU/L, p=0.001). FT4 level in infants was 15.4±0.5 pmol/L. Direct correlation between concentration of FT4 and serum iron (r=0.71), FT4 and transferrin saturation (ρ=0.52), between of FT4 level and serum ferritin level (ρ=0.58), an inverse relationship between of TSH level and serum ferritin level (ρ= -0.21) was found. Frequency anemia in infants with TSH level >4.0 mU/L was the highest (65.8% vs. 39.0% in infants with TSH level 2.0–4.0 mU/L (p=0.02) and 19.5% of infants with TSH level <2.0 mU/L respectively, p=0.001).

Conclusions. Iron deficiency impairs the absorption of iodine, and as a result, exacerbating tension functioning hypothalamic-thyroid system in infants in iodine deficiency region.

Key words: infants; iodine deficiency; iron deficiency; neonatal hyperthyrotropinemia; hypothalamic-thyroid system.

Сведения об авторах:

Бельх Наталия Анатолієвна — к. мед. н., доц. каф. педіатрії факультета последипломного образования

ГУ «Луганський державний медичний університет». Адрес: г. Луганськ, кв. 50 лет Оборони Луганська, 1г; тел.: (0642) 58-55-03.

Статья поступила в редакцию 29.10.2013 г.

УДК 616.511-003.87-085-053.2

О.С. Рубина, О.А. Моравская¹, К.Т. Берцун¹, И.А. Арцибасова¹, О.М. Багрич¹, А.В. Павличенко¹, Л.П. Холод², А.А.Николюк²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра педиатрии №1, Украина

¹Винницкая областная детская клиническая больница, отделение анестезиологии и интенсивной терапии;²Винницкое областное патологоанатомическое бюро.

Резюме. Представлен клинический случай инсулиномы новорожденного. Описаны ранние клинические признаки и диагностические возможности при гипогликемии у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, гипогликемия, инсулинома.

Гипогликемия — это снижение концентрации глюкозы в крови до уровня $<2,2$ ммоль/л. Гипогликемия — одна из самых частых причин смерти новорожденных и тяжелых нарушений ЦНС у детей. Это неотложное состояние, требующее своевременной диагностики и активного лечения. Гипогликемия у новорожденных проявляется сразу после рождения или в первые 3–5 дней жизни ребенка и может быть обусловлена недоношенностью, внутриутробной задержкой развития или врожденными нарушениями углеводного обмена. Непосредственные причины гипогликемии у новорожденных: дефицит веществ — источников глюкозы (например, гликогена); наследственные дефекты ферментов метаболизма углеводов (например, глюкозо-6-фосфатазы, участвующей в образовании глюкозы из гликогена); гиперинсулинемия; дефицит контринсулярных гормонов. Для развития головного мозга, особенно на первом году жизни ребенка, необходимы большие количества глюкозы. Поэтому нераспознанная или нелеченная гипогликемия у новорожденных и грудных детей приводит к тяжелым необратимым повреждениям ЦНС, эпилептическим припадкам и умственной отсталости. Чем тяжелее и продолжительнее гипогликемия и чем младше ребенок, тем выше риск стойких неврологических нарушений [1]. Распространенность гипогликемии — 1,5–3 случая на 1000 новорожденных; в группах высокого риска распространенность во много раз выше. Транзиторная гипогликемия отмечается у двоих из трех недоношенных маловесных новорожденных. Основная причина — дефицит источников глюкозы (гликогена, белков и жиров) в сочетании с дефектами ферментов глюконеогенеза в печени. Гиперинсулинемия и нарушений секреции контринсулярных гормонов у недоношенных маловесных новорожденных обычно не бывает [2]. Симптомы гипогликемии у новорожденных: вялость, сонливость, цианоз, апноэ, судороги. Очень важно отличить гипогликемию от других заболеваний, проявляющихся такими же симптомами (сепсиса, асфиксии, кровоизлияния в желудочки мозга, врожденных пороков сердца, последствий медикаментозного лечения матери). Дифференциально-диагностические признаки гипогликемии: низкий уровень глюкозы во время появления симптомов; исчезновение симптомов при нормализации уровня глюкозы; возобновление симптомов при снижении уровня глюкозы (триада Уипшля) [4]. Если гипогликемия сохраняется или рецидивирует, несмотря на инфузию глюкозы со скоростью 12–16 мг/кг/мин, ее наиболее вероятные причины — гиперинсулинемия или дефицит контринсулярных гормонов (кортизола, СТГ, глюкагона) либо врожденные нарушения глюконеогенеза или синтеза гликогена. В таких случаях для устранения гипогликемии может потребоваться инфузия глюкозы со скоростью

20–25 мг/кг/мин. Характерный признак гиперинсулинемии — макросомия. Диагноз подтверждается, если на фоне гипогликемии (при концентрации глюкозы в крови $< 1,7$ ммоль/л) уровень инсулина в сыворотке >72 пмоль/л. Обычно уровень инсулина превышает 144 пмоль/л. Наиболее частые причины гиперинсулинемии у новорожденных — это гиперплазия бета-клеток поджелудочной железы, инсулинома или незидиобластоз. У некоторых детей одновременно наблюдаются все три типа дисплазии бета-клеток. Тип дисплазии может быть установлен только гистологическим исследованием ткани поджелудочной железы (биопсия во время панкреатэктомии или аутопсия) [3].

Лечение. Если диагноз гиперинсулинемии установлен и гипогликемия сохраняется, несмотря на в/в введение глюкозы со скоростью более 10 мг/кг/мин на фоне лечения глюкокортикоидами, необходима субтотальная панкреатэктомия (удаление 80–95% ткани поджелудочной железы) без спленэктомии. Если причина гиперинсулинемии не устранена, у больных развиваются тяжелые неврологические нарушения. Есть сообщения о применении октреотида (аналог соматостатина, подавляющий секрецию инсулина) при гипогликемии у новорожденных и грудных детей, вызванной гиперинсулинемией. К сожалению, лечение октреотидом в этих случаях малоэффективно.

Симптомы гипопитуитаризма (дефицита СТГ) — микропения, дефекты лица по средней линии (волчья пасть или заячья губа). Причины врожденного гипопитуитаризма: гипоплазия или аплазия аденогипофиза, анатомическое разобщение гипоталамуса и аденогипофиза (разрыв ножки гипофиза), функциональное разобщение гипоталамуса и аденогипофиза (дефицит или нарушение транспорта либеринов). Гипопитуитаризм приводит к дефициту СТГ, АКТГ и кортизола [1]. Лабораторная диагностика гипопитуитаризма: в крови, взятой во время приступа гипогликемии, выявляется низкий уровень инсулина (<72 пмоль/л), кортизола, Т₄, ТТГ и СТГ. Надо учитывать, что уровень СТГ у здоровых новорожденных в первые дни жизни повышен и составляет 20–40 нг/мл. Содержание кетоновых тел в крови и моче, свободных жирных кислот и мочевой кислоты в крови в пределах нормы. В отличие от новорожденных с гиперинсулинемией, у новорожденных с гипопитуитаризмом возрастание концентрации глюкозы после введения глюкагона в пределах нормы или на нижней границе нормы. Заместительная терапия глюкокортикоидами и соматропином дает прекрасные результаты. Такое лечение может потребоваться для предотвращения гипогликемии на протяжении первого года жизни ребенка. Заместительную терапию гидрокортизоном (0,75 мг/кг/сут внутрь в 2 или 3 приема) проводят

пожизненно [4]. При гликогенозах обычно наблюдается гепатомегалия.

Таким образом, дифференциальный диагноз гипогликемии новорожденных является достаточно сложным. В связи с этим приводим случай из практики.

Девочка Т. родилась от II беременности у женщины с хроническим пиелонефритом, обострившимся во время беременности; угрозой прерывания в I и II половине, нуждающейся в стационарном лечении. Наследственность со стороны обоих родителей не отягощена. Роды I, в срок, на фоне острого дистресса плода, двукратного обвития пуповиной вокруг шеи. Околоплодные воды чистые, прозрачные, в обычном количестве. Оценка по шкале Апгар 1 мин. — 7,6, 5 мин. — 8,6. Состояние при рождении характеризовалось как средней степени тяжести. В динамике состояние ухудшилось, к концу первых суток жизни на фоне общего угнетения появились тонические судороги, центральный цианоз, частые апноэ. При определении уровня глюкозы в крови — 2,23 ммоль/л. Гипогликемия корригировалась в/в введением глюкозы 10%. В связи с тяжестью и отрицательной динамикой состояния в возрасте 1,5 суток ребенок был переведен в отделение анестезиологии и интенсивной терапии Винницкой областной детской клинической больницы (оАИТН ВОДКБ).

При поступлении состояние характеризовалось как тяжелое нестабильное за счет неврологической симптоматики и дыхательных расстройств: глубоко седирован в связи с судорогами, микроциркуляция нарушена, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в принудительном режиме, параметры ИВЛ умеренные, в легких — крепитация в нижних отделах, артериальное давление (АД) поддерживалось невысокими дозами инотропов (добутамин 5 мкг/кг/мин). Диурез — 2,7 мл/кг/час. Диагноз при поступлении: «Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, отек мозга, судорожный синдром. Тяжелые дыхательные расстройства. Внутриутробная инфекция?» При поступлении уровень глюкозы — 1,0 ммоль/л, после коррекции — 1,1 ммоль/л, через 3 часа — 2,9 ммоль/л. Другие лабораторные изменения: гипопроteinемия 41,6 г/л, лейкоцитоз $28,8 \times 10^9$ /л, со сдвигом влево — сегментоядерных 81%. В динамике прекратились судороги, противосудорожная терапия отменена с 7 суток; сознание не восстановилось, самостоятельное дыхание отсутствовало, сохранялась потребность в инотропах; гипогликемия от 0,86 ммоль/л, удалось достичь кратковременного повышения уровня глюкозы до 3,0–3,1 ммоль/л путем инфузии до 18 мг/кг/мин и струйного введения 200–600 мг/кг глюкозы. На 10 сутки ребенок консультирован детским эндокринологом, выставлен диагноз: «Симптоматическая гипогликемия. Инсулинома?» Рекомендовано ряд лабораторных исследований: определение уровня С-пептида, инсулина, кортизола, соматотропного гормона (СТГ), аденокортикотропного гормона (АКТГ) и компьютерную томографию (КТ) поджелудочной железы. Произвести КТ не удалось в связи с тяжестью состояния, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) поджелудочная железа увеличена $8 \times 10 \times 10$ мм, однородна, экзогенность резко повышена. Лабораторные исследования: инсулин — 109,43 мкМЕ/мл, С-пептид — 12 нг/мл, кортизол <58,9 мкг/дл, СТГ — 12,2 МЕ/л, ТТГ — 3,16 МЕ/л, АКТГ — 36,29 пмоль/л. На 12 сутки ребенок консультирован областным детским эндокринологом, диагноз: «Гипогликемический синдром, связанный с гиперинсулинизмом. Инсулинома?» Рекомендовано МРТ поджелудочной железы. На 14 сутки ребенок консультирован главным детским эндокринологом МЗ Украины. Проводилась кон-

сервативная терапия гипогликемии, гиперинсулинизма: глюкоза 16–25 мг/кг/мин, гидрокортизон — 10–20 мг/кг/сутки струйно и в виде круглосуточной инфузии, глюкагон 0,5 мг/кг/сутки, сандостатин 5 мкг/кг/сутки. Наблюдалась рефрактерность к применяемым консервативным мероприятиям, сохранялась гипогликемия 0,12–2,6 ммоль/л. Совместно с детским онкологом и главным детским хирургом МЗ Украины рассматривался вопрос об оперативном вмешательстве по удалению части поджелудочной железы, но было принято решение об отказе от операции. В динамике за 1,5 мес. пребывания ребенка в оАИТН сохранялась нестабильная гликемия 0,12–6,0 ммоль/л с преобладанием гипогликемии 0,12–2,0 ммоль/л несмотря на консервативную терапию. Состояние ребенка оставалось очень тяжелым за счет неврологических изменений: сознание не восстановилось, нарушено до комы III степени, сохранялись тонические и клонические судороги, сухость кожи, самостоятельное дыхание не восстановилось, АД поддерживалось инфузией инотропов (добутамин 5–10 мкг/кг/мин). На НСГ отмечалось прогрессирование внутренней гидроцефалии и тотальной лейкомаляции. Диагноз: «Гиперинсулинизм (инсулинома? неоплазия поджелудочной железы?). Гипогликемический синдром. Гипоксически-метаболическое поражение ЦНС, ранний восстановительный период, тотальная энцефаломалиция, кома III степени, гипертензионно-гидроцефальный синдром. Двухсторонняя пневмония, затяжное течение, ДН III ст. Дефицитная анемия I степени». В возрасте 2 месяцев 5 суток ребенок умер.

По результатам патологоанатомического исследования: гистологическая картина инсулиномы — гиперплазия и пролиферация В-клеток островков с формировани-

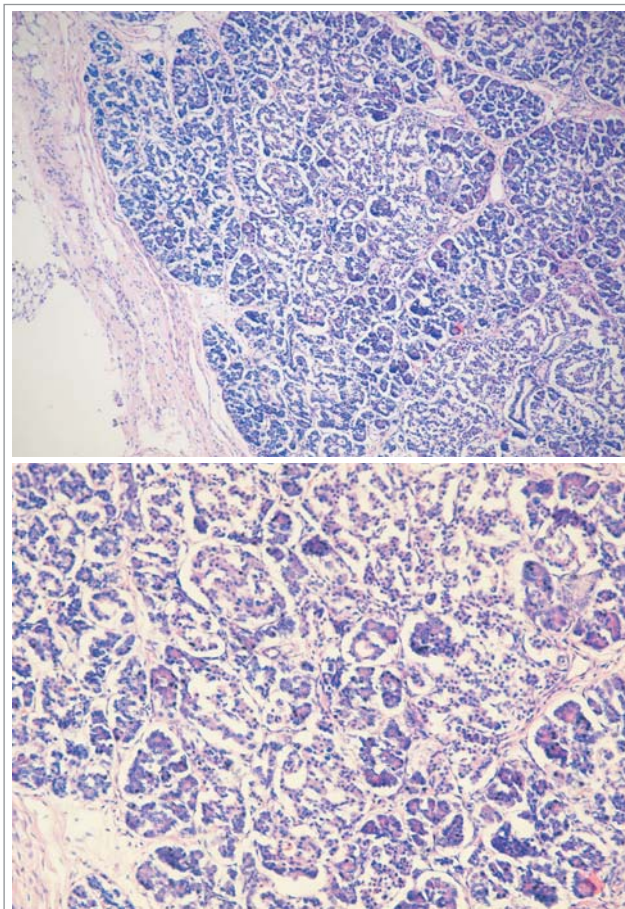


Рис. Гистологическая картина инсулиномы

ем аденоподобных трабекулярных солидных очагов с гиперплазией ядер (увеличение ядерно-цитоплазматического отношения) и «напластованием» ядер; наличием 2–5 митозов на одно поле зрения при большом увеличении микроскопа (x400); очаговые отложения амилоида, кровоизлияния в строме.

Известно, что гипогликемия у здоровых новорожденных является функциональным состоянием, которое компенсируется без активного лечебного вмешательства. Нам

хотелось бы обратить особое внимание на длительную торпидную, плохо коррегируемую гипогликемию у новорожденных, которая, несмотря на полный курс лечебных мероприятий, не дала результатов. С целью своевременного диагностирования диспластического процесса в поджелудочной железе, который сопровождается гиперинсулинизмом, рекомендуем следующий диагностический алгоритм: определение уровня СТГ, АКТГ, кортизола, инсулина, С-пептида, Т4, ТТГ, КТ поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И. Руководство по детской эндокринологии // И. И. Дедов, В. А. Петеркова. — М.: Универсум Паблишин, 2006. — 582 с.
2. Жуковский М. А. Детская эндокринология / М. А. Жуковский. — М.: Медицина, 2005. — 572с.
3. Nelson textbook 19th Edition by Robert M. Kliegman, MD, Richard E. Behrman, MD, Hal B. Jenson, MD and Bonita F. Stanton, MD. Видавництво: SAUNDERS.
4. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism / Kyriakie Sarafaglou, associate editors, George Hoffman, Karl Roth, consulting editor. — Howard Conithey McGrawHill Medical, 2009.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВАЖКОЇ ГІПОГЛІКЕМІЇ У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ

О.С. Рубіна¹, О.А. Моравська¹, К.Т. Берцун¹, І.А. Арцибасова¹, О.М. Багрий¹, О.В. Павличенко¹, Л.Л. Холод², А.А. Ніколюк²

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Укаїна

Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня

² Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро

Резюме. Наведено клінічний випадок інсуліноми новонародженого. Описані ранні клінічні ознаки та діагностичні можливості при гіпоглікемії у новонароджених дітей.

Ключові слова: новонароджені, гіпоглікемія, інсулінома.

CLINICAL CASE OF SEVERE HYPOGLYCEMIA IN THE NEWBORN BABY

O.S. Rubina¹, O.A. Moravska², K.T. Bertsun², I.A. Arcibasova², O.M. Bagriy², A.V. Pavlichenko², L.P. Holod³, A.A. Nikoluk³

¹ N.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Ukraine

Vinnitsia regional children's Hospital

² Vinnitsa regional bureau post-mortem

Summary: The article deals with the clinical case of hypoglycemia in a newborn infant. Early clinical symptoms and diagnostic practices of hypoglycemia in a newborn infant are presented.

Key words: newborns, hypoglycemia, insulinoma.

Сведения об авторах:

Рубина Оксана Семеновна — доцент кафедры педиатрии №1 ВНМУ им. Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Моравская Оксана Аркадьевна — заместитель главврача по лечебной работе ВОДКЛ, ассистент кафедры детской хирургии ВНМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Берцун Константин Тихонович — заведующий отделением АИТН ВОДКЛ, ассистент курса анестезиологии ВНМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Арцибасова Ирина Анатольевна — врач-анестезиолог АИТН ВОДКЛ. Адрес: г. Винница, ул. Хмельницкое шоссе, 108.

Багрий Оксана Михайловна — врач-анестезиолог АИТН ВОДКЛ. Адрес: г. Винница, ул. Хмельницкое шоссе, 108.

Павличенко Алексей Васильевич — врач-анестезиолог АИТН ВОДКЛ. Адрес: г. Винница, ул. Хмельницкое шоссе, 108.

Холод Любовь Павловна — заведующая отделением детской патологии ВОПАБ.

Николюк Анатолий Анатольевич — заведующий организационно-консультативным отделением ВОПАБ.

Статья поступила в редакцию 9.12.2013 г.

O.S. Rubina¹, O.A. Moravska², K.T. Bertsun², I.A. Arcibasova², O.M. Bagriy², A.V. Pavlichenko², L.P. Holod³, A.A. Nikoluk³

CLINICAL CASE OF SEVERE HYPOGLYCEMIA IN A NEWBORN INFANT

¹National Medical University named after N.I. Pirogov, Chair of Pediatrics №1, Vinnytsa

²Vinnytsa Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

³Department of Organization and Consultations of Vinnytsia District Pathology and Anatomy Bureau

The article deals with the clinical case of hypoglycemia in a newborn infant. Early clinical symptoms and diagnostic practices of hypoglycemia in a newborn infant are presented.

Key words: newborns, hypoglycemia, insulinoma.

Hypoglycemia is an abnormally diminished content of glucose in the blood to lower than 2,2 mmol/L. Hypoglycemia is the most common cause of death among newborns and it also leads to severe impairment of functions of the central nervous system. It is an urgent state that calls for the quick diagnostic evaluation and use of immediate medicinal treatment. In newborns the symptoms of hypoglycemia can develop right after birth or during the first 3–5 days after birth. In this case hypoglycemia can be caused by prematurity, intrauterine growth retardation, or inborn errors of carbohydrate metabolism. The very cause of hypoglycemia in newborns is the deficit of substances that are the source of glucose (such as glycogen), hereditary defects of carbohydrate metabolism (for example, glucose-6-phosphatase that help produce glucose from glycogen), hyperinsulinism, lack of contrinsular hormones.

For the development of the brain infants have to use big quantities of glucose, that is why undiagnosed or untreated cases of hypoglycemia in newborns and infants result in severe complications and permanent damage of the central nervous system, epileptic fits and retarded development. The younger the child and the harder the case, the higher the risk of permanent neurological damage [1].

There are 1,5–3 cases of hypoglycemia per 1000 newborn infants, the figures are much higher in the risk groups.

Transient hypoglycemia is observed in two out of three premature underweight newborns, the main cause being the deficit of glucose sources (glycogen, proteins, fats) that is complicated by the defects of gluconeogenesis in the liver. Hyperinsulinism and defects of secretion of contrinsular hormones are not characteristic of premature underweight newborn infants [2].

Hypoglycemia in newborns can produce somnolence, cyanosis, apneic episodes, seizures or jitters. It is significant to diagnose hypoglycemia as it has symptoms that resemble other diseases such as sepsis, hypotonia, asphyxia, inborn heart failure, complications of maternal medical treatment.

Inadequate supply of glucose that appears along with the symptoms, relief of symptoms when the glucose is raised to normal, a low plasma glucose measured at the time of the symptoms are considered to be differential and diagnostic characteristics of hypoglycemia (Whipple's triad) [4].

In case hypoglycemia remains severe or is recurrent despite the infusion of glucose – 12–16 mg/kg/minute, its most obvious causes are hyperinsulinism or deficit of contrinsular hormones (cortisol, somatotrop hormone, glucagon) or inborn damage of gluconeogenesis or glucogen synthesis. It is recommended to treat hypoglycemia with the glucose infusion – 20–25 mg/kg/minute. A characteristic symptom of hypoglycemia is macrosomia. The diagnosis is usually correct if the level of glucose in blood is lower than 1,70 mmol/L and the insulin level in serum is higher than 72 pmol/L. Usually the level of insulin is higher than 144 pmol/L.

The most common causes of hyperinsulinism in newborn infants are hyperplasia of beta-cells of the pancreas gland, insulinoma or nesidioblastosis. In some cases all three types of beta-cell hyperplasia are present. The type of hyperplasia can be defined only with the help of histological examination of the tissue of the pancreas gland (in autopsy or biopsy) [3].

Treatment. If hyperinsulinism is diagnosed but hypoglycemia is recurrent despite the infusion of glucose at 10 mg/kg/minute in combination with glucocorticoid treatment, the subtotal pancreatectomy (80–95 percent of pancreas gland tissue is removed) without splenectomy. If the cause of hyperinsulinism is not taken care of, patients develop severe neurological damage. The cases of the use of octreotide (analogue of somatostatine that suppresses the secretion of insulin) are reported to treat hypoglycemia, caused by hyperinsulinism, in the newborn infants. In contrast, the treatment with octreotide in such cases is not effective.

The symptoms of hypopituitarism (deficit of somatotrope hormone (STH)) are micropenia, facial defects (cleft lip and cleft palate). The causes of hypopituitarism are hyperplasia or aplasia of adenohypophysis, certain anatomic and functional disorders of hypothalamus and adenohypophysis (deficit or disorder of liberine pathways). Hypopituitarism leads to the deficit of somatotrope hormone, adrenocorticotrope hormone (ACTH) and cortisol [1]. Laboratory examination of the blood sample taken when the symptoms of hypoglycemia were present, showed a low insulin level (lower than 72 pmol/L), cortisol, tiroxin (T4), tireotrope hormone (TTH) and STH. It is important to consider the fact that the level of STH is high in the newborns the first days and is 20–40 ng/ml. The number of ketone cells in blood and urine, free fat acids and urine acid in blood are within the norm. In cases of hypertiuitarism in newborns the rise of the glucose level after the injection of glucagone is within the normal range in contrast to the newborns with hyperinsulinism. The replacement glucocorticoid and somatotropin therapy produces very good results. Such treatment can be used during the first year of life to prevent hypoglycemia. The replacement hydrocortisone therapy (0,75 mg/kg/24hs in two or three takings) is prescribed lifelong [4]. Hepatomegalia is common for gluconeogenesis.

The abovementioned considerations prove that differential diagnosis of hypoglycemia in the newborn infants is rather complicated, so it will be illustrated with a clinical case.

The **girl T.** was given birth to by the woman with Chronic pyelonephritis that was more severe during pregnancy. It was the woman's second pregnancy. As the pregnancy was complicated in the first and second halves and was at risk, the woman stayed in hospital. The heredity of both parents was without complications.

The birth was natural, the waters were within the normal range, clear and transparent. But the newborn was in distress with the umbilical cord wound twice around the neck. The

condition at birth was defined as satisfactory, but eventually it became worse, it was accompanied with symptoms of general suppression, with tonic convulsions, central cyanosis, frequent apnae. By the end of the 24 hours the clinical picture was evident, so glucose level examination was done. Its result was 2,23 mmol/L. Hypoglycemia was treated with the injection of 10% of glucose. As the infant's condition was bad and the case was severe the newborn was transported to the department intensive therapy of Vinnytsa Regional Children's Clinical Hospital.

When the infant was taken to the ICU the condition was bad, with respiratory distress and neurologic symptoms, under sedation due to convulsions and microcirculation, IVL parameters medium, cretitation in the lower part of the lungs, blood pressure was maintained with low doses of inotropes (dobutamin 5 mkg/kg/minute). Diuresis was 2,7 ml/kg/hour.

Diagnosis on admission to the hospital: ischemic hypoxia of the CNS, swelling of the brain, convulsive syndrome, respiratory distress. Glucose level – 1,0 mmol/L, after correction therapy – 1,1 mmol/L, after 3 hours – 2,9 mmol/L. Other laboratory changes: hypoproteinemia – 41,6 g/l, leukosytosis – $28,8 \cdot 10^9/l$, movement to the left of segment-nucleus – 81%.

As the case progressed convulsions disappeared, anticonvulsant therapy was not used since the seventh day; consciousness was not regained, aspiration problems called for the use of the breathing machine, the infusion of inotropes was still required, hypoglycemia was at 0,86 mmol/L. Temporary rise in the glucose level of 3,0–3,1 mmol/L was achieved after the glucose infusion of 18 mg/kg/minute and 200–600 mg/kg by jet stream. On the tenth day the newborn was examined by the pediatric endocrine expert who diagnosed the case as symptomatic hypoglycemia. Insulinoma? Laboratory tests were to be done: testing the C-peptide cortisol, STH, ACTH levels and computer tomography (CT) of the pancreas gland. The ultrasonographic testing showed that the pancreas gland was $8 \cdot 10 \cdot 10$ mm, with highly increased echogenicity, homogenous. Laboratory testing results; insulin – 109, 43 pmol/L, C-peptide – 12 ng/ml, cortisol lower than 58,9 mk/dl, STH – 12,2 n/l, TTH – 3,16 ME/l, AKTH – 36,29 pmol/L). On the twelfth day the infant was examined by the pediatric endocrine expert of the district hospital. The diagnosis was hypoglycemia syndrome. Insulinoma? MRT was recommended but it was not carried out due to objective reasons. On the fourteenth day the infant was examined by the pediatric endocrine expert. The conservative therapy of hypoglycemia and hyperinsulinism was done: glucose infusion of 16–25 mg/kg/minute, hydrocortisone 10–20 mg/kg/24 hours stream and as a 24 hour infusion, glucagone – 0,5 mg/kg/24 hour, santostatine – 5 mk/kg/24 hour. Refracterity reaction to the conservative treatment was evidenced, hypoglycemia was at 0,12–2,6 mmol/l. The pediatric oncologist and the head surgeon discussed the idea of the removal of part of the pancreas gland but the decision was made against the operation.

During a month and a half the infant stayed in the department intensive therapy hypoglycemia was unstable at 0,12–6,0 mmol/l,

with the level of 0,12–2,0 mmol/l most prevalent despite the conservative therapy. The condition of the child was very bad due to neurological symptoms: 3-stage comma, tonic and clonic convulsions, skin dryness, aspiration problems, blood pressure was maintained with inotropes infusions (dobutamin – 5–10 mkg/kg/minute). Neurosonography showed progress of gydrocephalus and total leukomalacia.

Diagnosis: hyperinsulinism (insulinoma? Neoplasia of the pancreas gland?). Hypoglycemia syndrome. Hypoxic-metabolic damage of the CNS, early recovery period, total encephalomalacia, third-stage comma, hypertensive hydrocephalus syndrome. Double sided pneumonia with severe development. The first stage of deficit anemia.

The infant died at the age of 2 months and 5 days.

Gistology of insulinoma: hyperplasia and proliferation of B-cells with formations like trabecular adenoma solid inclusions with hyperplasia of the nucleus (growth in nucleus and citoplasma) and overlaying of nuclei; presence of 2–5 mitoses visible at high magnification of the microscope (x400); fragmental deposits of amiloide, hemorrhage in the stroma.

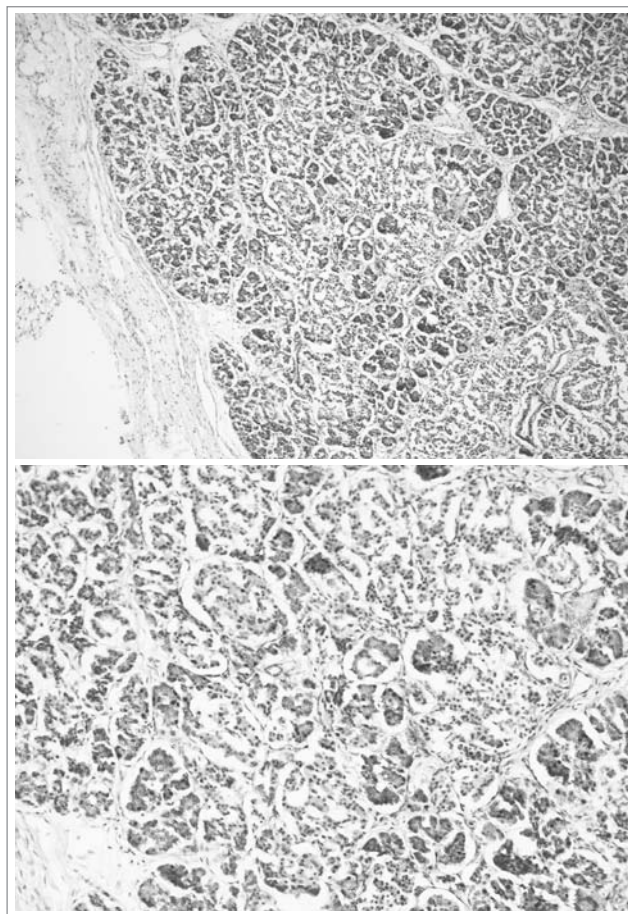


Fig. Gistology of insulinoma

REFERENCES

1. Дедов И.И. Руководство по детской эндокринологии // И.И.Дедов, В.А. Петеркова. — М. Универсум Паблшин, 2006. 582с.
2. Жуковский М.А. Детская эндокринология. — М: Медицина, 2005. — 572с.
3. Nelson textbook 19th Edition by Robert M.Kliegman, MD, Richard E. Behrman, MD, Hal B.Jenson, MD and Bonita F. Stanton, MD. Издавництво: SAUNDERS.
4. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism // Kiyriakie Sarafaglou, associate editors, George Hoffman, Karl Roth, consulting editor, Howard Conithey McGrawHill Medical 2009.

ОСОБЛИВОСТІ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З ДОНОЗОЛОГІЧНОЮ АЛЕРГІЧНО ОБТЯЖЕНОЮ СПАДКОВІСТЮ ТА ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ

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

Мета: вивчити роль ІЛ-4 у патогенезі алергічних реакцій у дітей з донозологічною алергічною схильністю; визначити рівні загального ІgE, ІgA, ІgG у дітей з алергічним захворюванням.

Пацієнти і методи. Методом ІФА вивчалися рівні ІЛ-4, ІgE, ІgA, ІgG у сироватці крові 75 дітей раннього віку з алергічною схильністю (АС), у 25 дітей з atopічним дерматитом (АД) та у 25 здорових дітей (група контролю).

Результати. У дітей обох груп спостерігалася дизімуноглобулінемія, що проявлялася зниженням рівня сироваткового ІgA та підвищенням рівнів ІgE, ІgG. У дітей з АД рівень ІgA був достовірно нижчим ($p < 0,05$), ніж у дітей з АС; рівні ІgG, ІgE у дітей обох груп були достовірно вищими ($p < 0,05$), ніж у дітей групи контролю. У дітей, які на першому році життя знаходились на штучному вигодовуванні, вміст загального ІgE у сироватці крові був вірогідно вищим ($p < 0,05$), ніж у дітей на грудному вигодовуванні. Встановлено підвищення рівня ІЛ-4 і у дітей з АС, і у дітей з АД порівняно із здоровими дітьми, при цьому у дітей з реалізованим алергічним захворюванням даний показник був достовірно вищим ($p < 0,005$), ніж у дітей з донозологічною алергічною схильністю.

Висновки. У дітей зі спадковою atopією вже на донозологічному етапі спостерігається вірогідне підвищення рівнів ІЛ-4 і загального ІgE. Визначення рівня ІЛ-4, який відіграє важливу роль у патогенезі алергічних реакцій, можна застосовувати у якості маркера маніфестації алергічної схильності в алергічне захворювання.

Ключові слова: алергічна схильність, діти, імуноглобуліни, імунітет.

Вступ

Спадкова алергічна схильність (АС) визначається у дітей, за даними різних дослідників [3], від 20% до 36,4%. Вона проявляється наявністю легких транзиторних алергічних реакцій на харчові продукти, укуси комах, нестійкими випорожненнями, «географічним» малюнком язика, обтяженою алергічною спадковістю. Як відомо, у педіатричній літературі така характеристика стосувалася дітей, у яких діагностувався алергічний діатез.

За даними ВООЗ, сьогодні алергічні хвороби посідають одне з перших місць у структурі захворюваності людства (Р. Паттерсон та ін., 2000р.; Р.М. Хаїтов, 2002) [10]. За сучасними даними [12,14], основою atopії є вроджена генетично-детермінована гіперчутливість внаслідок підвищення функціональної активності Т-хелперів II типу (Th2), цитокінової регуляції та будови клітинних мембран, метаболізму ейкозаноїдів, інактивації біологічних речовин, вегетативної регуляції тощо. Наявність atopічного статусу визначається такими ознаками, як спадкова схильність до алергічних захворювань, особливо по материнській лінії, клінічними проявами алергії у конкретного хворого, гіперпродукцією загального сироваткового ІgE, шкірною сенсibiliзацією до різних видів алергенів, наявністю алергенспецифічних ІgE-антитіл, еозинофілією крові та інших середовищ (мокротиння, назального та бронхоальвеолярного секрету, тканин) [8].

На сьогодні відомо, що алергічний стан — це імунозалежна патологія, у патогенезі якої особливе значення має порушення гуморальної ланки імунної системи, а також порушення місцевого імунітету [2,13]. Доведено, що дизімуноглобулінемія є одним із стійких імунопатологічних проявів у дітей з АС і є проявом особливостей цитокінової регуляції при цьому стані [6,14]. Імунологічні порушення складаються із явищ полівалентної atopії і дефіциту Т-клітинної ланки імунітету. Відмінність імунної відповіді за atopічним та нормальним типом визначається функцією Т-клітинної субпопуляції, при atopії спостерігається переключення Т-клітинної відповіді за Th-2-шляхом, це, в свою чергу, супроводжується високим рівнем ІgE та підвищен-

ням концентрації ІgG і зниженням вмісту ІgA та ІgM. Т-клітини пам'яті до алергенів з'являються в ранньому дитинстві, і вже у віці 3 місяців спостерігається синтез ІgG антитіл до харчових та аероалергенів. Синтез ІgG до харчових алергенів починається в неонатальному періоді і поступово знижується до кінця першого року життя, змінюючись при цьому підвищенням продукції ІgE-антитіл. Єснує думка [11], що при реалізації АС у захворювання (АД) відбувається патологічне підвищення концентрації ІgG та ІgM, і ці показники змінюються залежно від віку хворих та клінічних особливостей перебігу захворювання.

Імуноцитокіни є низькомолекулярними біомолекулами, які забезпечують регуляцію процесів активації, проліферації та диференціювання клітин у ході імуногенезу. Дуже важливим для імунної системи є клас таких цитокінів, як інтерлейкіни — розчинні секреторні низькомолекулярні білки, які забезпечують медіаторні взаємозв'язки в імунній системі та її зв'язок з іншими системами організму. ІЛ-4 — протизапальний цитокін, що стимулює алергічні реакції найбільш поширеного анафілактичного типу. Найактивніше синтезують цитокіни активовані Т-хелпери [5]. За сучасними уявленнями, формування atopії пов'язане з порушенням співвідношення клітинних субпопуляцій і функцій клітин, які регулюють синтез специфічних ІgE, насамперед субпопуляції Т-хелперів — Th-1, Th-2, а також ІЛ-4. ІЛ-4 активує субпопуляцію Th-2, що сприяють проліферації В-лімфоцитів, які, в свою чергу, продукують ІgE [7,15].

ІЛ-4 відіграє значну роль у розвитку алергічного запалення. Ним забезпечується переключення ІgM-несучих попередників В-клітин на ІgE-несучі, стимуляція синтезу ІgE В-лімфоцитами [1,9], посилення проліферації базофілів обох типів, пригнічення продукції ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 та інгібіції цитотоксичної активності Т-лімфоцитів макрофагів, що пригнічує клітинну імунну реакцію. Крім того, він стимулює експресію судинних молекул адгезії-1, які забезпечують міграцію еозинофілів і моноцитів у зону запалення, тобто клітинну інфільтрацію, яка характерна для пізньої фази алергічної реакції [4,5,16]. Отже, в іні-

Таблиця 1

Стан гуморальної ланки імунітету у дітей з алергічною схильністю та atopічним дерматитом

Показник	Діти з АС (n=75)	Діти з АД (n=25)	Здорові діти (n=25)
Вміст IgE, МОмл/мл (N<10)	38,6±15,16*	125,03±61,08*	8,04±0,03
Вміст IgG, мг/мл (N=9,4±3,5)	7,08±0,9*	8,34±0,92*	6,1±0,92
Вміст IgA, мг/мл (N=0,8±0,5)	1,24±0,19**	0,96±0,27*	1,01±0,5

Примітка: * – $p < 0,05$ – різниця достовірна між відповідними показниками у дітей з АС та з АД; ** – $p > 0,05$ – різниця недостовірна між відповідними показниками у дітей з АС та здорових дітей.

Таблиця 2

Характер вигодовування дітей з алергічною схильністю та atopічним дерматитом на першому році життя

Характер вигодовування	Діти з АС (n=75)		Діти з АД (n=25)	
	абс.	%	абс.	%
Природне вигодовування до 12 місяців життя	25	33,3	10	40
Природне вигодовування до 6 місяців життя	15	20	5	20
Природне вигодовування перші 3 місяці життя	5	6,7	3	12*
Штучне вигодовування з народження	23	30,7*	3	12
Змішане вигодовування	7	9,3	4	16

Примітка: * – $p < 0,05$ – різниця достовірна між відповідними показниками у дітей з АС та дітей з АД.

Таблиця 3

Вміст загального IgE у сироватці крові дітей залежно від характеру вигодовування на першому році життя

Характер вигодовування	Діти з АС (n=75)	Діти з АД (n=25)
Грудне вигодовування	29,8 ± 3,07 МО/мл	65,41 ± 13,08 МО/мл*
Штучне вигодовування	56,43 ± 5,93 МО/мл	200,05 ± 8,54 МО/мл*
Змішане вигодовування	45,61 ± 4,85 МО/мл	85,53 ± 9,14 МО/мл*

Примітка: * – $p < 0,05$ – різниця достовірна між показниками у дітей з АС та у дітей з АД.

ціації та підтримці алергічної реакції негайного типу в організмі дітей з алергічною схильністю є Th-2 та IL-4. Даний цитокін можна вважати маркером atopії, і тому визначення його рівня у дітей з алергічною спадковістю є доцільним для виявлення АС.

Мета: вивчити роль IL-4 у патогенезі алергічних реакцій у дітей з донозологічною алергічною схильністю; визначити рівні загального IgE, IgA, IgG у дітей з алергічним захворюванням.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 75 дітей з АС (основна група) та 25 дітей з нозологічним алергічним ураженням шкіри – atopічним дерматитом (АД) – група порівняння. Серед дітей основної групи було 38 хлопчиків та 37 дівчаток віком від 6 місяців до 3 років, у тому числі 41 дитина віком до 12 місяців життя та 34 дитини – від 1 року 1 місяця до 3 років. Діти групи порівняння мали прояви АД і були віком від 1 до 3 років. Контрольну групу склали 25 здорових дітей.

У дітей досліджувався рівень загального IgE, IgG, IgA та IL-4 у сироватці крові.

Результати дослідження та їх обговорення

У дітей з АС (основної групи) та здорових дітей вміст IgA у сироватці крові достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$) і знаходився в межах нормальних величин, однак було виявлено тенденцію ($d < 0,05 < 0,01$) до підвищення його рівня у дітей з АС. У дітей з реалізованим алергічним захворюванням (група порівняння) рівень IgA був достовірно нижчим ($p < 0,05$), ніж у дітей основної групи та здорових дітей, що може свідчити про більш стійкі імунологічні порушення або про його транзиторний дефіцит (табл. 1).

Рівень IgG у дітей основної групи та групи порівняння був достовірно вищим ($p < 0,05$), ніж у дітей групи контролю, що вказує на ймовірне залучення реактивних субкласів IgG в імуноклексні реакції у дітей з АС ще до трансформації її у захворювання.

Загальновідомо, що IgE є маркером atopії, тому вивчення його рівня становить особливий інтерес у дітей на донозологічному етапі спостереження. Ми виявили достовірно підвищення ($p < 0,05$) рівня IgE у сироватці крові дітей з АС і при реалізації її в алергічне захворювання – АД. Проте у дітей з АД (група порівняння) рівень загального IgE був достовірно вищим ($p < 0,05$), ніж у дітей з АС, що може свідчити про більш глибокий дисбаланс в імунній системі у дітей з реалізацією АС в захворювання.

Відомо, що у дітей грудного віку одним з основних чинників маніфестації АС є харчова сенсibiliзація. Виходячи з цього, неадекватне вигодовування на першому році життя, особливо у перші три місяці, є дуже несприятливим для дітей, що мають atopічно обтяжену спадковість. Особливості вигодовування обстежуваних дітей наведені в таблиці 2, з якої видно, що значна кількість спостережуваних дітей обох груп була на ранньому штучному вигодовуванні, особливо діти основної групи – 30,7% ($p < 0,05$), або змішаному вигодовуванні.

Результати аналізу вмісту загального IgE залежно від характеру вигодовування на першому році життя показано в таблиці 3. Встановлено, що у дітей, які знаходились на штучному вигодовуванні на першому році життя, вміст загального IgE у сироватці крові був вірогідно вищим ($p < 0,05$), ніж у дітей, які протягом цього періоду знаходились на грудному вигодовуванні. Також відмічається вірогідне ($p < 0,05$) підвищення рівня загального IgE у дітей з АД порівняно з дітьми основної групи, що може

Таблиця 4

Рівень IL-4 у сироватці крові обстежуваних дітей

Показник, пг/мл	Діти з АС (n=75)	Діти з АД (n=25)	Здорові діти (n=25)
Рівень IL-4 у сироватці крові	32,7 ± 15,5*	36,14 ± 17,45*	22,1 ± 0,08

Примітка: * – $p < 0,005$ – різниця між відповідними показниками у здорових дітей.

Кореляція рівня ІЛ-4 з іншими показниками імунної системи у дітей з алергічною спадковістю

Показник імунної системи	Коефіцієнт кореляції ІЛ-4, r	
	Діти з АС (n=75)	Діти з АД (n=25)
Рівень загального ІgE, МО/мл	0,22	0,52*
Рівень сироваткового ІgA, мг/мл	- 0,15	- 0,19
Рівень ІgG, мг/мл	0,202	0,35*

Примітка: * – $p < 0,05$ – достовірність різниці між відповідними показниками у дітей з АС та АД.

свідчити про глибокий дисбаланс в імунній системі у дітей з реалізованим алергічним захворюванням.

Нами було визначено рівень ІЛ-4 у дітей з АС, з АД та у здорових дітей (нормальний рівень ІЛ-4 у сироватці крові здорової людини, як правило, не перевищує декілька десятків пкг/мл). За результатами дослідження відмічалось достовірне підвищення ($p < 0,005$) рівня ІЛ-4 у сироватці крові дітей обох досліджуваних груп порівняно із здоровими дітьми, однак у дітей з АД (група порівняння) відмічався достовірно ($p < 0,005$) вищий рівень ІЛ-4, ніж у дітей з АС (табл. 4).

Вивчення корелятивних взаємозв'язків ІЛ-4 та ІgE у дітей основної групи та групи порівняння показало (табл. 5), що у дітей з АС спостерігається низька недостовірна кореляція (коефіцієнт кореляції $r = 0,22$) між рівнем ІЛ-4 та загальним рівнем ІgE у сироватці крові, а у дітей з АД рівень ІgE зростає прямо пропорційно показнику ІЛ-4 ($r = 0,52$, кореляція помірна). Ці дані підтверджують те, що ІЛ-4 стимулює синтез ІgE і може бути використаний у якості маркера можливої реалізації АС у захворювання.

При дослідженні корелятивних зв'язків між ІЛ-4 та рівнем сироваткового ІgA виявлено зворотний кореляційний зв'язок у дітей обох груп. При цьому у дітей з АС він становив ($r = -0,15$), а у дітей з АД ($r = -0,19$), кореляція недостовірна, тим самим підтверджується можливий вплив дефіциту сироваткового ІgA на проникнення алергенів через слизову оболонку травного каналу. Як зазначалося вище, у дітей з реалізованим алергічним захворюванням спостерігається більш виразний дефіцит ІgA.

Аналіз корелятивного зв'язку між рівнем ІЛ-4 та вмістом ІgG показав, що рівень ІgG у сироватці крові зростає

прямо пропорційно рівню ІЛ-4. При цьому простежується слабкий кореляційний зв'язок між даними показниками у дітей основної групи ($r = 0,202$), кореляція недостовірна та помірна у дітей в групі порівняння ($r = 0,35$). Це підтверджує думку інших авторів [15] про те, що синтез ІgG починається ще в неонатальному періоді.

Відсутність кореляції та слабкий кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-4 та імунологічними показниками у дітей з АС може свідчити про відсутність системних спрямованих імунних порушень та про псевдоалергію у дітей на донозологічному етапі.

Висновки

1. Найбільш характерним проявом дизімуноглобулінемії у дітей з АС є підвищення рівня загального ІgE та ІgG і зменшення рівня сироваткового ІgA у дітей з реалізованим алергічним захворюванням як свідчення генетично детермінованих особливостей функції імунної системи.

2. У дітей зі спадковою атопією вже на донозологічному етапі спостерігається вірогідне підвищення рівнів ІЛ-4 і загального ІgE.

3. Визначення рівня ІЛ-4, який відіграє важливу роль у патогенезі алергічних реакцій, може застосовуватися у якості маркера маніфестації алергічної схильності в алергічне захворювання.

4. Підвищений рівень загального ІgE у сироватці крові у дітей, які були на грудному вигодовуванні, може бути пов'язаний з медикаментозною сенсibiliзацією матері, з порушенням гіпоалергенної дієти матері під час вагітності та вигодовування дитини грудним молоком.

ЛІТЕРАТУРА

1. Азнабаєва А. Ф. Продукція цитокінів клітинами імунної системи у хворих з різноманітними формами хронічного ринусинуситу / А. Ф. Азнабаєва, Н. А. Ареф'єва, А. Х. Салатова // Вісн. отоларингол. — 2001. — № 2. — С. 8—10.
2. Балаболкин И. И. Современные проблемы детской аллергологии / И. И. Балаболкин // Педиатрия. — 2007. — № 2. — С. 5—7.
3. Беш Л. В. Аналіз діагностики і лікувальних помилок у дитячій алергології / Л. В. Беш // Здоров'є ребенка. — 2007. — № 4. — С. 69—72.
4. Волосовець О. П. Клініко-діагностичне значення інтерлейкінів при алергічному риніті у дітей / О. П. Волосовець, С. В. Врублевська // ПАГ. — 2004. — № 2. — С. 36—39.
5. Долгіна Є. Н. Діагностичні можливості системи цитокінів для практичного використання / Є. Н. Долгіна // Матеріали IV Всерос. сем. по IMMULITE, 20—22 мая 2003 г.
6. Казмирчук В. Е. Клиническая иммунология с аллергологией детского возраста / В. Е. Казмирчук, Г. Н. Дранник, Л. В. Ковальчук. — К., 1999. — 164 с.
7. Кунгуров Н. В. Иммунологические аспекты атопического дерматита / Н. В. Кунгуров // Вестн. дерматол. и венерол. — 2009. — № 3. — С. 14—17.
8. Ласица О. И. Атопический марш у детей перспективы профилактики и прогноза / О. И. Ласица // Кліні. імунол. Алергол. Інфектол. — 2006. — № 1 (01). — С. 42—46.
9. Оцінка імунного статусу слизових оболонок при хронічному ринусинуситі / Хмельницька Н. М., Рязанцев С. В. [та ін.] // Вісн. отоларингол. — 2001. — № 4. — С. 47—502—787.
10. Паттерсон Р. Алергические болезни (диагностика и лечение) / Р. Паттерсон, Л. Грэмэр, П. Гринберг. — М.: Геотар, 2000. — 734 с.
11. Проблемы иммунопатологии у детей с атопическим дерматитом и тактика иммунокорекции / Торопова Н. П., Градинаров А. М., Кузнецов Н. Н. [и др.] // Иммунопатология и иммунореабилитация в дерматовенерологии: тезисы докладов. — Екатеринбург, 2007. — 7 с.
12. Проценко Т. В. Атопический дерматит: рук-во для врачей / Т. В. Проценко. — Донецк: Мединфо, 2008.

13. Пыцкий В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Адрианова, А. В. Артамасова. — М. : Триада — Х, 2009. — 470 с.
14. Суворова К. Н. Атопический дерматит: иммунопатогенез и стратегия терапии / К. Н. Суворова // ПМЖ. — 2008. — № 6. — С. 4—12.
15. Holt P. O. Development of long term tolerance versus sensitization to environmental allergens during the perinatal period / P. O. Holt, C. Masaubas // Curr. Opin. Immunol. — 2007. — Vol. 9. — P. 78.
16. M. van Hage-Hamsten Atopic dermatitis / M. van Hage-Hamsten, M. Wickvart // Eur. J. Allergy Clin. Immunol. — 1998. — Vol. 45. — P. 53.

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИ ОТЯГОЩЕННОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬЮ И ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

А.В. Тяжкая, Л.А. Левадная, С.Е. Денисова, Л.В. Балко

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

Цель: изучить роль ИЛ-4 в патогенезе аллергических реакций у детей с донозологической аллергической предрасположенностью; определить уровни общего IgE, IgA, IgG у детей с аллергическим заболеванием.

Пациенты и методы. Методом ИФА изучались уровни ИЛ-4, IgE, IgA, IgG в сыворотке крови 75 детей раннего возраста с аллергической предрасположенностью (АП), у 25 детей с атопическим дерматитом (АД) и у 25 здоровых детей (группа контроля).

Результаты. У детей обеих групп наблюдалась дисиммуноглобулинемия, которая проявлялась снижением уровня сывороточного IgA и повышением уровней IgE, IgG. У детей с АД, уровень IgA был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у детей с ПС; уровни IgG, IgE у детей обеих групп были достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе контроля. У детей, находящихся на первом году жизни на искусственном вскармливании, содержание общего IgE в сыворотке крови было достоверно выше ($p < 0,05$), чем у детей на грудном вскармливании. Установлено повышение уровня ИЛ-4 и у детей с ПС, и у детей с АД по сравнению со здоровыми детьми, при этом у детей с реализованным аллергическим заболеванием данный показатель был достоверно выше ($p < 0,005$), чем у детей с донозологической аллергической предрасположенностью.

Выводы. У детей с наследственной атопией уже на донозологическом этапе наблюдается достоверное повышение уровней ИЛ-4 и общего IgE. Определение уровня ИЛ-4, который играет важную роль в патогенезе аллергических реакций, можно применять в качестве маркера манифестации аллергической предрасположенности в аллергическое заболевание.

Ключевые слова: аллергическая предрасположенность, дети, иммуноглобулины, иммунитет.

FEATURES OF HUMORAL IMMUNITY IN CHILDREN WITH ALLERGICALY BURDENED DONOZOLOGICAL HEREDITY AND ATOPIC DERMATITIS

A.V. Tyazhkaya, L.A. Levadnaya, S.E. Denisova, L.V. Balko

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

Purpose: To investigate the role of IL -4 in the pathogenesis of allergic reactions in children with a donozological allergical predisposition; determine the levels of total IgE, IgA, IgG in children with an allergic diseases.

Patients and methods. By the method of polarization fluoroimmunoassay were studied the levels of IL -4, IgE, IgA, IgG in the serum of 75 infants with allergic predisposition (AP), 25 children with atopic dermatitis (AD) and 25 healthy children (control group).

Results. In children of the both groups was observed disimmunoglobulinemia expressed by reducing levels of serum IgA and increased level of IgE, IgG. The level of IgA in children with AD was significantly lower ($p < 0.05$) than in children with AP; levels of IgG, IgE in children of the both groups were significantly higher ($p < 0.05$) than in the control group. The content of total IgE in the blood serum of children, who were under artificial feeding from the first year of life was significantly higher ($p < 0.05$) than in breastfed infants. In comparison with healthy children was marked an increased level of IL -4 as in children with AP so in children with AD. At the same time in children with the realized allergic disease this figure was significantly higher ($p < 0.005$) than in children with a donozological allergic predisposition.

Conclusions. In children with inherited atopy on the donozological stage have been already observed a significant increase in the levels of IL -4 and the total IgE. Determination of the level of IL 4, which plays an important role in the pathogenesis of allergic reactions, can be used as a marker of predisposition to allergic manifestations in allergic diseases.

Key words: allergic predisposition, children, immunoglobulins, immunity.

Сведения об авторах:

Тяжкая Александра Васильевна — д.мед.н. проф., зав. каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8-а; тел.: (044) 465-17-88.

Левадная Людмила Александровна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского 8-а; тел.: (044) 465-17-89.

Денисова Светлана Евгеньевна — зав. отд. ДКБ №1 г. Киев, ул. М. Коцюбинского 8-а; тел.: (044) 465-17-34.

Балко Любовь Викторовна — врач-педиатр ДКБ №1 г. Киев, ул. М. Коцюбинского 8-а; тел.: (044) 465-17-34.

Статья поступила в редакцию 18.11.2013 г.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРУЮ НЕЙРОИНФЕКЦИЮ

Луганский государственный медицинский университет, Украина

Цель: усовершенствование реабилитации детей, перенесших острую нейроинфекцию, на основе изучения особенностей нейрогуморального статуса.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 77 детей в возрасте от 3 до 16 лет. Детям основной группы (40 человек) в комплекс реабилитационных мероприятий были включены препараты «Нейрон», «Ноофен», ЛФК, ароматерапия. В группе контроля (37 детей) назначалась общепринятая терапия. Катамнестическое наблюдение за детьми проводилось в течение двух лет.

Результаты. У детей, перенесших острую нейроинфекцию, отмечается повышение уровня мет-энкефалина и бета-эндорфина. На фоне применения предложенного комплекса происходила более быстрая регрессия клинических симптомов и выраженной положительная динамика биохимических показателей по сравнению с контрольной группой.

Выводы. Включение лекарственных препаратов (В-витаминного комплекса «Нейрон», Ноофен), комплекса ЛФК, ароматерапии в состав реабилитационных мероприятий у детей, перенесших острую нейроинфекцию, можно считать перспективным и патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: острая нейроинфекция, дети, лечение, реабилитация.

Введение

Тяжесть течения, частота инвалидизации после перенесенной нейроинфекции обуславливают экономические потери, связанные с лечением больных и их последующей реабилитацией [2–4,6,8,9]. Продолжительное наблюдение за динамикой последствий нейроинфекций имеет не только медицинскую, но и социальную значимость. Изучение патогенетических механизмов и разработка реабилитационных мероприятий позволят предупредить, а также снизить частоту инвалидизации детского населения, что приведет к повышению качества жизни и способностей детей к дальнейшему обучению [1,5,7,10].

Работа выполнялась в соответствии с основным планом НДР Луганского государственного медицинского университета и представляет собой фрагмент темы «Изучение характера адаптационных возможностей детей под

влиянием стрессогенных факторов в экологически неблагоприятном регионе Донбасса и пути коррекции дезадаптационных отклонений» (№ госрегистрации 0104U004308).

Целью работы явилось усовершенствование реабилитации детей, перенесших острую нейроинфекцию, на основе изучения особенностей нейрогуморального статуса.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 77 детей в возрасте от 3 до 16 лет. В рандомизированном исследовании пациенты были распределены на две группы: I (основная) группа — дети, которые в составе реабилитационных мероприятий получали В-витаминный комплекс «Нейрон», ноофен, комплексы ЛФК и ароматерапию (40 детей); II (контрольная) группа детей, которые получали общепринятую терапию без включения вышеперечисленных средств

Таблица 1

Частота и характер последствий менингитов и менингоэнцефалитов у обследованных детей

Характер и степень нарушений	Абс.	%
Легкие нарушения:		
1. Церебрастенический синдром	75	58,6
2. Минимальная дисфункция мозга:	47	36,7
— синдром дефицита внимания	42	32,8
— синдром гиперактивности	38	29,7
— пирамидная недостаточность		
Нарушения средней тяжести:		
1. Задержка психического развития:	58	45,3
— нарушение развития речи		
— нарушение развития школьных привычек (дискалькуляция, дисграфия)	45	35,2
— нарушения развития моторных функций (диспраксия)	38	29,7
2. Компенсированная гидроцефалия	29	22,7
3. Вегетативные дисфункции:		
— астеновегетативный синдром	32	25
— вегетовисцеральный синдром	17	13,3
— неврозоподобный синдром	27	21,1
— синдром гипоталамических дисфункций	6	4,6
4. Органический психосиндром:	82	
Тяжелые нарушения:		
1. Декомпенсированная гидроцефалия	2	1,6
2. Эпилепсия	21	16,4
3. Нейросенсорная тугоухость, глухота	6	4,7
5. Очаговые нарушения ЦНС	9	7

(37 детей). Группы были сопоставимыми по возрасту и тяжести последствий перенесенной нейроинфекции.

Катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими нейроинфекции, проводилось в течение двух лет. Детям, находившимся на диспансерном наблюдении, наряду с общеклиническими и лабораторными тестами, проводилась оценка неврологического статуса, результатов ЭЭГ и РЭГ, ЭхоЭГ, при необходимости МРТ головного мозга, приведенных слуховых потенциалов, КИГ, а также консультации узких специалистов.

В процессе работы придерживались схемы распределения детей в зависимости от тяжести последствий перенесенного заболевания (табл. 1). У всех детей изучался уровень бета-эндорфина и мет-энкефалина радиоиммунным методом. Полученный цифровой материал обрабатывали методами вариационной статистики на персональном компьютере Intel Pentium IV с применением стандартных пакетов прикладных программ Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica. При этом учитывали требования статистической обработки, предъявляемые к клиническим испытаниям лечебных препаратов.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ динамики клинических показателей показал инволюцию основных клинических симптомов с течением времени. Уже через месяц после выписки из стационара у реконвалесцентов резидуальные явления существенно отличались от таких на момент выписки из стационара. Причем частота и выраженность этих проявлений зависела от характера реабилитационных мероприятий. После проведенного лечения у детей обеих групп было больше легких нарушений. Однако динамика их угасания зависела от проведенной терапии. Так, если проявления церебрастенического синдрома через 6 месяцев зарегистрированы у 16 (40,0%) детей основной группы и у 19 (51,4%) детей контрольной, то через 12 месяцев — в 1,5 раза меньше.

Минимальная мозговая дисфункция через полгода диспансерного наблюдения зарегистрирована у 11 (29,7%) детей контрольной группы и 9 (22,5%) детей основной группы. Через год после перенесенной нейроинфекции в результате дифференцированной терапии частота регистрации минимальной мозговой дисфункции сократилась в 1,8 раза. При этом, хотя в структуре мозговой дисфункции в обеих группах преобладал дефицит внимания, дифференцированная терапия у детей основной группы имела более выраженный эффект.

Влияние различной терапии на состояние здоровья детей с развившимися вегетативными дисфункциями показало, что лечение у пациентов основной группы

имело более выраженный эффект. Так, частота вегетативных дисфункций в этой группе сократилась с 27,5% до 5,0%. В то время как у детей контрольной группы осталась практически на том же уровне. Уже через 12 месяцев после перенесенного острого инфекционного процесса у детей основной группы не были зарегистрированы симптомы, характерные для вегето-висцеральной и нейроциркуляторной дисфункций. Вегето-сосудистая дисфункция наблюдалась в три раза реже.

Кроме того, анализ субъективных проявлений у детей после дифференцированной терапии позволил выявить существенные отличия характера жалоб в группах. Под влиянием комплексной терапии улучшилось общее самочувствие у 87,5% детей в основной группе и у 51,4% — в контрольной. Восстановился аппетит у 85% детей в основной группе и у 70,3% — в контрольной. Повысилась работоспособность у 90% детей в основной и 56,8% — в контрольной группе. Головная боль перестала беспокоить 62,5% человек в основной и 18,9% в контрольной группе. Исчезло головокружение у 75% детей основной и у 56,7% контрольной группы. У детей основной группы в 2,25 раза уменьшилось количество жалоб на нарушение сна и засыпания, в 1,6 раза — на повышенную возбудимость, в 1,9–2 раза — на нарушение концентрации внимания и памяти. И наиболее значительным было снижение раздражительности — в 3,6 раза. В то же время среди детей контрольной группы проявления церебрастенического синдрома были более выраженными: на 24,3% возрастало количество жалоб на раздражительность. Почти все дети отмечали повышенное чувство тревоги, страха (91,9%). Все дети этой группы жаловались на нарушение концентрации внимания, повышенную утомляемость, 51,4% — снижение памяти и 43,2% — работоспособности. В 4,3 раза было больше жалоб на головную боль во второй половине дня и после психоэмоциональной нагрузки. У 67,6% реконвалесцентов имели место нарушения сна.

Положительная динамика отмечалась также и со стороны соматической патологии: стали менее выраженными кардиалгии. У 32,5% детей основной группы они исчезли совсем, тогда как в контрольной группе сохранялись. Восстановились функции ЖКТ у 22,5% детей в основной и у 10,8% в контрольной группе.

В динамике диспансерного наблюдения выявлено снижение показателей бета-эндорфина и мет-энкефалина у большинства детей в первые 12 месяцев (табл. 2). Несмотря на то, что в первое полугодие проводимой комплексной терапии у детей основной группы показатели указанных нейропептидов также не достигали нормативных уровней, их содержание было достоверно выше, чем у детей контрольной группы.

Таблица 2

Содержание нейропептидов у детей, перенесших нейроинфекции, под влиянием дифференцированной терапии (M±m)

Срок исследования	Показатель	Бета-эндорфин, пмоль/л	Мет-энкефалин, пг/мл
Через 1 месяц		9,2±0,8*	1268,9±101,3*
		11,87±1,1*▼	1653,7±147,2*▼
Через 6 месяцев		11,4±1,0*	1003,0±97,0*
		14,3±1,2*▼	1767,4±156,8*▼
Через 12 месяцев		13,3±1,5*	1505,3±114,6*
		15,6±1,4	1938,7±170,9▼
Норма		18,3±1,7	2314,7±216,8

Примечание: * — достоверность различий между показателями здоровых детей и детей, перенесших нейроинфекции (p<0,05); ▼ — достоверность различий между показателями детей основной и контрольной групп, числитель — основная группа, знаменатель — контрольная (p<0,05).

Выводы

1. У детей, перенесших острую нейроинфекцию, отмечается повышение уровня мет-енкефалина и бета-эндорфина.
2. Включение В-витаминного комплекса «Нейрон», ноофена, ЛФК, ароматерапии в комплекс реабилитационных мероприятий у детей, перенесших острую нейроинфекцию, обеспечивает более быструю регрессию клинических симптомов.
3. Разработанный комплекс терапии обеспечивает более выраженную положительную динамику биохимических показателей (мет-енкефалина, бета-эндорфина).

4. Полученные данные позволяют считать перспективным и патогенетически обоснованным включение лекарственных препаратов (В-витаминного комплекса «Нейрон», ноофен), комплекса ЛФК, ароматерапии в состав реабилитационных мероприятий у детей, перенесших острую нейроинфекцию.

Перспективы дальнейших исследований состоят в изучении влияния разработанного комплекса реабилитационных мероприятий на другие метаболические изменения у указанной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вострокнутов Н. В. Деадаптация детей и содержание нейропептидов: ключевые проблемы диагностики и реабилитации / Н. В. Вострокнутов // Школьная деадаптация. Эмоциональные и стрессовые расстройства у детей и подростков. — М., 2011. — С. 8—11.
2. Ершова И. Б. Вегетативные дисфункции после перенесенных нейроинфекций у детей (патогенетические механизмы и подходы к реабилитации) / И. Б. Ершова, Т. А. Гончарова // Таврич. медико-биологич. вестн. — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 33—34.
3. Ершова И. Б. Патогенетические особенности нейроинфекций у детей и возможности реабилитации / И. Б. Ершова, Т. А. Гончарова // Внутриклеточные инфекции и состояние здоровья детей в XXI веке: материалы всеукр. научн.—практ. конф. — Донецк, 2005. — С. 25—26.
4. Ершова И. Б. Эффективность препарата нейрон при комплексном лечении вегетососудистой дистонии у детей / И. Б. Ершова // Аптека Галицька. — 2005. — № 5. — С. 3—5.
5. Заваденко Н. Н. Диагностика и лечение неврологических расстройств у детей перенесших нейроинфекции в раннем возрасте / Н. Н. Заваденко, Т. Ю. Успенская, Н. Ю. Суворинова // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2011. — № 1. — С. 57—61.
6. Земское А. М. Реабилитация детей перенесших нейроинфекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / А. М. Земское. — М., 2010.
7. Коржинський Ю. С. Лікування менінгіту у дітей / Ю. С. Коржинський, О. В. Омельченко, Р. Г. Голік // ПАГ. — 2011. — № 4. — С. 55—56.
8. Руденко А. О. Клініко-біохімічні, генетичні та імунологічні особливості вірусних і вірусно-бактеріальних менінго-енцефалітів / А. О. Руденко, Л. В. Муравська // Інфекційні хвороби. — 2010. — № 2. — С. 32—35.
9. Gaddes W. H. Learning disabilities and brain function: A neuropsychological approach / W. H. Gaddes, D. Edgell. — 3d ed. — N.Y.: Springer, 2009. — P. 29—36.
10. Shalev R. Developmental dyscalculia / R. Shalev // New developments in child neurology / M. V. Perat (ed.). — Bologna: Monduzzi Editore, 2011. — P. 635—641.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ГОСТРУ НЕЙРОІНФЕКЦІЮ

І.Б. Ершова, Г.О. Мочалова, Т.Ф. Осипова, Л.М. Осичнюк

Луганський державний медичний університет, Україна

Мета: удосконалення реабілітації дітей, які перенесли гостру нейроінфекцію, на основі вивчення особливостей нейрогуморального статусу.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилися 77 дітей віком від 3 до 16 років. Дітям основної групи (40 осіб) у комплекс реабілітаційних заходів було включено препарати «Нейрон», «Ноофен», ЛФК, ароматерапію. У групі контролю (37 дітей) призначалася загальноприйнята терапія. Катамнестичне спостереження за дітьми проводилося протягом двох років.

Результати. У дітей, що перенесли гостру нейроінфекцію, спостерігається підвищення рівня мет-енкефаліну і бета-ендорфіну. На тлі застосування запропонованого комплексу відбувалася швидша регресія клінічних симптомів та виразна позитивна динаміка біохімічних показників порівняно з контрольною групою.

Висновки. Включення лікарських препаратів (В-вітамінного комплексу «Нейрон», Ноофен), комплексу ЛФК, ароматерапії у склад реабілітаційних заходів у дітей, що перенесли гостру нейроінфекцію, можна вважати перспективним і патогенетично обґрунтованим.

Ключові слова: гостра нейроінфекція, діти, лікування, реабілітація.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF REHABILITATION MEASURES IMPROVEMENT IN CHILDREN AFTER NEUROINFECTIONS

I.B. Ershova, A.A. Mochalova, T.F. Osipova, L.M. Osychnyuk

Lugansk State Medical University, Ukraine

Objective: improvement of rehabilitation of children who underwent acute neuroinfection, based on the study of features of neurohumoral status.

Patients and methods. A total of 77 children in the age from 3 to 16 years were under observation. To the complex rehabilitation measurements for children of the main group (40 people) were included «Neuron», «Hoofen», therapeutic exercises and aromatherapy. In the control group (37 children) was administered conventional therapy. Follow-up study of children was conducted during two years.

Results. In children who underwent acute neuroinfection were marked increases levels of met-enkephalin and beta-endorphin. Against the background of the proposed complex was found a more rapid regression of clinical symptoms and the positive dynamics of biochemical parameters in comparison with the control group.

Conclusions. Inclusion of medical preparations (B-vitamin complex «Neuron», Noofen), therapeutic exercises complex and aromatherapy to the list of rehabilitation measurements for children who underwent acute neuroinfection can be considered as perspective and pathogenetically substantiated.

Key words: acute neuroinfection, children, treatment, rehabilitation.

Сведения об авторах:

Ершова Ирина Борисовна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии с детскими инфекциями Луганского государственного медицинского университета.

Адрес: г. Луганск, ул. Градусова, 4а/145. Тел./Факс. (0642) 41-81-71. E-mail: irina-ershova@mail.ru

Мочалова Анна Александровна — ассистент каф. педиатрии с детскими инфекциями Луганского государственного медицинского университета.

Адрес: г. Луганск, ул. Градусова, 4а/145. Тел./Факс. (0642) 41-81-71.

Осипова Татьяна Фёдоровна — доц. каф. педиатрии с детскими инфекциями Луганского государственного медицинского университета.

Адрес: г. Луганск, ул. Градусова, 4а/145. Тел./Факс. (0642) 41-81-71.

Осичнюк Лилия Михайловна — доц. каф. педиатрии с детскими инфекциями Луганского государственного медицинского университета.

Адрес: г. Луганск, ул. Градусова, 4а/145. Тел./Факс. (0642) 41-81-71.

Статья поступила в редакцию 17.10.2013 г.

В.О. Свистільник

КЛІНІКА ЕПІЛЕПСІЙ ТА ЕПІЛЕПТИЧНИХ ПРИПАДКІВ У ДІТЕЙ (лекція)

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

Резюме. У статті наведено огляд існуючих класифікацій епілептичних припадків, епілепсій та епілептичних синдромів, нові пропозиції Міжнародної протиепілептичної ліги щодо удосконалення існуючих класифікацій.

Ключові слова: епілептичний припадок, епілепсія, епілептичний синдром, епілептична реакція, епілептичний розряд.

Діагностика і терапія епілепсій у дітей є пріоритетною у зв'язку з дебютом у даної категорії пацієнтів залежних від віку форм епілепсій, які потребують своєчасного лікування. Можливості використання класифікації епілепсій та епілептичних припадків у дітей є важливими для дитячих неврологів, епілептологів, педіатрів, сімейних лікарів. Однак питання класифікації епілепсій та епілептичних припадків у дитячому віці остаточно не вирішені.

Метою роботи був огляд існуючих класифікацій епілепсій та епілептичних синдромів, класифікації епілептичних припадків і пропозиції Міжнародної протиепілептичної Ліги (ILAE) щодо їх удосконалення.

Епілептичний припадок — це напад церебрального походження, який клінічно виявляється патологічними феноменами (моторними, сенсорними, вегетативними або психічними), що раптово виникають внаслідок тимчасової дисфункції окремого регіону і/або всього головного мозку [5,6].

Епілепсії — це гетерогенна група захворювань, яка характеризується повторними епілептичними припадками, що виникають спонтанно. Оскільки не існує чіткого картування між етіологією епілепсій та їх клінічною феноменологією, виникла потреба у двох окремих класифікаціях — класифікації епілептичних припадків і класифікації епілепсій [4]. Класифікація епілептичних припадків, яка прийнята ILAE у 1981 р., ґрунтується на клінічній феноменології — на прийнятій концепції двох паттернів епілептичного розряду:

- можливості викликати фокальні (вогнищеві) розряди в гемісферах мозку;
- генералізації епілептичного розряду (виникнення раптових синхронних розрядів у гемісферах мозку білатерально).

За даною класифікацією епілептичні припадки розподіляють на парціальні, або фокальні, генералізовані і некласифіковані. Парціальний припадок розвивається при розповсюдженні розряду з епілептичного вогнища на частину мозку. У свою чергу парціальні припадки розподіляють на:

- прості парціальні, які характеризуються повним збереженням свідомості;
- складні парціальні, яким притаманне звуження свідомості;
- парціальні припадки зі вторинною генералізацією: на початку припадку — повне збереження свідомості, а далі, внаслідок генералізації епілептичного розряду, — втрата свідомості.

При простих парціальних припадках відбувається залучення однієї м'язової групи або послідовне залучення груп м'язів згідно кіркової соматотопічної проекції («джексонівський» марш).

Генералізовані епілептичні припадки — це такі припадки, при яких епілептичний розряд розповсюджується на півкулі головного мозку білатерально, і пацієнт повністю втрачає сві-

домість. Класифікують генералізовані припадки на безсудомні (абсанси) і на генералізовані судомні міоклонічні, тонічні, клонічні, тоніко-клонічні й атонічні припадки. Згідно з класифікацією прості парціальні припадки розподіляють на:

1. Рухові або моторні:

— фокальні — джексоновські, які характеризуються скороченнями мускулатури обличчя (внаслідок ураження нижньої частини прецентральної звивини), скороченнями м'язів руки (внаслідок ураження середньої частини прецентральної звивини), скороченнями м'язів ноги і, зокрема, стопи (при ураженні верхньої частини прецентральної звивини і парацентральної часточки);

— адверсивні, при яких відбувається співдружна адверсія (поворот) голови і очей вбік, протилежний локалізації епілептичного вогнища (епілептичне вогнище — в задніх відділах середньої лобної звивини);

— постуральні, при яких відбувається раптове напруження груп м'язів і зміни пози хворого (нерідко навіть набуття ним химерних поз);

— фонаторні, за яких виникає перманентна або фрагментарна вокалізація або порушення артикуляції мови на фоні збереженої свідомості.

2. Сенсорні (чутливі):

— сомато-сенсорні припадки виникають при ураженні постцентральної звивини (сенсорні джексоновські припадки), при яких пацієнт скаржиться на парестезії відповідно топії ураження даної звивини;

— зорові припадки виникають при локалізації епілептичного вогнища у потиличній частці мозку (у ділянці шпорової борозни): клінічно характеризуються фотопсіями (мерехтінням) у протилежному полі зору;

— нюхові і смакові припадки виникають при локалізації епілептичного вогнища в медіобазальних відділах скроневої частки і в ділянці острівця мозку;

— слухові припадки виникають при локалізації епілептичного вогнища в корі верхньої скроневої звивини.

3. Вегетативні, при яких спостерігаються короткочасні прояви у вигляді гіперемії, блідості, гіпергідрозу шкіри.

4. Припадки з психічними феноменами:

— дисфазичні, які виявляються за типом сенсорних і моторних афазій;

— димнестичні — у вигляді короткочасних порушень пам'яті;

— афективні, при яких раптово виникає стан афекту на фоні збереженої свідомості, епілептичне вогнище при таких припадках розташоване у ділянці гіпокампі і амігдаларного комплексу.

Складні парціальні припадки визначені, як фокально обумовлені, і супроводжуються порушенням свідомості. Їх розподіляють на дві підгрупи:

— припадки, що дебютують як прості парціальні, і поступово відбувається перехід в складний парціальний припадок;

— випадки, які одразу дебютують як у вигляді складних парціальних, тому що відбувається порушення свідомості.

Клінічна характеристика складних парціальних випадків у дітей має певні особливості:

— дебют з аури, яку дитина, внаслідок вікових особливостей, не завжди може чітко охарактеризувати;

— складнощі у визначенні ступеня і самого факту втрати свідомості під час випадку;

— наявність автоматизмів є своєрідним маркером складного парціального випадку.

Існують наступні види автоматизмів у структурі парціальних випадків у дітей:

— ороаліментарні, які виявляються клінічними феноменами у вигляді смоктання, прицмокування, жувальних і ковтальних рухів;

— педалюючі — такі рухи ніг, що нагадують їзду на велосипеді;

— вербальні (мовні) виявляються вокалізацією (криком), вимовою складів, слів, фраз, шипінням тощо;

— мімічні — у вигляді гримас, міміки подиву, розгубленості, фобії;

— амбулаторні — нагадують цілеспрямовані рухи, ходу по колу тощо.

Як простим, так і складним парціальним випадкам властивий феномен вторинної генералізації, при якому епілептичний потенціал, локальний у дебюті, через певний час розповсюджується на півкулі мозку білатерально, тобто генералізується, що клінічно супроводжується втратою свідомості, і випадок завершується як вторинно генералізований.

Генералізовані безсудомні випадки (абсанси) виявляються короткочасною втратою свідомості. Їх класифікують на типові абсанси з характерною генералізованою пік-хвильовою активністю на ЕЕГ з частотою 3 Гц і атипів абсанси, асоційовані з іншими ЕЕГ — паттернами, як менше 2,5 Гц, так і з високоамплітудною ритмічною активністю.

Типові абсанси, в свою чергу, розподіляються на *прості і складні*.

Простий абсанс характеризується короткочасною втратою свідомості і відсутністю будь-яких моторних феноменів; провокуються абсанси гіпервентиляцією та фотостимуляцією.

Складні абсанси характеризуються, крім короткочасної втрати свідомості, певними асоціативними феноменами. Існують такі різновиди складних абсансів:

— з тонічним компонентом (напруження м'язів);

— з міоклонічним компонентом — міоклонії повік (миттєві скорочення окремих м'язових груп) в структурі абсансу;

— з атонічним компонентом — атонія м'язів нижніх кінцівок (раптова втрата м'язового тону), що призводить до раптового підгинання колін і падіння;

— з автоматизмами;

— з вегетативним компонентом.

Атипів абсанси починаються більш повільно, завершуються менш раптово і не індукуються гіпервентиляцією та фотостимуляцією.

Генералізовані судомні випадки розподіляють на:

- міоклонічні — раптові моментальні спонтанні скорочення окремих м'язів або м'язових груп, що супроводжуються симетричними білатеральними поліспайк-хвильовими змінами на ЕЕГ під час випадку;

- окремою вікозалежною формою міоклонічних випадків у дітей є інфантильні спазми, які харак-

теризуються флексорними, екстензорними або флексорно-екстензорними скороченнями м'язів плечового поясу, шиї, тулуба і кінцівок;

- клонічні — ритмічні скорочення, які охоплюють крупні м'язові групи;

- тонічні випадки є варіантом генералізованого тоніко-клонічного випадку, під час тонічної фази якого відбувається напруження м'язів всього тіла: екстензія (розгинання) нижніх і флексія верхніх кінцівок, тонічне напруження може супроводжуватися відведенням очей вгору;

- тоніко-клонічні випадки, які при первинній генералізації характеризуються раптовою втратою свідомості, що може супроводжуватися падінням хворого; перша фаза випадку — тонічного напруження: екстензія ніг, тонічне напруження згиначів верхніх кінцівок, тонічне відведення очей вгору, можуть бути вегетативні прояви: мідріаз, гіпергідроз шкіри, тахікардія; фаза тонічного напруження змінюється ритмічними скороченнями м'язів — настає клонічна фаза;

- атонічні випадки — діагностуються дифузним зниженням м'язового тону, що супроводжує раптову втрату свідомості.

Визначається тип епілептичних випадків на підставі даних анамнезу, а також проведення відео-ЕЕГ-моніторингу, як під час сну, так і під час неспання дитини. Діагностика епілептичних випадків у дітей має ряд вікових особливостей, відмінних від таких у дорослих. Це обумовило розробку провідними епілептологами ІЛАЕ нових пропозицій щодо класифікації епілептичних випадків у дітей, згідно з якими запропонована наступна класифікація епілептичних випадків [6]:

1. Генералізовані випадки розподіляються на:

— тоніко-клонічні;

— клонічні;

— типові абсанси;

— атипів абсанси;

— міоклонічні абсанси;

— тонічні випадки;

— інфантильні спазми;

— міоклонічні випадки;

— міоклонії повік;

— міоклонічні атонічні випадки;

— атонічні випадки;

— рефлекторні випадки при генералізованих епілептичних синдромах.

2. Фокальні випадки:

— сенсорні;

— моторні;

— gelastic випадки, які виникають у дітей 3–4-річного віку, виявляються немотивованим сміхом або плачем дитини і обумовлені ураженням медіобазальних відділів лобної, скроневої частки мозку; під час такого випадку на ЕЕГ фіксується епілептичний розряд;

— геміклонічні;

— вторинно-генералізовані;

— рефлекторні при фокальних епілептичних синдромах.

Відповідно до недавніх пропозицій ІЛАЕ, парціальні епілептичні випадки у дітей не доцільно підрозділяти на прості і складні, достатньо сказати, що даний епілептичний випадок фокальний.

Існує клінічна класифікація епілепсій та епілептичних синдромів [2,3], за якою визначають:

1. Епілептичну реакцію (ЕР) — виникнення генералізованих випадків у відповідь на екзогенний вплив.

У реалізації ЕР велике значення має спадкова або конституційно обумовлена підвищена судомна готовність внаслідок дії різноманітних факторів (інфекції, інтоксикація, гіперінсоляція, гіпертермія); типовим прикладом ЕР є фебрильні судоми.

2. Епілептичний синдром при активному перебігу церебральних процесів передбачає повторні припадки на фоні гострих, підгострих або хронічних уражень головного мозку як основного захворювання, за умови формування епілептогенного вогнища або формування підвищеної судомної готовності. Наприклад, епілептичні припадки при пухлинах головного мозку, судинних мальформаціях, при факоматозах, епіприпадки при інфекційних ураженнях головного мозку (первинно-вірусні енцефаліти, абсцеси мозку, лейкопаненцефаліти) тощо. Провідними діагностичними критеріями даного синдрому є наявність інших церебральних і соматичних симптомів, наявність фокального компоненту у структурі припадку і постприпадковій фазі, прогресування неврологічної симптоматики, відсутність або недостатній ефект протиепілептичних препаратів.

3. Епілептичний синдром резидуально-органічного генезу. Його виникнення обумовлене поєднанням декількох факторів: декомпенсацією резидуально-органічної недостатності мозку, наявністю підвищеної або патологічно підвищеної судомної готовності, недостатністю гальмівних медіаторних систем мозку. Припадки, як правило, мають однотипний спорадичний характер, не спостерігається схильності до їх поліморфізму і прогресивності перебігу. Даний тип епілептичного синдрому спостерігається у дітей з недостатнім розвитком когнітивної сфери або її недостатністю внаслідок резидуального органічного ураження нервової системи, у хворих з ДЦП. Можлива трансформація даного епілептичного синдрому в симптоматичні форми епілепсії.

4. Епілепсії.

Обов'язковою умовою розвитку будь-якої з форм епілепсії є формування епілептичного вогнища або епілептичної системи [1]. Діагноз епілепсії встановлюється на підставі міжнародних стандартів діагностики епілепсії, враховуючи вік її дебюту, характер і частоту припадків, патологічну симптоматику неврологічного статусу, відсутність прогресуючого захворювання головного мозку. На сучасному етапі діагноз епілепсії може бути поставлений хворому і без характерних змін психіки.

До клінічних особливостей припадків, що складають сутність хвороби **епілепсія**, відносять:

- спонтанність виникнення;
- регулярність повторення припадків;
- стереотипність прояву припадків;
- короткочасність;
- приуроченість до певного часу доби;
- поступове наростання поліморфізму припадків;
- ЕЕГ-паттерни, характерні для певної форми епілепсії.

В основу Міжнародної класифікації епілепсій та епілептичних синдромів (ILAE, 1989 р.) покладені наступні принципи [4,5]:

1. Клінічна характеристика припадків, які характеризуються певною локалізацією епілептичного вогнища. За даним принципом епілепсії розподіляються на локалізаційно-обумовлені (парціальні) і генералізовані.

2. Етіологічний принцип, згідно з яким епілепсії розподіляються на ідіопатичні, симптоматичні і криптогенні.

Ідіопатичні епілепсії — це така категорія епілепсій, при яких підтверджена їх генетична обумовленість; неврологічний статус пацієнта — без патологічної сим-

птоматики, нормальний руховий і когнітивний розвиток дитини. Дебют ідіопатичних генералізованих і парціальних форм епілепсій генетично детермінований і відбувається для кожної з них в певному віці. Більшість ідіопатичних форм епілепсій характеризується сприятливим перебігом. Симптоматичні епілепсії передбачають наявність структурних аномалій головного мозку, які індукують розвиток даних форм епілепсій. Наприклад, мезіальний темпоральний склероз при симптоматичній парціальній скроневої епілепсії. Криптогенні (вірогідно симптоматичні) епілепсії — це такі форми, фактори виникнення яких не визначені на підставі сучасних методів візуалізації і діагностики.

3. Епілепсії, що мають ознаки фокальних і генералізованих, до яких відносять припадки новонароджених, синдром Драве, синдром Ландау—Клеффнера, епілепсію з постійними спайк-хвилями під час повільнохвильового сну.

4. Синдроми, які провокуються лихоманкою або виникають внаслідок гострих метаболічних порушень.

Генералізовані і парціальні епілепсії також розподіляються на значне число форм епілепсій та епілептичних синдромів. Епілептичні енцефалопатії раннього дитячого віку, що обумовлені віковою структурною і функціональною незрілістю мозку, належать до генералізованих симптоматичних і криптогенних епілептичних синдромів. Симптоматичні парціальні форми епілепсій розподіляються на лобну, тім'яну, скроневу, потиличну, клініка яких залежить від топіки епілептогенного вогнища. Однак провідні епілептологи ILAE [6,7] говорять про те, що Міжнародна класифікація епілепсій та епілептичних синдромів має і ряд недоліків. Так, у даній класифікації не враховується можливість трансформації (еволюції) епілептичних синдромів, перекриття одного синдрому іншим.

Діагноз епілепсії є клінічним, однак додаткові методи дослідження, зокрема МРТ головного мозку, уточнюють клінічний діагноз. Якщо у пацієнта, який має епілептичні напади, виявлені патологічна симптоматика неврологічного статусу і структурні ураження головного мозку, то вірогідним є діагноз симптоматичної форми епілепсії. Відсутність структурних уражень головного мозку за даними МРТ за наявності у хворого епілептичних нападів не заперечує діагнозу епілепсії. На підставі проведення електроенцефалографії (ЕЕГ) виявляли характерні паттерни (ознаки) для кожної з форм епілепсій, що уточнювало клінічний діагноз, наприклад при синдромі Веста — гіпсаритмію, при генералізованих формах епілепсій — генералізовану білатеральну пік-хвильову активність мозку, при синдромі Отахари — паттерн спалах-пригнічення тощо.

Більшість ідіопатичних форм епілепсій, які відносяться до генералізованих, добре відомі, чітко визначені критерії їх діагностики, як, наприклад, при ювенільній міоклонічній формі епілепсії. Інше необхідно сказати про абсансні форми епілепсій, які потребують досліджень і уточнення для поліпшення їх розподілу. Молекулярна генетика зробила своє відкриття в ідентифікації ряду нових форм епілепсій: виявлені нові моногенні синдроми, такі як аутосомно-домінантна нічна лобна епілепсія.

Провідні експерти ILAE неодноразово висловлювалися щодо необхідності удосконалити існуючу класифікацію епілепсій і у зв'язку з цим пропонують:

1. Розробити і запровадити більш гнучкий підхід в плані розподілу епілепсій на парціальні і генералізовані.

2. Не завжди доцільно протиставляти парціальні форми епілепсій генералізованим.

Таким чином, в епілептології існують наступні класифікації: класифікація епілепсій та епілептичних синдромів і

класифікація епілептичних випадків, прийняті ІЛАЕ. Класифікація епілептичних випадків, прийнята в 1981 р., заснована на прийнятій концепції двох паттернів епілептичного розряду (можливості фокальних розрядів в головному мозку і генералізації епілептичного розряду). Основу Міжнародної класифікації епілепсії та епілептичних синдромів складають клінічна характеристика випадків і

етіологічний принцип. Однак, зважаючи на недосконалість даної класифікації, провідні епілептологи світу рекомендують розподіляти епілепсії за такими ознаками: іктальної (приступної) феноменології, типу випадків, етіології, синдромології, наявності ураження мозку. Новий підхід до класифікації епілепсії ще не отримав повної підтримки епілептологів ІЛАЕ і потребує подальшого визначення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Евтушенко С. К. Клиническая электроэнцефалография у детей / С. К. Евтушенко, А. А. Омеляненко. — Донецк : Донеччина, 2005. — 860 с.
2. Лікування епілепсії та епілептичних синдромів у дітей : метод. реком. / Мартинюк В. Ю., Коноплянко Т. В., Евтушенко С. К. [та ін.]. — К., 2012. — 18 с.
3. Мартинюк В. Ю. Протокол лікування епілепсії, епілептичних синдромів. Протокол лікування епілептичного статусу у дітей / В. Ю. Мартинюк. — К., 2005. — 21 с.
4. Engel J. Epilepsy: A comprehensive textbook / J. Engel, J. R. Timothy A. Pedley. — second edition. — Philadelphia, 2008. — 529 p.
5. Sander J. W. A practical guide to epilepsy. Lecture Notes / J. W. Sander, F. J. Rug-Gunn. — Oxford, 2009. — 505 p.
6. Sander J. W. Lectures notes for the Twelfth Epilepsy Teaching Weekend / J. W. Sander, F. J. Rugg-Gunn, J. E. Smalls. — Oxford, 2009. — 503 p.
7. Lionel Carmant Lennox-Gastaut Syndrome: An Update on Treatment / Lionel Carmant, Sharon Whiting // Canadian Journal of Neurological Sciences. — 2012. — Vol. 39, № 6. — P. 702—712.

КЛИНИКА ЭПИЛЕПСИЙ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИПАДКОВ У ДЕТЕЙ

В.А. Свистильник

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

В статье представлен обзор существующих классификаций эпилептических приступов, эпилепсий и эпилептических синдромов, вопросы диагностики эпилепсий, новые предложения Международной противосудорожной лиги по поводу совершенствования существующих классификаций.

Ключевые слова: эпилептический приступ, эпилепсия, эпилептический синдром, эпилептическая реакция, эпилептический разряд.

CLINICS OF EPILEPSIES AND EPILEPTIC SEIZURES IN CHILDREN

V. Svystilnyk

National medical academy of postgraduate education named after P.L. Shupyk

The article presents a review of existing classifications of epileptic seizures, epilepsies and epileptic syndromes, diagnostics of epilepsies, also new suggestions for the improvement of existing classifications of International League Against Epilepsy.

Key words: epileptic seizures, epilepsy, epileptic syndrome, epileptic reaction, epileptic discharge.

Сведения об авторах:

Свистильник В.О. — Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев

Статья поступила в редакцию 7.10.2013 г.

А.П. Волоха

ВІРУСНІ ЕНЦЕФАЛІТИ У ДІТЕЙ (лекція)

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

Енцефаліт — запалення паренхіми головного мозку, найчастіше викликається вірусами і маніфестує порушенням функцій нервової системи. Енцефаліт виникає внаслідок прямої інвазії збудників в ЦНС або як імуніопосередковане ураження. Енцефаліт — невідкладна клінічна ситуація у педіатричній практиці. Діагностика енцефаліту ґрунтується на клінічних даних та результатах інструментальних методів обстеження. Останнім часом суттєво покращилась етіологічна діагностика енцефалітів, хоча у багатьох випадках етіологія залишається невідомою. Герпетичний енцефаліт — найчастіший серед спорадичних енцефалітів. Емпірична терапія передбачає якомога раніше призначення ацикловіру усім пацієнтам з підозрою на енцефаліт.

Ключові слова: енцефаліт, діти, вірусні інфекції, герпетичний енцефаліт.

Енцефаліт — запалення паренхіми головного мозку, яке проявляється клінічними ознаками порушення функцій центральної нервової системи (порушення свідомості, судоми, вогнищева неврологічна симптоматика). Найчастіша причина енцефалітів у дітей — вірусні інфекції. Енцефаліт у дітей маніфестує як гострий інфекційний енцефаліт при безпосередній інвазії збудника в клітини нервової системи або постінфекційний енцефаліт, зумовлений розвитком демієлінізації внаслідок імуніопосередкованого ураження ЦНС. У клінічній практиці діагноз енцефаліту встановлюється на підставі неврологічної симптоматики та даних інструментальних досліджень головного мозку. При супутньому залученні у запальний процес оболонок головного мозку діагноз розцінюється як менінгоенцефаліт [3,19].

Епідеміологія. Епідеміологія енцефалітів залежить від географічних факторів та кліматичних умов, наявності певних видів тварин — резервуарів інфекції, особливостей харчування та якості питної води. Енцефаліт є рідкісним захворюванням з частотою 3,5–7/100 000 на рік, найчастіше зустрічається у дітей, людей похилого віку та імуніокомпromетованих осіб. Найбільша кількість випадків енцефаліту реєструється у дітей першого року життя — 17/100 000 і знижується з віком [12].

Спорадичні випадки енцефаліту зустрічаються з однаковою частотою в будь-яку пору року. Підвищення рівня захворюваності на енцефаліт у літні та осінні місяці відображає його ентеровірусну або арбовірусну природу. Арбовірусні енцефаліти характеризуються спалахами та епідеміями, межі яких визначаються географічним поширенням комарів — переносників інфекції.

Епідеміологія енцефалітів змінюється внаслідок дії різноманітних чинників. Виникають і поширюються нові збудники захворювання, в останню декаду відмічено поширення інфекції, спричиненої вірусом лихоманки Західного Нілу та вірусом японського енцефаліту, в Азії та Австралії виникли епідемії, викликані невідомими раніше збудниками — вірусами Ніпа (Nipah) та Гендра (Hendra) [17]. Зростає кількість енцефалітів у імуніокомпromетованих осіб. Водночас, з введенням вакцинації, суттєво зменшилась частота енцефалітів, спричинених збудниками керованих інфекцій.

Етіологія. Етіологія енцефаліту, зазвичай, ґрунтується на виділенні збудника з ліквору або інших локусів, на даних серологічної діагностики (найчастіше з використанням парних сироваток).

Частота та прояви енцефаліту залежать від інфекційного збудника та реактивності макроорганізму. Деякі форми енцефаліту виникають як в імуніокомпromетованих, так і в імуніокомпromетованих осіб, інші характерні тільки для імуніокомпromетованих пацієнтів. На сьогодні встановлена генетична природа схильності до окремих форм енцефаліту, наприклад у осіб з герпетичним енцефалітом виявлені аутосомно-рецесивні форми вродженого дефіциту рецептора TLR3 та внутрішньоклітинних сигнальних молекул UNG-93B та TRAF3. Ці дефекти супроводжуються порушенням продукції інтерферону $\alpha/\beta/\gamma$ і зниженням противірусної імунної відповіді [16].

Енцефаліти у імуніокомпromетованих осіб

Частота енцефалітів суттєво зменшилась після введення імунізації проти кору, краснухи, паротиту. Вітряна віспа залишається у багатьох країнах однією з частих при-

Таблиця 1

Етіологія вірусних енцефалітів у дітей

1. Спорадичні енцефаліти:
 - віруси герпетичної групи (віруси простого герпесу 1 і 2 типу, вірус вітряної віспи, цитомегаловірус, віруси герпесу 6 та 7 типу, Епштейн–Барр вірус);
 - ентеровіруси (включаючи поліовірус);
 - параміксовіруси (вірус кору, епідемічного паротиту);
 - інші віруси (аденовірус, вірус грипу, краснухи, парвовірус В19, вірус лімфоцитарного хориоменінгіту);
 - вірус сказу;
 - ВІЛ.
2. Географічно обмежені (ендемичні) енцефаліти — арбовіруси:
 - кліщовий енцефаліт;
 - лихоманка Західного Нілу;
 - японський енцефаліт;
 - геморагічна лихоманка Крим-Конго.
3. Хронічні інфекції ЦНС:
 - підгострий склерозуючий паненцефаліт;
 - прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія;
 - захворювання, викликані пріонами.

чин як гострого інфекційного енцефаліту, так і постінфекційного енцефаліту з найчастішим перебігом у вигляді церебеліту.

Ентеровіруси спричиняють різні форми ураження ЦНС — від легких форм серозного менінгіту до важкого енцефаліту з летальним виходом або тяжкими ускладненнями. Захворювання нервової системи найчастіше викликають окремі серотипи вірусів Коксакі та ЕСНО-вірусів. Поліовіруси втратили своє значення після введення в практику масової імунізації проти поліомієліту [3].

Вірус простого герпесу (HSV) є провідною причиною спорадичних енцефалітів у будь-якому віці (середня частота — 2 випадки на 1 млн населення на рік). У новонароджених герпетичний енцефаліт виникає у 2–3 випадках на 10 000 живонароджених дітей. Вірус вітряної віспи та оперізуючого лишая (VZV) може викликати гострий енцефаліт під час захворювання вітряною вісною або невдовзі після перенесеної інфекції [12].

За даними останніх досліджень, серед усіх вірусних енцефалітів у дітей на першому місці за частотою знаходиться герпетичний енцефаліт (20–40%), друге місце посідає вірус вітряної віспи (10–20%) [3,19]. Дослідження етіології енцефаліту, проведені нещодавно у Великобританії, вказують на переважну частоту цих збудників (HSV — 19%, VZV — 5%) серед інших причин енцефаліту [12]. Провідна роль герпетичних вірусів в етіології енцефаліту підтверджена також дослідженнями у Франції (HSV — 42%, VZV — 5%), у Фінляндії провідною причиною енцефаліту у дітей є вірус VZV [11,19]. Досить поширеним ендемічним збудником енцефаліту в європейських країнах є вірус кліщового енцефаліту, в США — вірус лихоманки Західного Нілу, в країнах Азії — вірус японського енцефаліту [2].

Постінфекційні енцефаліти найчастіше виникають у дітей 5–6-річного віку як ускладнення інфекції (*M. pneumoniae*, вітряна віспа, кір, грип, аденовірусна інфекція) [3, 4].

Енцефаліти у імуноскомпрометованих осіб

Імуноскомпрометовані особи частіше хворіють на енцефаліти, викликані вірусами герпетичної групи. Найбільш вразливі пацієнти з вторинними імунodefіцитами, які характеризуються пригніченням клітинно-опосередкованого імунітету (ВІЛ-інфекція, злоякісні новоутворення, імуносупресивна терапія). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів на тлі тяжкої імуносупресії збільшується ризик енцефалітів, викликаних опортуністичними збудниками: цитомегаловірусом, вірусом вітряної віспи, токсоплазмами. На тлі тяжкої імуносупресії маніфестує прогресуюча мультифокальна енцефалопатія, викликана JC поліомавірусом. ВІЛ безпосередньо спричиняє розвиток прогресуючої дегенеративної енцефалопатії у дітей на пізній стадії захворювання. У дітей старшого віку та дорослих це проявляється ВІЛ-деменцією з втратою нейронів та атрофією головного мозку. У 5–10% дітей, інфікованих ВІЛ перинатально, на першому році життя виникає енцефалопатія з руховими розладами, затримкою психомоторного розвитку, мікроцефалією [12,19].

Вроджені інфекції (цитомегаловірусна та герпетична інфекція, токсоплазмоз, краснуха, сифіліс) можуть супроводжуватись інвазією ЦНС з пошкодженням структури мозку і неврологічною симптоматикою при народженні. Енцефаліт у новонароджених нерідко є частиною системного поліорганного захворювання, яке складно відрізнити від метаболічних порушень [3].

Патогенез. Інфекційні енцефаліти — результат безпосередньої інвазії мікроорганізмами клітин головного та спинного мозку. Збудник найчастіше проникає в ЦНС гематогенним шляхом і спричиняє розвиток дифузного

енцефаліту (вірус простого герпесу, кору, грипу) [2]. Вірус простого герпесу може проникати також через п. olfactorius або ретроградно з тригемінальних гангліїв і викликати ураження лобних та скроневих долей головного мозку. У 70% всіх випадків герпетичного енцефаліту виявляються специфічні антитіла, що свідчить про реактивацію вірусу простого герпесу як найбільш характерний механізм ураження ЦНС. У дітей герпетичний енцефаліт виникає переважно при первинній інфекції [1,3].

Вірус-індукований цитоліз призводить до вогнищевої або генералізованої загибелі нейронів. Характерне також периваскулярне запалення, запалення паренхіми сірої речовини мозку, базальних гангліїв, стовбура мозку з нейронофагією і формуванням гліальних вузлів. Деякі віруси (вірус простого герпесу, цитомегаловірус, аденовірус, вірус сказу) продукують характерні вclusions в інфікованих клітинах мозку. Запалення може прогресувати з розвитком тяжкого вогнищевого васкуліту з геморагіями та некрозами. Збудники можуть безпосередньо ушкоджувати ендотелій артерій, артеріол, капілярів (віруси, рикетсії, трепонеми). Васкуліт є основним патогенним процесом енцефаліту, викликаного вірусом вітряної віспи. Вірус епідемічного паротиту спричиняє як гострий інфекційний енцефаліт, так й імуні-опосередкований енцефаліт. Для пацієнтів з імунodefіцитом характерний хронічний перебіг нейроінфекції з розвитком атрофії головного мозку, втрати нейронів, демієлінізації [19].

Постінфекційні енцефаліти (наприклад, гострий розсіяний енцефаломієліт) визначаються розвитком демієлінізації при збереженні нейронів. Демієлінізація викликана аутоімунною реакцією за рахунок дії специфічних Т-лімфоцитів на білок мієлінової оболонки. Причиною може бути порушення регуляції імунної відповіді, зумовлене дією окремих збудників, наприклад, вірусу кору. Вірус кору може спричинити гострий геморагічний лейкоенцефаліт [3].

Нещодавно описані декілька варіантів енцефалітів аутоімунного генезу, які викликані аутоантитілами до синаптичних протеїнів: антитілами до рецептора N-метил-D-аспартату (NMDAR) та антитілами до воріт кальцієвих каналів (VGKC). Анти-NMDAR енцефаліти можуть бути асоційовані із злоякісними новоутвореннями, зокрема з тератомою яєчників [9].

Клінічні прояви. Клінічні симптоми і тяжкість енцефаліту залежать від віку пацієнта та стану реактивності організму, інфекційного збудника, характеру та локалізації ураження ЦНС.

Початок енцефаліту, зазвичай, гострий, якому передують гостре захворювання з лихоманкою. В окремих випадках можливий підгострий розвиток енцефаліту з порушенням поведінки, втратою пам'яті, емоційними розладами, порушенням мови. У дітей старшого віку початковими симптомами є головний біль, нездужання, нудота, блювота, у малюків спостерігається сонливість і роздратованість. Для пацієнтів з енцефалітом характерне порушення свідомості — від сопорозного стану до коми, вогнищева неврологічна симптоматика, судоми. Найчастішими вогнищевими симптомами є афазія, атаксія, парези, паралічі, міоклонії, ураження черепно-мозкових нервів. Вогнищеві або генералізовані судоми виникають у багатьох хворих на енцефаліт. Залучення в процес ланки гіпоталамус-гіпофіз призводить до порушення регуляції температури, нецукрового діабету, синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону [2,3,8].

У частини дітей з енцефалітом спостерігається клінічна картина ураження стовбура головного мозку, або ромбоен-

цефаліт, у вигляді порушення черепно-мозкових нервів XII групи. Подібні клінічні прояви характерні для меніоенцефаліту, викликаного ентеровірусами [19]. У рідкісних випадках можливі рухові розлади у вигляді хорей та інших міоклоній, спричинені арбовірусами — вірусом японського енцефаліту та лихоманки Західного Нілу. Рухові та психічні розлади, ураження лімбічної системи (порушення пам'яті, сну) належать до ознак нещодавно описаного варіанту енцефаліту у дітей, зумовленого дією антитіл до рецептора NMDA (N-methyl-D-aspartate — N-метил-D-аспартату, або воріт каналів калію) [9].

Нерідко на початку захворювання визначаються прояви менінгізму, що ускладнює диференціальну діагностику з гострим бактеріальним менінгітом, який також може розпочинатись з лихоманки, головного болю, порушення свідомості та судом. Пацієнтам з імунodefіцитом більш притаманний підгострий початок і перебіг енцефаліту.

Постінфекційний енцефаліт характеризується раптовим або поступовим початком через тиждень і більше після перенесеного ГРЗ або екзантеми, у клініці домінують судоми, лихоманка відсутня. Деякі збудники можуть бути причиною розвитку одночасно інфекційного і постінфекційного енцефаліту (кір, епідемічний паротит, вітряна віспа) [16].

Обстеження і діагностика. Важливим є збір даних анамнезу у родичів пацієнта, хворого на енцефаліт. Серед даних анамнезу важлива інформація щодо перенесених захворювань, контактів з іншими хворими, контактів з тваринами, укусів комах, нещодавніх подорожей, прийому медикаментів, даних за наявність імунodefіциту та вакцинальний статус пацієнта [12].

Об'єктивне обстеження передбачає виявлення ознак порушення внутрішньочерепного тиску, оцінку свідомості за шкалою Глазго (<9 балів — госпіталізація у відділення інтенсивної терапії), вогнищевої неврологічної симптоматики, обстеження очного дна, виявлення висипки, слідів укусів, травм, жовтяниці, наявність специфічного запаху.

Лабораторне обстеження включає як рутинні загальноклінічні методи обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження сироватки крові, кислотно-основний стан, бактеріологічне дослідження крові), так і методи, спрямовані на встановлення етіології захворювання (серологічне дослідження, молекулярна діагностика).

При вірусних енцефалітах часто виявляють лімфоцитоз. Інші лабораторні ознаки включають гіпонатріємію (як ознаку дегідратації або неадекватної секреції антидіуретичного гормону), підвищення рівня трансаміназ (енцефаліти EBV- та CMV-етіології, мітохондріальні захворювання, отруєння токсичними речовинами), підвищення рівня амілази (епідемічний паротит), порушення коагуляції, гіпоглікемію. Метаболічний ацидоз у поєднанні з порушенням свідомості може бути ознакою метаболічних захворювань, для диференціальної діагностики з ними важливі дані про рівень у крові лактату, аміаку та амінокислот.

Бактеріологічне дослідження крові може виявити бактерії або гриби. Інформативним в ідентифікації збудників може бути дослідження назофарингеальних мазків методом ПЛР на виявлення респіраторних вірусів, ентеровірусів, *M. pneumoniae*. Дослідження стільця допомагає визначити ентеровіруси.

У діагностиці енцефалітів інформативне *серологічне дослідження* на специфічні антитіла класу IgM та зростання титру специфічних IgG в парних сироватках. Серологічне обстеження допомагає у встановленні етіології енцефа-

літів, викликаних герпес-вірусними інфекціями, респіраторними вірусами (грип, парагрип, аденовіруси, респіраторно-синцитіальний вірус), арбовірусами, ентеровірусами.

Визначення специфічних антитіл у лікворі до вірусу HSV інформативне тільки ретроспективно у пацієнтів з герпетичним енцефалітом, які хворіють понад тиждень і мають негативну ПЛР ліквору на HSV.

Люмбальна пункція та дослідження ліквору надзвичайно важливі в діагностиці інфекцій ЦНС. При вірусних енцефалітах переважно виявляється помірний лімфоцитарний цитоз в межах 10–200/мм³ та підвищення рівня білка 0,6–6 г/л, у частини пацієнтів показники ліквору зберігаються в межах норми. Енцефаліти ентеровірусної етіології, лихоманка Західного Нілу характеризуються переважанням нейтрофільного цитозу на початку захворювання. Понад 20% пацієнтів з енцефалітом різної етіології мають в лікворі суттєву кількість еритроцитів (>500/мкл) як прояв геморагічного енцефаліту. У 10% дітей з енцефалітом показники ліквору зберігаються в межах норми [3,19].

З метою диференціальної діагностики інфекцій ЦНС проводиться мікроскопія мазка ліквору, бактеріологічне дослідження та посів на *M. tuberculosis* і гриби.

Визначення етіології енцефаліту передбачає дослідження ліквору методом ПЛР для виявлення ДНК вірусу простого герпесу, вірусу вітряної віспи, цитомегаловірусу, за можливості — інших збудників (аденовіруси, ентеровіруси), у імуноскомпрометованих осіб — ДНК токсоплазм, цитомегаловірусу, вірусу герпесу 6-го типу. Чутливість та специфічність методу ПЛР щодо визначення ДНК HSV у лікворі при герпетичному енцефаліті досить високі і становлять, відповідно, 94% і 98%. Однак негативний результат ПЛР на ДНК HSV можливий у перші 2–3 дні захворювання та після 10–14 дня хвороби. Чутливість та специфічність ПЛР ліквору стосовно інших вірусних збудників енцефаліту вивчена недостатньо. Є дані про високу інформативність цього методу в діагностиці ентеровірусних енцефалітів з чутливістю та специфічністю >95% [3,6].

При підозрі на вітряковий енцефаліт проводиться дослідження ліквору методом ПЛР на ДНК VZV та специфічні антитіла класу IgM. Специфічність ПЛР ліквору на ДНК EBV у діагностиці енцефаліту невідома. Позитивний результат EBV ПЛР може асоціюватись з реактивацією латентного EBV в лімфоцитах, що проникають в ліквор, яка не має причинного значення в розвитку нейроінфекції. Більш важливе у верифікації діагнозу EBV-енцефаліту визначення специфічних анти-EBV VCA IgM у лікворі. У діагностиці гострої EBV-інфекції допомагає виявлення специфічного серологічного профілю (наявність IgM VCA EBV та антитіл до EA, відсутність антитіл до EBNA) [12,16].

Чутливість ПЛР ліквору в діагностиці енцефаліту, викликаного вірусом лихоманки Західного Нілу, становить близько 70%. Більш інформативним у діагностиці цього енцефаліту вважають визначення у лікворі інтрацельюлярної продукції специфічних антитіл IgM [18,19].

Метод вибору серед **інструментальних методів діагностики** енцефаліту — магнітно-резонансна томографія (МРТ), яка дозволяє виявити вогнищеві ураження ЦНС, а повторне обстеження вказує на динаміку запальних змін. Для герпетичного енцефаліту характерні некротичні вогнища в лобно-скроневих долях головного мозку, які визначаються у 80% хворих. У хворих на постінфекційний енцефаліт (гострий розсіяний енцефаломієліт) виявляють вогнища демієлінізації у білій речовині головного мозку. Інструментальні методи обстеження є ключо-

Диференціальна діагностика енцефаліту та енцефалопатії

Клінічний прояв	Енцефаліт	Енцефалопатія
Лихоманка	Не характерна	Характерна
Головний біль	Не характерний	Характерний
Порушення свідомості	Прогресуюче погіршення	Варіабельні зміни
Вогнищеві симптоми	Не характерні	Характерні
Судоми	Генералізовані	Генералізовані або вогнищеві
Дані обстеження		
Кров	Без змін	Можливий лейкоцитоз
Ліквор	Плеоцитоз не характерний	Плеоцитоз
МРТ	Часто в нормі	Вогнищеві аномалії

вими у діагностиці інших захворювань ЦНС: пухлин, абсцесів, судинної патології.

Диференціальна діагностика енцефалітів проводиться з іншими нейроінфекціями, а також з енцефалопатіями, при яких відсутні запальні зміни головного мозку (табл. 2). Енцефалопатії характеризуються порушенням свідомості, виникають при вроджених метаболічних захворюваннях (органічна ацидемія I типу, синдром MELAS, оптична нейропатія Лебера, адренолейкодистрофія, дефекти циклу сечовини та інші). Токсична енцефалопатія властива синдрому Рея, гострим отруєнням токсичними речовинами, у тому числі медикаментами. Подібна до енцефаліту клінічна картина спостерігається при васкулітах ЦНС (системний червоний вовчак, вузликовий периаартеріт) [12].

Лікування. Раннє призначення адекватного лікування дозволяє суттєво зменшити смертність та кількість віддалених наслідків енцефаліту. Лікування включає загальні (патогенетичні) методи лікування та етіотропну терапію окремих форм енцефалітів. У більшості випадків діти потребують проведення інтенсивного лікування, нерідко госпіталізуються у відділення реанімації та інтенсивної терапії. У періоді реконвалесценції часто необхідні реабілітаційні заходи.

Основою лікування усіх видів енцефаліту є лікування набряку головного мозку (манітол, кортикостероїди). За наявності судом проводиться протисудомна терапія, за показаннями – лікування синдрому внутрішньосудинного згортання, супутніх кардіо-респіраторних порушень.

Емпірична терапія передбачає призначення ацикловіру у всіх пацієнтів з клінічними ознаками, підозрілими щодо енцефаліту, якомога раніше. Якщо ПЛР на ДНК вірусу простого герпесу негативна після 3-го дня від початку неврологічної симптоматики і клінічні ознаки мало характерні для герпетичного енцефаліту, ацикловір можна відмінити. Якщо результат ПЛР на ДНК вірусу простого герпесу негативний, але утримуються характерні клінічні ознаки (прогресуюче порушення свідомості, вогнищеві судоми, вогнищева неврологічна симптоматика за відсутності інших очевидних причин енцефаліту), терапія ацикловіром продовжується не менше 10 днів. При підтвердженні діагнозу герпетичного енцефаліту (позитивна ПЛР ліквору на ДНК вірусу простого герпесу та/або характерні вогнищеві зміни в лобно-скроневих долях мозку на МРТ) парентеральна терапія ацикловіром продовжується до 14–21 дня в імунокомпетентних пацієнтів і 21 дня у імунокомпрометованих хворих. Ацикловір призначається внутрішньовенно у дозі 20 мг/кг 3 рази на добу при HSV енцефаліті у новонароджених та 10 мг/кг 3 рази на добу у дітей після періоду новонародженості [1,15].

При виявленні інших збудників герпетичної групи проводиться відповідна етіотропна терапія (ацикловір при енцефаліті, викликаному вірусом вітряної віспи або віру-

сом Епштейн–Барр, ганцикловір при енцефаліті цитомегаловірусної та HHV-6 етіології). При енцефаліті, викликаному VZV або EBV, ацикловір рекомендується в дозі 10 мг/кг 3 рази на добу протягом 10–14 днів. При енцефаліті, викликаному цитомегаловірусом, проводиться лікування ганцикловіром у дозі 5 мг/кг 2 рази на добу як монотерапія або в комбінації з фоскарнетом. Лікування продовжується до нормалізації показників ліквору та зниження кількості копій ДНК CMV в лікворі (за можливості проведення кількісної ПЛР). Фоскарнет призначається в дозі 60 мг/кг 3 рази на добу не менше 14–21 дня [12,14]. При енцефаліті, викликаному вірусами грипу А або В, проводиться лікування озелтамівіром впродовж 5 днів [5,16].

Емпірична терапія при нейроінфекціях передбачає призначення цефалоспоринів III покоління до виключення діагнозу бактеріального менінгіту [16].

Застосування кортикостероїдів у лікуванні енцефаліту у дітей та їх роль у терапії підвищеного внутрішньочерепного тиску залишаються суперечливим питаннями. Кортикостероїди можуть бути рекомендовані при постінфекційних енцефалітах, зокрема VZV енцефаліті, в дозі 2 мг/кг на добу в розрахунок на преднізолон протягом 3–5 днів [12]. Кортикостероїди є терапією вибору в лікуванні гострого розсіяного енцефаломієліту. Згідно з рекомендаціями європейської та американської асоціацій неврологів, препаратом вибору для лікування гострого розсіяного енцефаломієліту є метилпреднізолон в дозі 20 мг/кг/добу впродовж трьох днів. Як альтернативний метод лікування застосовується внутрішньовенний імуноглобулін в імуносупресивній дозі (1–2 г/кг).

Прогноз при енцефаліті залежить від вчасного початку лікування. Летальність залишається в межах 3–4% при енцефалітах у дітей, у 7–10% випадків спостерігаються тяжкі віддалені наслідки. Загалом покращання стану при енцефаліті відбувається протягом декількох тижнів, вогнищеві ураження зникають за декілька місяців. Після перенесеного герпетичного енцефаліту можливі рецидиви у 5–10% випадків, які виникають протягом трьох місяців [3]. Розвиток віддалених наслідків залежить від віку пацієнта, етіології енцефаліту, тяжкості перебігу захворювання. Наслідки перенесеного енцефаліту включають затримку психомоторного розвитку, епісиндром, афазію, сліпоту, рухові розлади (парези, паралічі, атаксію). Описані порушення поведінки, естрапірамідний синдром (паркінсонізм), сомнолентно-офтальмоплегічний синдром з слабкістю (енцефаліт Економо) після вірусних енцефалітів у дітей [10].

Профілактика. На сьогодні доступна специфічна профілактика багатьох інфекцій – потенційних причин енцефаліту, таких як кір, краснуха, епідемічний паротит, вітряна віспа, сказ, кліщовий енцефаліт, японський енцефаліт, грип.

Ключовий енцефаліт

Збудник інфекції – флавівірус, містить РНК. Відомі західний (європейський) та східний (далекосхідний) під-

типи вірусу кліщового енцефаліту. Трансмісія відбувається через укуси кліщів або через напастеризоване молоко від хворих тварин. Захворюваність на кліщовий енцефаліт становить у Західній Європі 8–30/100 000, в країнах СНД — 5–46/100 000 населення. В Україні кліщовий енцефаліт поширений у західному регіоні.

Інкубаційний період інфекції — 2–28 днів, після чого розвивається перша стадія захворювання протягом 2–4 днів (вірусемія) у вигляді грипоподібного стану (лихоманка, головний біль, біль у спині, м'язах, катаральні симптоми, гастроінтестинальні симптоми). У третини хворих після «світлого проміжку» до 8 днів виникають різні форми нейроінфекції: менінгіт, менінгоенцефаліт, менінгоенцефаломієліт. Віддалені наслідки кліщового енцефаліту для дітей не характерні, у дорослих інколи виникають довготривалі або постійні нервово-психічні розлади (важкий головний біль, депресія, порушення концентрації, порушення периферичної нервової системи, порушення слуху, резидуальні паралічі, атрофія м'язів).

Ефективні методи лікування кліщового енцефаліту на сьогодні відсутні, немає також ефективних засобів післяконтактної профілактики захворювання. Післяконтактна профілактика імуноглобуліном **не рекомендується** після видалення кліща, оскільки немає імуноглобуліну, ефективного в захисті від кліщового енцефаліту. Немає даних щодо ефективності вакцинації після укусу кліща, однак відсутні дані про можливі несприятливі події після такої імунізації. Для специфічної профілактики рекомендоване профілактичне щеплення [2,3]. В Україні на даний час зареєстрована вакцина проти кліщового енцефаліту виробництва Російської Федерації, яка вводиться за схемою: 2 дози з інтервалом 1–7 місяців (оптимально 5–7 місяців), ревакцинація через 1 рік.

Хронічні енцефаліти у дітей

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) — прогресуюча захворювання ЦНС з множинними вогнищами демієлінізації та ураженням нейроглії. Астроцити та олігодендроцити збільшені в розмірах, мають порушену структуру і містять специфічні вclusions поліомавірусу JC. Клінічна картина характеризується порушенням зору (45%), типово геміанопією, розумовими розладами (деменція, сплутана свідомість, зміни особистості), розвитком парезів, атаксії. У 20% хворих виникають судоми.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія належить до **опортуністичних інфекцій**, характерна для імуноскомпрометованих хворих з ураженням клітинної ланки імунної системи. Понад 80% випадків ПМЛ описані у ВІЛ-інфікованих хворих в стадію тяжкої імуносупресії, злоякісними новоутвореннями (13%), реципієнтів трансплантатів (5%) та хворих на аутоімунну патологію (2%) [3].

Основний діагностичний метод ПМЛ — МРТ головного мозку, яка виявляє множинні асиметричні вогнища білої речовини головного мозку, без супутнього набряку

та обводів. Ліквор здебільшого в межах норми, інколи з незначним підвищенням білка та лімфоцитів (до 25 клітин/мкл). Верифікація діагнозу можлива за допомогою ПЛР ліквору на ДНК JCV.

Специфічне лікування ПМЛ на сьогодні відсутнє. У частини ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігалось покращення при призначенні антиретровірусної терапії, виживання до 50%, однак понад 80% вилікуваних хворих мали тяжкі віддалені неврологічні наслідки.

Підгострий склерозуючий паненцефаліт (ПСПЕ) — хронічна прогресуюча дегенеративна хвороба ЦНС, яка асоціюється з хронічним ураженням тканини головного мозку вірусом кору [3,7]. Патогенез ураження нервової системи остаточно не вивчено. Вважають, що вірус кору зі зміненими властивостями персистує в ЦНС, призводить до ураження нейронів і нейроглії, хронічного запалення білої і сірої речовини головного мозку. Частота становить 1:100 000 — 1:500 000 випадків кору. Частота захворювання у світі суттєво знизилась після введення вакцинації проти кору. Більшість випадків ПСПЕ виникає після захворювання на кір у віці до двох років життя з латентним інтервалом до 6–8 років і поступовим прогресуючим ураженням ЦНС. У 85% пацієнтів діагноз встановлюють у віці 5–15 років. Початкові прояви — когнітивні порушення під час навчання, емоційні розлади, зміни особистості. Лихоманка і головний біль не характерні. Хвороба прогресує з розвитком інтелектуальної недостатності, вогнищевих або генералізованих судом, міоклоній, атаксії, порушення зору. Для пізньої стадії ПСПЕ характерна спастична параплегія з гіперактивністю сухожильних рефлексів.

На початковій стадії ПСПЕ зміни на МРТ головного мозку відсутні, пізніше виявляються вогнища у білій речовині головного мозку. Електроенцефалографія спочатку вказує на характерні зміни у вигляді періодичних сплесків високих гострих хвиль кожні 3–8 секунд. У лікворі кількість клітин в межах норми, може бути незначне підвищення концентрації білка із суттєвим збільшенням рівня гамаглобулінів (20% від загальної кількості білка ліквору). Рівень антитіл до вірусу кору в лікворі підвищений, вірусний геном може бути визначений за допомогою молекулярної діагностики (ПЛР-ампліфікація, гібридизація in situ). Ефективні методи лікування ПСПЕ відсутні. Прогноз несприятливий, розвиток захворювання — від декількох тижнів до декількох років з можливими періодами ремісії з фатальним виходом.

Підгострий краснухий паненцефаліт — рідкісна патологія, зустрічається у хлопчиків із синдромом вродженої краснухи, поодинокі випадки описані у дітей після перенесеної краснухи. Після латентного періоду 8–19 років розвивається прогресуюче неврологічне захворювання, за клінічними ознаками та перебігом подібне до ПСПЕ, спричиненого вірусом кору. Ефективні методи лікування відсутні.

ЛІТЕРАТУРА

1. A 12-Year prospective study of childhood Herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? / Elbers J. M., Bitnun A., Richardson S. E. [et al.] // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 119. — P. 399–407.
2. Beckham J. D. Encephalitis / J. D. Beckham, K. L. Tyler // *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases*. — 4th ed. — Churchill Livingstone, 2010. — P. 1243–1263.
3. Cherry J. D. Encephalitis and meningoencephalitis / J. D. Cherry, W. D. Shields, D. E. Bronstein // *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. — 6th ed / Feigin R. D., Cherry J. D., Demmler-Harrison G. J., Kaplan S. L. (Eds). — Saunders, Philadelphia, 2009. — P. 504–518.
4. Christie L. J. Pediatric encephalitis: what is the role of *Mycoplasma pneumoniae*? / L. J. Christie, S. Honarmand, F. Deborah // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 120. — P. 305–313.
5. Consensus guidelines on evaluation and management of suspected acute viral encephalitis in children in India / Sharma S., Mishra D., Aneja S. [et al.] // *Indian Pediatrics*. — 2012. — Vol. 49. — P. 897–910.

6. De Biasi R. L. Molecular methods for diagnosis of viral encephalitis / R. L. De Biasi, K. L. Tyler // *Clinical Microbiology Review*. — 2004. — Vol. 17 (4). — P. 903—925.
7. Gutierrez J. Subacute sclerosing panencephalitis: an update / J. Gutierrez, R. S. Issacson, B. S. Koppel // *Developmental Medicine & Child Neurology*. — 2010. — Vol. 52 (10). — P. 901—907.
8. Hardarson H. S. Acute viral encephalitis in children and adolescents: Clinical manifestations and diagnosis / H. S. Hardarson [Electronic resource]. — URL : <http://www.uptodate.com>. — Title from screen.
9. Ictal asystole and anti-N-methyl-d-aspartate receptor antibody encephalitis / Millichap J. J., Goldstein J. L., Linda C. [et al.] // *Pediatrics*. — 2011. — Vol. 127. — P. 781—786.
10. Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood / Fowler A., Stodberg T., Eriksson M., Wickstrom R. // *Pediatrics*. — 2010. — Vol. 126. — P. 828—835.
11. Mailles A. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study / A. Mailles, J-P. Stahl // *Clinical Infectious Diseases*. — 2009. — Vol. 49. — P. 1838—1847.
12. Manual of childhood infections. The Blue Book. — 3d ed. / M. Sharland (Eds.). — Oxford University Press, 2011.
13. Roos K. L. Meningitis and encephalitis / K. L. Roos, J. E. Greenlee // *Continuum Lifelong Learning Neurol*. — 2011. — Vol. 17 (5). — P. 1010—1023.
14. The Management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America / Tunkel A. R., Glaser C. A., Bloch K. C. [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2008. — Vol. 47. — P. 303—327.
15. The management of infants and children treated with aciclovir for suspected viral encephalitis / Kneen R., Jakka S., Mithyantha R. [et al.] [Electronic resource] // *Arch. Dis. Child*. — 2009. — URL : <http://www.adc.bmj.com>. — Title from screen.
16. Thompson C. Encephalitis in children / C. Thompson, R. Kneen, A. Riordan // *Arch. Dis. Child*. — 2012. — Vol. 97 (2). — P. 150—161.
17. Tyler K. L. Emerging viral infections of the central nervous system. Part 1 / K. L. Tyler // *Arch Neurol*. — 2009. — Vol. 66 (8). — P. 939—948.
18. West Nile virus disease in children, United States, 1999—2007 / Lindsey N. P., Hayes E. B., Staples J. E., Fischer M. // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 123. — P. 1084—1089.
19. Willoughby R. E. Encephalitis, Meningoencephalitis, Acute Disseminated Encephalomyelitis, and Acute Necrotizing Encephalopathy / R. E. Willoughby, Jr. Long S. S. // *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* / S. S. Long, L. K. Pickering, C. G. Prober. — Churchill Livingstone, 2009. — P. 310—318.

ВИРУСНЫЕ ЭНЦЕФАЛИТЫ У ДЕТЕЙ (лекция)

А.П. Волоха

Национальная медицинская академия последиplomного обучения имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Энцефалит — воспаление паренхимы головного мозга, чаще имеет вирусную природу и манифестирует нарушением функций нервной системы. Энцефалит возникает в результате непосредственной инвазии вируса в ЦНС или как иммуноопосредованное поражение. Энцефалит — неотложная клиническая ситуация в педиатрической практике. Диагностика энцефалита основывается на клинических данных и результатах инструментальных обследований. В последние годы существенно улучшилась этиологическая диагностика энцефалитов, хотя во многих случаях природа энцефалита остается не уточненной. Герпетический энцефалит — наиболее частый среди sporadических энцефалитов. Эмпирическая терапия при подозрении на энцефалит предполагает раннее назначение ацикловира.

Ключевые слова: энцефалит, дети, вирусные инфекции, герпетический энцефалит.

VIRAL ENCEPHALITIS IN CHILDREN (lecture)

A.P. Volokha

National Medical academy of Postgraduate Education named Shupyk

Encephalitis — inflammation of brain parenchyma, most commonly viral etiology, manifest by neurologic dysfunction. Encephalitis can be the result of direct infection CNS or immune-mediated causes. Encephalitis — acute life-threatening emergency in pediatric practice. Diagnostic of encephalitis based on clinical and neuroimaging data. Despite improvement of etiological diagnostic of encephalitis for the last years the majority of cases of encephalitis have no known etiology. Herpetic encephalitis — most common sporadic form disease. Empiric therapy requires prompt initiation of acyclovir for children with suspected encephalitis.

Key words: Encephalitis, children, viral infections, herpetic encephalitis.

Сведения об авторах:

Волоха Алла Петровна — д.мед.н, проф. НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 32.

Статья поступила в редакцию 13.12.2013 г.

О.С. Яблонь, Т.Д. Задорожна¹, Т.І. Саврун, Л.П. Холод²

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ У ДОСЛІДЖЕННІ НИРОК НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПЕРИНАТАЛЬНУ ГІПОКСІЮ

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

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології» НАМН України*

²Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро, Україна**

Мета: встановити морфологічні та імуногістохімічні особливості нирок у недоношених новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію, залежно від гестаційного віку.

Пацієнти і методи. У дослідження було включено 16 дітей, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії недоношених та хворих новонароджених та померли. Діти були розподілені на три групи: 1 група — 7 недоношених дітей 27–29 тижнів гестації, які народилися у стані важкої асфіксії; 2 група — 5 недоношених дітей 23–25 тижнів гестації, які народилися з глибокою морфо-функціональною незрілістю; 3 група (порівняння) — 4 недоношені дитини 27–29 тижнів гестації, які народилися без асфіксії та померли внаслідок вроджених вад розвитку. Усім новонародженим проводилися гістологічні та імуногістохімічні дослідження.

Результати. У недоношених новонароджених виявлено значні порушення кровообігу з повнокрів'ям ниркових судин, стазами, вогнищевими і дифузними крововиливами. На тлі морфологічної незрілості визначалися патологічні зміни гістоструктури нирок у вигляді диспластичних та дистрофічних процесів. Виразність змін корелювала з важкістю перенесеної гіпоксії та гестаційним віком недоношених новонароджених.

Висновки. Порівняння клінічних та морфологічних даних, отриманих у процесі дослідження, показало суттєвий вплив перенесеної гіпоксії на незавершений нефрогенез у передчасно народжених дітей. Виявлені особливості дозволяють трактувати їх як підґрунтя для формування хронічної ниркової патології у дітей, котрі зазнали впливу тяжкої перинатальної гіпоксії та вижили.

Ключові слова: недоношені діти, гіпоксія, нирки, віментин, колаген IV типу, індекс апоптозу.

Вступ

Одним з актуальних питань неонатології є оптимізація надання медичної допомоги передчасно народженим дітям, суттєвою проблемою яких є тривале перебування під впливом анте-, інтра- та постнатальної гіпоксії [4]. Поліорганный вплив кисневого голодування привертає увагу численних дослідників, однак як він реалізується у порушенні функції сечової системи, зокрема морфологічної структури нирки під впливом гіпоксії у недоношених новонароджених, до сьогодні залишається остаточно не з'ясованим [2].

Внутрішньоутробно нефрогенез починається близько дев'яти тижнів вагітності, але 60% нефронів утворюються в третьому триместрі [1]. У недоношених дітей, у яких через передчасне народження не розвинулась достатня кількість нефронів, а проблеми неонатального періоду, такі як гіпоксія, інфекція, нефротоксичні ліки, порушили постнатальний нефрогенез, створюються особливі передумови до виникнення як гострого, так і хронічного ушкодження нирок [3,5].

Нефролог Баррі Бреннер вперше застосував теорію фетального програмування Д. Баркера до розвитку хронічного захворювання нирок (ХЗН) та припустив, що вроджене чи набуте в неонатальному періоді скорочення числа нефронів може пояснити, чому деякі люди більш схильні до гіпертонії і ХЗН [9]. Зменшення кількості нефронів призводить до компенсаторного збільшення площі клубочкової поверхні для підтримки нормальної клубочкової фільтрації (СКФ). З часом, однак, ця адаптивна реакція стає шкідливою. Збільшення площі призво-

дить до клубочкової гіперфільтрації, затримки натрію і системної гіпертонії, порушує ниркові ауторегуляторні механізми. Ці процеси у кінцевому підсумку можуть призвести до склерозування і старіння нефронів, що супроводжується подальшим зниженням числа нефронів та формуванням порочного кола [7].

Наразі немає механізму оцінки нефрогенезу у живих немовлят, проте експериментальні дані [8] свідчать, що нефрогенез народжених передчасно продовжується після народження. Водночас під дією гіпоксії він може бути ушкодженом [6]. Патоморфологічні дослідження нирок недоношених новонароджених, які зазнали впливу перинатальної гіпоксії, важливі для вивчення порушень нефрогенезу та змін у клубочкових, мезенхімальних та судинних структурах нирки.

Мета дослідження: встановити морфологічні та імуногістохімічні особливості нирок у недоношених новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію, залежно від гестаційного віку.

Матеріал і методи дослідження

Гістологічні та імуногістохімічні дослідження проведені у недоношених новонароджених, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії недоношених та хворих новонароджених міської клінічної лікарні «Центр матері і дитини» м. Вінниці та померли. Всього під спостереженням знаходилося 16 дітей. Залежно від особливостей перебігу перинатального періоду та гестаційного віку їх було розподілено на три групи:

1 група — 7 недоношених дітей 27–29 тижнів гестації, які народилися у стані важкої асфіксії;

2 група — 5 недоношених дітей 23–25 тижнів гестації, які народилися з глибокою морфо-функціональною незрілістю;
3 група (порівняння) — 4 недоношені дитини 27–29 тижнів гестації, які народилися без асфіксії та померли внаслідок вроджених вад розвитку.

У роботі були використані гістологічні методи — забарвлення гематоксилін-еозином і пікрофуксином за Ван-Гизон та за Малорі для визначення колагенових волокон, гістохімічний метод визначення ДНК за Фельгеном; імуногістохімічні — непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії мезенхімального фактору віментину на парафінових зрізах за допомогою моноклональних антитіл (МКАТ) Dako Cytomation (Англія) та непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення інтенсивності реакції на колаген IV типу за допомогою набору первинних і вторинних моноклональних антитіл до антигену колагену IV типу Dako Cytomation (Англія). Також був використаний кількісний метод визначення апоптозного індексу, який характеризує кількість клітин з ознаками апоптозу в перерахунку на 100–200 досліджених клітин в 10 полях зору.

Статистична обробка результатів проводилася з використанням пакету програм Microsoft Excel, Windows XP.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих даних показав, що у дітей першої групи маса тіла при народженні коливалася від 960 г до 1860 г, в середньому $1221,42 \pm 104,0$ г. Серед померлих у цій групі переважали хлопчики — 5 (71,4%), дівчаток було 2 (28,6%). Основними патологічними станами клінічно була важка асфіксія та важкі дихальні розлади. Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині становила 1–2 бали у 5 (71,4%) дітей та 3–4 бали у 2 (28,6%) дітей, на 5 хвилині 1 (14,3%) дитина мала оцінку 2 бали, 6 (85,7%) дітей — 3–4 бали. Тяжке пошкодження центральної нервової системи (ЦНС) проявлялося клінікою виразного набряку головного мозку у 100% дітей; внутрішньшлуночкової крововиливи (ВШК) III–IV ст. було діагностовано у 6 (85,7%) дітей. У всіх випадках мали місце клінічні прояви синдрому поліорганної недостатності з ураженням серцево-судинної системи — постгіпоксична кардіоміопатія, недостатність кровообігу у 5 (71,4%) дітей, виразково-некротичний ентероколіт — у 3 (42,9%) дітей. Ураження сечової системи з клінікою постгіпоксичної нефропатії мало місце у всіх дітей, у однієї дитини розвинулась гостра ниркова недостатність, стадія анурії. У 4 (57,1%) дітей перебіг захворювання ускладнився розвитком гострої дисемінованої коагулопатії (вторинні тромбоцитопенія, легенева та шлунково-кишкова кровотеча). Додобову летальність мала 1 (14,3%) дитина, 5 (71,4%) дітей померли у ранньому неонатальному періоді, 2 (28,6%) дитини — у віці більше 7 діб. У всіх випадках причиною смерті була тяжка асфіксія та ускладнюючі синдроми, основні патологоанатомічні діагнози збігалися з клінічними.

У другій групі маса тіла дітей становила від 560 г до 890 г, в середньому $725,32 \pm 59,8$ г. Основним клінічним діагнозом у 4 (80%) дітей була глибока морфо-функціональна незрілість та респіраторний дистрес-синдром важкого ступеня. Неврологічна симптоматика проявлялась у вигляді церебральної депресії. У 2 (40%) дітей діагностовано ВШК I ст. Також мали місце ускладнення основного захворювання у вигляді спонтанного лівобічного пневмотораксу у однієї дитини та легеневої кровотечі у однієї дитини. У всіх випадках патологоанатомічні діагнози збігалися з клінічними, за винятком дитини К., 3 доби, у якої було виключено діагноз внутрішньоутроб-

Індекс апоптозу в тканині нирок недоношених новонароджених за ДНК за Фельгеном

Група дослідження	У клубочках (%)	У стромі (%)
1 група (n=7)	30–40*	15–20
2 група (n=5)	20–25	10–15
Група порівняння (n=4)	10–15	8–12

Примітка: * — достовірні відмінності з групою порівняння, $p < 0,05$.

ної інфекції та встановлено патологоанатомічний діагноз: «Глибока морфо-функціональна незрілість — поєднана пневмопатія (первинні розсіяні ателектази легенів із розвитком хвороби гіаланових мембран), вогнища еритробластозу в печінці, клубочки ембріонального типу у нирках у новонародженого з надзвичайно малою масою тіла в 25 тижнів гестації».

У групу порівняння ми включили недоношених дітей, які мали оцінку при народженні за Апгар 7–9 балів, проте основною причиною смерті були вроджені аномалії розвитку (аномалії сечової системи були критерієм виключення).

При проведенні гістологічного дослідження нирок пацієнтів першої групи виявлено нерівномірний розвиток клубочків. Гломерулярний шар характеризувався нерівномірністю та зменшенням товщини. У серединній частині кори окремі клубочки або групи клубочків не виявлялися. При цьому вогнища фіброзу, фуксинофілія у приблизно 90% спостережень виявлялися навколо судин (рис. 1), а також навколо клубочків.

Також при дослідженні тканини нирок у померлих дітей першої групи було відзначено розлади кровоплину у вигляді дифузних і вогнищевих крововиливів у паренхіму нирок, нерівномірний набряк у понад 50% спостережень. У судинах клубочків виявлені стази (рис. 2).

Результати імуногістохімічного дослідження з моноклональними антитілами до колагену IV типу продемонстрували нерівномірну виразність експресії колагену IV типу в стромі. Найбільші зміни виявлені у клубочках при проведенні гістохімічної реакції на ДНК за Фельгеном (рис. 3) з визначенням апоптозного індексу (табл.).

Індекс апоптозу виявився найвищим у клубочках тканини нирок новонароджених, які перенесли важку перинатальну гіпоксію, він у 2–3 рази перевищував показник дітей групи порівняння ($p < 0,05$). У мезенхімальних структурах стінок судин нирок у новонароджених першої групи також відмічена виразна експресія з віментином. Гістологічно визначалися в частині спостережень ділянки незрілої ниркової тканини у середній зоні кори. У ряді випадків незрілі клубочки і каналці розташовувалися поблизу зрілої юктагломерулярної зони. В епітелії каналців визначалися дистрофічні зміни.

У другій групі померлих дітей у всіх дослідженнях переважали незрілі структури з осередками каналців незрілого типу (понад 70%), які займали більшу частину площі (рис. 4). Дослідження продемонструвало субкапсулярне розташування незрілих клубочків і оточуючої їх нефрогенної бластеми. Незрілі клубочки створювали гломерулогенну зону кори, ширина якої зменшувалася із збільшенням гестації. Привертала увагу нерівномірність рядів клубочків, а також виявлялося проникнення нефрогенної зони у дефінітивну, де поруч з добре розвиненими нефронами нерідко виявлялися ембріональні клубочки або вогнища нефрогенної бластеми. Також виявлені кістозні розширення вивідних каналців у мозковому шарі в 30% досліджень.

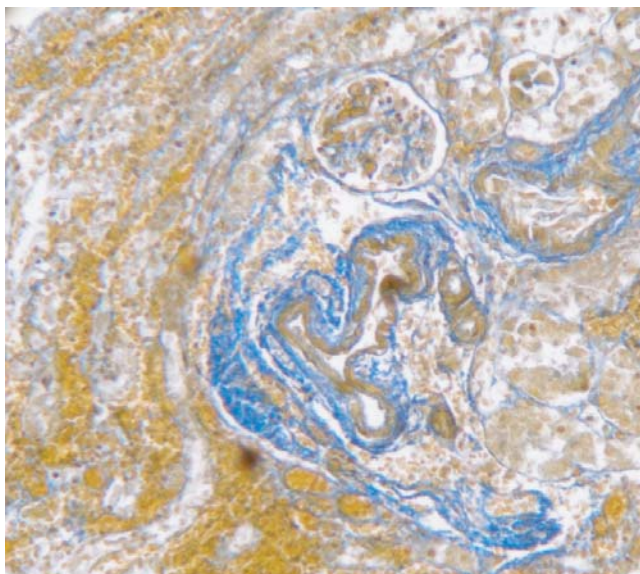


Рис. 1. 1 група. Мозковий шар нирки. Фіброз навколо судин і клубочків. Забарвлення пікрофуксином по Ван-Гізон. Мікрофотографія Ок. 10; об.10, 20

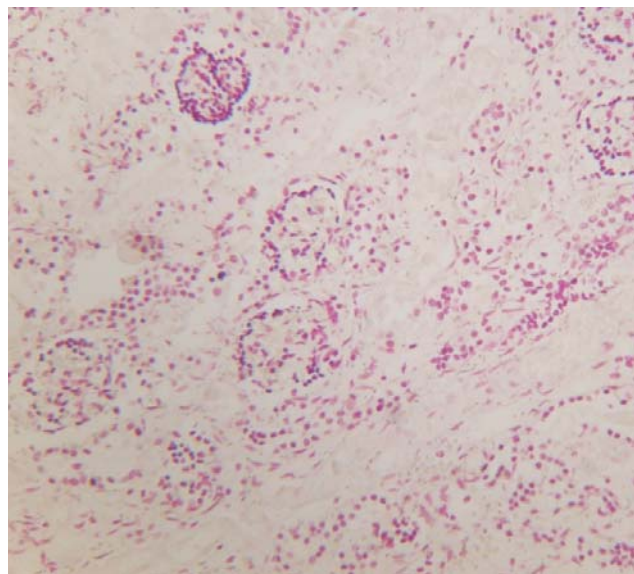


Рис. 3. Група 1. Гістохімічна реакція на ДНК в ядрах структур клубочків і стромі. Гістохімічна реакція на ДНК по Фельгену. Мікрофотографія. Ок.10; об.10.

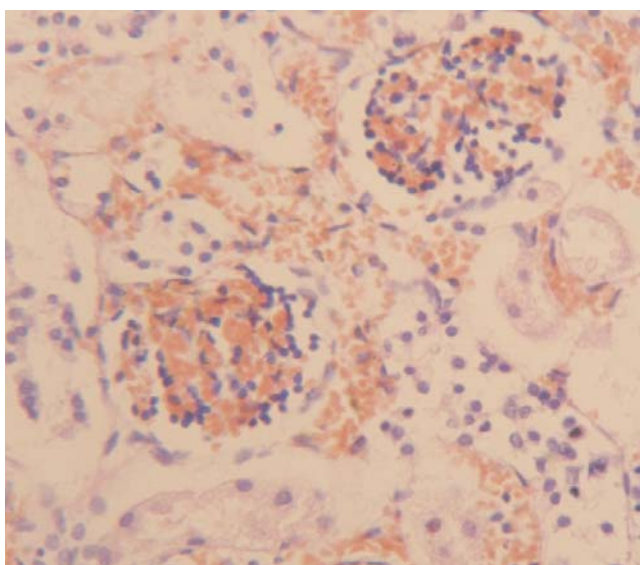


Рис. 2. Група 1. Розлад кровообігу з наявністю повнокров'я судин, стазів і крововиливів в клубочках коркового шару паренхіми, стромі. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія Ок. 10; об.40.

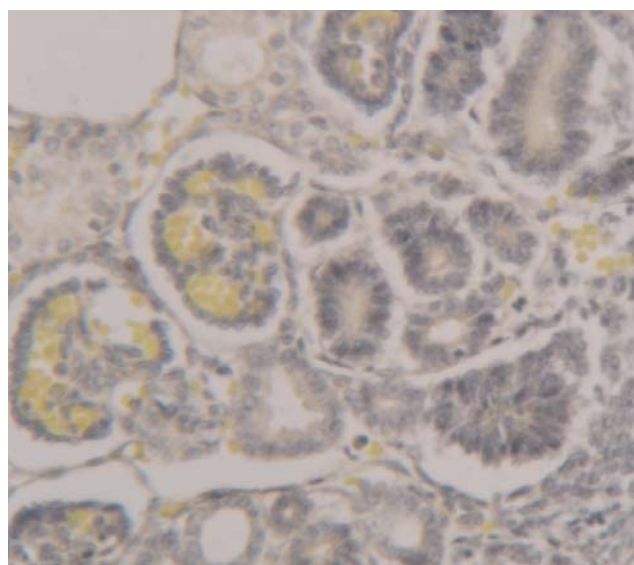


Рис. 4. Група 2. Незрілі структури з вогнищами каналців незрілого типу. Забарвлення пікрофуксином по Ван-Гізон. Мікрофотографія Ок. 10; об.10.

При цьому імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами до мезенхімального фактору віментину виявила високу, нерівномірну експресію його у структурах клубочків, а також в структурах мозкового шару, що вказує на незрілість структур. При цьому експресія колагену IV типу відмічалась в базальних мембранах капсули Шумлянського—Боумена, а також каналців.

Порівняно з першою групою дослідження гістохімічна реакція на ДНК за Фельгеном була менш інтенсивною. Апоптозний індекс у клубочках і стромі нирок був удвічі меншим (табл.).

Таким чином, порівняння клінічних та морфологічних даних показало суттєвий вплив перенесеної гіпоксії на

незавершений нефрогенез у передчасно народжених дітей. У новонароджених 1 та 2 груп виявлено ознаки незрілості та незакінченої диференціації структур нирок. Разом з тим встановлено, що у групі недоношених, які померли внаслідок перенесеної важкої асфіксії, були виявлені значні фіброзні зміни, достовірне збільшення індексу апоптозу та виразні порушення кровоплину. Отримані дані дозволяють висловити припущення, що реалізація чинників, які обумовлюють перинатальну гіпоксію, призводить до суттєвих порушень ниркового кровоплину на тлі морфологічної незрілості та при тривалій дії супроводжується структурними змінами, що ведуть до фіброзного переродження паренхіми нирки ще у неонатальному періоді.

Висновки

Порівняння клінічних та морфологічних даних, отриманих у процесі дослідження, показало суттєвий вплив перенесеної гіпоксії на незавершений нефрогенез у передчасно народжених дітей. У тканині нирок дітей з надзвичайно малим терміном гестації виявлені морфологічні ознаки, що свідчили про глибоку незрілість, зокрема зміни гістоструктури нирок у вигляді нерівномірності гломерулярної зони кори, дистрофічні, диспластичні процеси з порушенням диференціювання гломерул і каналців у дефінітивній зоні, проникнення ембріональних, незрілих клубочків у глибокі шари кори, кістоподібна деформація.

Проведене морфологічне та імуногістохімічне дослідження нирок недоношених новонароджених, які зазнали важкої гіпоксії, виявило значні зміни структури нирок, зокрема порушення ниркового кровоплину з повнокрів'ям ниркових судин, стазами, вогнищевими і дифузними крововиливами. Виявлені збільшення стромальних елементів, експресії мезенхімального маркера віментину і колагену IV типу, апоптозного індексу дозволяють трактувати їх як підґрунтя для формування хронічної ниркової патології у дітей, котрі зазнали впливу тяжкої перинатальної гіпоксії та вижили.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зеленцова В. Л. Морфологические особенности почек у плодов и новорожденных, перенесших гипоксию / В. Л. Зеленцова, В. И. Шилко, С. Ю. Медведева // Архив патологии. — 2005. — № 6. — С. 40—44.
2. Наточин Ю. В. Развитие почки и проблемы педиатрической нефрологии / Ю. В. Наточин // Клин. нефрол. — 2011. — № 4. — С. 4—9.
3. Чугунова О. Л. Факторы риска и диагностика заболеваний органов мочевой системы у новорожденных детей / О. Л. Чугунова, Л. Д. Панова // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2010. — № 1. — С. 12—20.
4. Шунько Є. Є. Перспективи підвищення якості перинатальної та неонатологічної допомоги в Україні / Є. Є. Шунько // Проблеми та перспективи розвитку допомоги новонародженим в Україні : матеріали наук.-практ. конф. — Х., 2008. — С. 8—13.
5. Carmody J. B. Short-Term Gestation, Long-Term Risk: Prematurity and Chronic Kidney Disease / J. B. Carmody, J. R. Charlton // Pediatrics. — 2013. — Vol. 131. — P. 1168—1179.
6. CD10 in the developing human kidney: immunoreactivity and possible role in renal embryogenesis / G. Faa, C. Gerosa, D. Fanni [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. — 2012. — Vol. 25. — P. 904—911.
7. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implication / I. Helal, G. M. Fick-Brosnahan, B. Reed-Gitomer [et al.] // Nat. Rev. Nephrol. — 2012. — Vol. 8. — P. 293—300.
8. Hartman H. A. Cessation of renal morphogenesis in mice / H. A. Hartman, H. L. Lai, L. T. Patterson // Dev. Biol. — 2007. — Vol. 310 (2). — P. 379—387.
9. Luyckx V. A. Low birth weight, nephron number, and kidney disease / V. A. Luyckx, B. M. Brenner // Kidney Int. Suppl. — 2005. — Vol. 97. — P. 568—577.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ПОЧЕК НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ ГИПОКСИЮ

О.С. Яблонь, Т.Д. Задорожная¹, Т.И. Саврун, Л.П. Холод²

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

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии» НАМН Украины*

²Винницкое областное патологоанатомическое бюро, Украина**

Цель: выявить морфологические и иммуногистохимические особенности почек у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, в зависимости от гестационного возраста.

Пациенты и методы. В исследование были включены 16 детей, находившиеся на лечении в отделении интенсивной терапии недоношенных и больных новорожденных и умершие. Дети были распределены на три группы: 1 группа — 7 недоношенных детей 27–29 недель гестации, родившиеся в состоянии тяжелой асфиксии; 2 группа — 5 недоношенных детей 23–25 недель гестации, родившиеся с глубокой морфо-функциональной незрелостью; 3 группа (сравнения) — 4 недоношенных ребенка 27–29 недель гестации, родившиеся без асфиксии и умершие вследствие врожденных пороков развития. Всем новорожденным проводились гистологические и иммуногистохимические исследования.

Результаты. У недоношенных новорожденных выявлены значительные нарушения кровообращения с полнокровием почечных сосудов, стазами, очаговыми и диффузными кровоизлияниями. На фоне морфологической незрелости определялись патологические изменения гистоструктуры почек в виде диспластических и дистрофических процессов. Выраженность изменений коррелировала с тяжестью перенесенной гипоксии и гестационным возрастом недоношенных новорожденных.

Выводы. Сопоставление клинических и морфологических данных, полученных в процессе исследования, показало существенное влияние перенесенной гипоксии на незавершенный нефрогенез у преждевременно родившихся детей. Установленные особенности почек позволяют трактовать их как основу для формирования хронической почечной патологии у детей, подвергшихся влиянию тяжелой перинатальной гипоксии и выживших.

Ключевые слова: недоношенные дети, гипоксия, почки, виментин, коллаген IV типа, индекс апоптоза.

CLINICOMORPHOLOGICAL STUDY OF PARALLELS DURING THE EXAMINATION OF THE KIDNEYS IN PRETERM INFANTS WHO UNDERWENT SEVERE HYPOXIA

O.S. Yablou', T.D. Zadorozhnaya¹, T.I. Savrun, L.P. Kholod²

N.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Ukraine

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,» NAMS of Ukraine *

²Vinnitsa Regional Anatomicopathological Bureau, Ukraine **

Objective: To identify the morphological and immunohistochemical features of kidney in preterm infants who underwent perinatal hypoxia, depending on gestational age.

Patients and methods. A total of 16 children who had received medical treatment in the department of intensive care of premature and sick babies and also nonsurviving children. Children were divided into three groups: group 1–7 preterm infants (27–29 weeks of gestation), born in a state of severe asphyxia, group 2–5 preterm infants (23–25 weeks of gestation) born with profound morphofunctional immaturity; group 3 (comparison group) – 4 preterm infants (27–29 weeks of gestation), born without asphyxia and died due to congenital malformations. For all newborns were ordered histological and immunohistochemical studies.

Results. Premature infants revealed significant circulatory disorders with kidney vessels plethora, stasis, focal and diffuse bleeding. Pathological changes in the form of dysplastic and degenerative processes were determined on the background of morphological immaturity histostructure of the kidney. Intensity of changes is correlated with the severity of the hypoxia and gestational age of preterm infants.

Conclusions. Comparison of clinical and morphological data obtained during the study had shown a significant effect of underwent hypoxia on the incomplete nephrogenesis in premature infants. Installed features of kidney allow consuming them as the basis for the development of chronic kidney disease in children exposed to the influence of severe perinatal hypoxia and survivors.

Key words: premature infants, hypoxia, kidney, vimentin, collagen type IV, apoptotic index.

Сведения об авторах:

Яблонь Ольга Степановна — д. мед. н., проф., зав. каф. педиатрии №1 ВНМУ им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Задорожная Тамара Даниловна — д. мед. н., проф., засл. деятель науки и техники, зав. патоморфологического отделения с кабинетом электронной микроскопии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8.

Саврун Татьяна Игоревна — ассистент каф. педиатрии №1 ВНМУ им. М.И. Пирогова

Холод Л.П. — Винницкое областное патологоанатомическое бюро.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 46, корп. 2; тел.: (0432) 655859

Статья поступила в редакцию 25.09.2013 г.

НОВОСТИ

Клетки могут сменить специализацию без превращения в стволовые

Некоторые клетки можно превращать в другие без промежуточной стадии в виде индуцированных стволовых клеток, просто включив у них один из регуляторных белков, следящих за активностью генов. Однако такая операция, очевидно, будет срабатывать далеко не на всех клетках.

Приобретя однажды какую-нибудь специализацию, клетки уже не могут превратиться ни в какой другой тип. Действительно, странно было бы ожидать от сердечной мышцы, что она вдруг станет мозгом. Впрочем, можно исхитриться и сначала превратить дифференцированную клетку в незрелую, стволовую, а уже потом эту стволовую обращать во что душе угодно. Но, как видим, тут всё равно подразумевается промежуточный этап — стволовая клетка.

Исследователи из Калифорнийского университета в Санта-Барбаре (США) сделали, как может показаться, невозможное: они превратили одну специализированную клетку в другую специализированную экспресом, без промежуточного «стволового» этапа.

Сразу же стоит сказать, что Джоэл Ротман (Joel Rothman) и его коллеги экспериментировали не с человеческими клетками, а с клетками нематоды *Caenorhabditis elegans*, и такой операции поддались только клетки глотки, которые удалось превратить в клетки кишечника.

Как известно, у всех клеток одного и того же организма набор генов одинаков, но работают эти гены по-разному. Порядок работы и активность разных генов зависят от множества механизмов, и одну из главных

ролей тут играют транскрипционные факторы — белки, управляющие транскрипцией, то есть синтезом РНК на ДНК-шаблоне. В руках у исследователей был набор транскрипционных факторов, которые управляют у нематод формированием кишечника: одним из последних по времени в этом ряду стоял белок ELT-7, который сохранял активность на протяжении всей жизни животных и был необходим не только для развития кишечника, но и для его функционирования.

Когда этот белок включили в клетках глотки, они превратились в клетки кишечника, причём это можно было проделать как у молодых червей, так и у взрослых. Такое превращение «в один ход» исследователи назвали трансдифференциацией.

Эти результаты говорят о том, что многие типы клеток сохраняют между собой достаточно общих черт, чтобы их можно было превратить друг в друга без полного демонтажа всей сложившейся системы генетической регуляции. Однако вряд ли все клетки в организме поддадутся этой трансдифференциации: очевидно, тут имеет значение степень типологического родства между ними, и, скажем, превращение клеток сердечной мышцы в нейроны, может, и реально, но одним-единственным транскрипционным фактором тут вряд ли обойдётся.

Результаты исследования опубликованы в журнале *Development*.

Подготовлено по материалам Калифорнийского университета в Санта-Барбаре

Источник: <http://medexpert.org.ua>

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ β_2 -МІКРОГЛОБУЛІНУ І ХОЛІНЕСТЕРАЗИ У ДІТЕЙ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НИРОК ІЗ СИНДРОМОМ ГЕМАТУРІЇ

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

Мета: своєчасне виявлення порушень клітинних мембран апарату нирки та уточнення походження гематурії при захворюваннях нирок із синдромом гематурії у дітей на основі вивчення клініко-лабораторних показників.

Пацієнти і методи. Протягом 2010–2012 рр. було обстежено 84 дитини з хворобами нирок із синдромом гематурії віком від 3 до 17 років, що знаходилися на стаціонарному лікуванні. Групу контролю склали 20 дітей аналогічного віку без соматичної патології. Усі діти пройшли ретельне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження.

Результати. Вивчення біохімічних показників у дітей із синдромом гематурії показало підвищену екскрецію із сечею β_2 -мікроглобуліну (β_2 -МГ), що свідчило про пошкодження клітинних мембран проксимальних каналців, та підвищену екскрецію із сечею холінестерази (ХЕ), що вказувало на пошкодження клітинних мембран клубочкового апарату нирки.

Висновки. Вивчення показників β_2 -МГ та ХЕ у дітей з неуточною гематурією дозволяє встановити, у якому саме відділі нефрона відбулося пошкодження клітинних мембран, та уточнити походження гематурії (гломерулярне чи негломерулярне).

Ключові слова: гематурія, діти, холінестераза, β_2 -мікроглобулін.

Вступ

За даними МОЗ України, поширеність захворювань нирок і сечовидільних шляхів у дітей в останні п'ять років в Україні зростає — із 40 до 56 на 1000 дитячого населення, що може бути пов'язано з дією несприятливих екологічних факторів [1]. Зокрема у 2009 р. поширеність хвороб органів сечової системи становила 37 випадків на 1000 дитячого населення [3]. Гематурія є одним з маловивчених синдромів при захворюваннях нирок у дітей. Недостатньо вивченою проблемою дитячої нефрології є диференційний діагноз захворювань нирок, які супроводжуються синдромом гематурії, у зв'язку з поліетіологічністю розвитку гематурії, різновидів причин вродженого, спадкового і набутого характеру, складністю ідентифікації гломерулярного і негломерулярного походження гематурії.

Серед неінвазивних методів дослідження хворих із захворюваннями нирок значна увага приділяється вивченню β_2 -мікроглобуліну (β_2 -МГ), який знаходиться на плазматичній мембрані більшості клітин і присутній в нирці і у всіх біологічних рідинах. Встановлено, що у здорової людини β_2 -МГ практично повністю і вільно фільтрується через базальну мембрану клубочків нирки і цілком реабсорбується у проксимальних каналцях нирки [2,5]. Універсальною відповідною реакцією на пошкодження ниркової тканини вважається підвищення активності ферментів нефротелію в сечі. Активність холінестерази (ХЕ) у сечі відображає стан клубочкового апарату нирок. На підставі дослідження активності цього ферменту можна судити про порушення проникності гломерулярного фільтра [4]. З огляду на це визначення рівня ХЕ і β_2 -МГ у сироватці крові та сечі для диференційної діагностики захворювань нирок з синдромом гематурії у дітей видається перспективним.

Мета: своєчасне виявлення порушень клітинних мембран апарату нирки та уточнення джерела гематурії при захворюваннях нирок із синдромом гематурії у дітей на основі вивчення клініко-лабораторних показників, визначення рівнів β_2 -МГ та ХЕ у сироватці крові та сечі.

Матеріал і методи дослідження

На базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні у педіатричному відділенні №1 протягом 2010–2012 рр. було обстежено 84 дитини з хворобами нирок із синдромом гематурії віком від 3 до 17 років, що склали основну групу, з них 23 дитини з гострим гломерулонефритом (ГГН) — 1 підгрупа, 29 дітей з хронічним гломерулонефритом (ХГН) — 2 підгрупа, 21 дитина з дисметаболічною нефропатією (ДН) — 3 підгрупа, 11 дітей — з тубулоінтерстиційним нефритом (ТН) — 4 підгрупа. Середній вік хворих становив $10,38 \pm 3,9$ року. Групу контролю склали 20 дітей без соматичної патології віком від 3 до 17 років (середній вік $11,03 \pm 3,82$ року), у яких під час обстеження не було діагностовано патологічних змін з боку сечовидільної системи. Групи були порівнянними за статтю і віком. В основній групі під спостереженням знаходились 41 (47,7%) хлопчик та 43 (52,3%) дівчинки. У контрольній групі було по 10 (50%) дітей кожної статі. В основній та контрольній групі переважали діти віком групи — 13–17 років.

Функціональний стан нирок оцінювався за даними швидкості клубочкової фільтрації, рівнів креатиніну та сечовини у сироватці крові пацієнтів. У дослідження ввійшли діти без порушення функцій нирок. Ступінь гематурії трактували наступним чином: при мінімальній гематурії вміст еритроцитів був менше 10×10^6 /л, помірний — від 10×10^6 /л до 60×10^6 /л, виразний — понад 60×10^6 /л. Так, у дітей 1 і 2 підгруп переважала наявність помірної та виразної гематурії (48%, 52% відповідно), а у дітей 3 і 4 підгруп — мінімальної та помірної еритроцитурії (68,8%, 31,2% відповідно).

Усі діти пройшли ретельне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Усі пацієнти були обстежені в перші дні госпіталізації, тобто у період максимального розпалу захворювання. Діагноз хвороб нирок з синдромом гематурії у дітей формулювався за МКХ-10 та відповідно до наказу МОЗ України № 365 від 20.07.2005 «Про затвердження протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча нефрологія». Зокрема діагноз

Таблиця 1

Біохімічні показники у дітей з ГН

Показник	ГН (n=23)	Контрольна група (n=20)
Загальний білок крові (г/л)	69,6±4,51	71,5±2,23
Креатинін крові (ммоль/л)	0,048±0,012	0,034±0,01
Креатинін сечі (ммоль/л)	7,04±1,22	7,75±0,62
ХЕ сироватки крові (мкмоль/л*с)	199,7±43,27	185,86±28,7
ХЕ сечі (нмоль/л*с)	315,45±42,76*	34,86±3,5
β ₂ -МГ сироватки крові (мг/мкмоль)	0,082±0,012	0,096±0,014
β ₂ -МГ сечі (мкг/ммоль)	11,8±2,4	9,55±1,23

Примітка: * – достовірні відмінності порівняно із показниками дітей контрольної групи (p<0,0).

Таблиця 2

Біохімічні показники у дітей з ХГН

Показник	ХГН (n=29)	Контрольна група (n=20)
Загальний білок крові (г/л)	74,9±4,18	71,5±2,23
Креатинін крові (ммоль/л)	0,044±0,013	0,034±0,01
Креатинін сечі (ммоль/л)	7,05±1,12	7,75±0,62
ХЕ сироватки крові (мкмоль/л*с)	189,79±32,27	185,86±28,7
ХЕ сечі (нмоль/л*с)	88,94±8,1*	34,86±3,5
β ₂ -МГ сироватки крові (мг/мкмоль)	0,092±0,012	0,096±0,014
β ₂ -МГ сечі (мкг/ммоль)	10,6±2,8	9,55±1,23

Примітка: * – достовірні відмінності порівняно із показниками дітей контрольної групи (p<0,01).

Таблиця 3

Біохімічні показники у дітей з ДН

Показник	ДН (n=21)	Контрольна група (n=20)
Загальний білок крові (г/л)	71,9±3,18	71,5±2,23
Креатинін крові (ммоль/л)	0,046±0,011	0,034±0,01
Креатинін сечі (ммоль/л)	7,2±1,12	7,75±0,62
ХЕ сироватки крові (мкмоль/л*с)	187,91±22,9	185,86±28,7
ХЕ сечі (нмоль/л*с)	41,4±6,2	34,86±3,5
β ₂ -МГ сироватки крові (мг/мкмоль)	0,088±0,011	0,096±0,014
β ₂ -МГ сечі (мкг/ммоль)	18,43±3,48*	9,55±1,23

Примітка: * – достовірні відмінності порівняно з показниками дітей контрольної групи (p<0,05).

ДН встановлювали дітям на основі підвищеної екскреції оксалатів і уратів в сечі (в середньому це 0,97±038 та 6,36±0,42 ммоль/добу відповідно). Діагноз ТІН формулювався на підставі наявності у пацієнтів транзиторної гіпертензії, відсутності набряків, патологічного сечового синдрому у вигляді абактеріальної лейкоцитурії та гематурії.

Проведено аналіз наступних лабораторних показників: рівні креатиніну крові та сечі, загальний білок крові, рівень β₂-МГ та ХЕ у сироватці крові і в сечі. Вміст β₂-МГ у сироватці крові та сечі визначався імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів реактивів фірми Orgentec (Німеччина). Його визначення в сечі хворих дітей використовувалося в якості маркера ураження клітинних мембран проксимального каналця. Вміст ХЕ у сироватці крові та сечі визначався фотометричним методом за допомогою набору Холінстераза (СНЕ 50) ВІО-ЛА-ТЕСТ (Чеська республіка). Цей показник свідчить про пошкодження клітинних мембран клубочкового апарату нирки.

Дані досліджень проаналізовано згідно з рекомендаціями щодо статистичної обробки результатів медико-біологічних досліджень та з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0. Для кожної групи показників визначали середнє арифметичне (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку (m). Достовірність різниці між середніми значеннями оцінювали за таблицею критеріїв Стьюдента для непараметричних показників. Різницю вважали достовірною при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Проводилась оцінка біохімічних показників рівня β₂-МГ та ХЕ у сироватці крові та сечі дітей основної групи

порівняно з контрольною групою. Аналіз отриманих результатів свідчить, що у дітей при нефритичному варіанті ГН спостерігалась підвищена екскреція із сечею ХЕ – 315,45±42,76* нмоль/л*креат. порівняно із здоровими дітьми – 34,86±3,5 нмоль/л*креат, p<0,01 (табл. 1). Тоді як при гематуричній формі ХГН екскреція ХЕ була дещо нижчою, ніж при ГН, що свідчить про меншу активність процесу, та становила 88,94±8,1* нмоль/л*креат. порівняно із здоровими дітьми – 34,86±3,5 нмоль/л*креат. p<0,01 (табл. 2).

Екскреція β₂-МГ при гострому та хронічному гломеруло-нефриті складала в середньому 11,8±2,4 та 10,6±2,8 мкг/ммоль відповідно і не перевищувала показники здорових дітей (9,55±1,23 мкг/ммоль). Достовірної різниці між іншими біохімічними показниками не встановлено (табл. 1, 2).

Можна зробити висновок, що підвищена екскреція із сечею ХЕ у дітей з ГН свідчить про пошкодження клітинних мембран клубочкового апарату нирки і може бути маркером гломерулярної гематурії у дітей.

При аналізі біохімічних показників у дітей з ДН та ТІН екскреція із сечею β₂-МГ була підвищеною і складала в середньому 18,43±3,48** та 29,76±3,62* мкг/ммоль відповідно порівняно із здоровими дітьми (9,55±1,23 мкг/ммоль), p<0,05, p<0,01 (табл. 3, 4). Достовірна різниця між показником β₂-МГ сечі при ТІН та у контрольній групі свідчить про те, що наявність β₂-МГ у сечі хворих на ТІН є маркером ураження цитомембрани каналцевого апарату нирки, тому що вказує на порушення процесу реабсорбції β₂-МГ у проксимальному каналці. Але показник β₂-МГ у сечі при ТІН є дещо вищим, ніж при ДН, що свідчить про глибше ураження інтерстиційної тканини. Екскреція ХЕ складала 41,4±6,2 нмоль/л*креат. при ДН і 39,4±4,2 нмоль/л*креат.

Біохімічні показники у дітей з ТІН

Показник	ТІН (n=11)	Контрольна група (n=20)
Загальний білок крові (г/л)	70,9±2,18	71,5±2,23
Креатинін крові (ммоль/л)	0,048±0,012	0,034±0,01
Креатинін сечі (ммоль/л)	7,2±1,14	7,75±0,62
ХЕ сироватки крові (мкмоль/л*с)	189,91±23,9	185,86±28,7
ХЕ сечі (нмоль/л*с)	39,4±4,2	34,86±3,5
β ₂ -МГ сироватки крові (мг/мкмоль)	0,098±0,016	0,096±0,014
β ₂ -МГ сечі (мкг/ммоль)	29,76±3,62*	9,55±1,23

Примітка: * — достовірні відмінності порівняно з показниками дітей контрольної групи (p<0,01).

при ТІН та не перевищувала показники здорових дітей (34,86±3,5 нмоль/л*креат.). Достовірної різниці між іншими біохімічними показниками не виявлено (табл. 3, 4).

Таким чином, підвищена екскреція β₂-МГ із сечею у дітей з ДН і ТІН свідчить про пошкодження клітинних мембран проксимальних канальців і може бути маркером негломерулярної (тубулярної) гематурії у дітей.

Після проведення біохімічних досліджень та визначення рівнів β₂-МГ та ХЕ у сироватці крові та сечі, пацієнти основної групи були розподілені на дві підгрупи. Першу підгрупу склали 52 (61,9%) дітей із синдромом гематурії гломерулярного походження, другу підгрупу — 32 (38,1%) дітей із синдромом гематурії негломерулярного походження.

Таким чином, результати нашого дослідження показали, що у пацієнтів із захворюванням нирок із синдромом гематурії можуть виникати різноманітні порушення стану клітинних мембран апарату нирки: ураження базальної мембрани клубочка (при виявленні підвищеного рівня ферменту ХЕ в сечі) та порушення клітинних мембран

канальців (при виявленні підвищеного рівня β₂-МГ в сечі). Визначення даних показників має велике практичне значення для своєчасного виявлення порушень цитомембран нирки та ранньої діагностики можливої хронізації деструктивного ниркового процесу з наступним проведнням лікувально-профілактичних заходів.

Висновки

1. Підвищена екскреція з сечею β₂-МГ у дітей із синдромом гематурії свідчить про пошкодження клітинних мембран проксимальних канальців і може бути маркером негломерулярної (тубулярної) гематурії у дітей.

2. Підвищена екскреція із сечею ХЕ у дітей із синдромом гематурії вказує на пошкодження клітинних мембран клубочкового апарату нирки та є маркером гломерулярної гематурії у дітей.

3. Вивчення даних лабораторних показників у дітей з неуточною гематурією допоможе встановити, у якому саме відділі нефрона відбулося пошкодження клітинних мембран, та уточнити походження гематурії (гломерулярне чи негломерулярне).

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін Ю. Г. Стан здоров'я дітей в умовах дії різних екологічних чинників / Ю. Г. Антипкін // Мистецтво лікування. — 2007. — № 5. — С. 45—47.
2. Багдасарова И. В. Функциональное состояние почек у детей раннего возраста с нефротическим синдромом гломерулонефрита / И. В. Багдасарова, О. И. Малевич // Матеріали Пленуму Української асоціації нефрологів. — Одеса, 2007. — С. 3—4.
3. Применение препарата Энтеросгель со сладким вкусом в комплексной терапии пиелонефрита у детей / Багдасарова И. В., Фомина С. П., Шейман Б. С., Осадчая О. И. // Клін. педіатрія. — 2009. — № 2. — С. 17—19.
4. Hematuria due to hyperuricosuria in children: 36 month follow-up / H. C. Perrone, F. B. Stapleton, J. Toporovski, N. Schor // Clin. Nephrol. — 1997. — Vol. 48. — P. 288—291.
5. Meyers K. E. Evaluation of hematuria in children / K. E. Meyers // Urol. Clin. North Am. — 2004. — Vol. 31 (3). — P. 559—573.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ β₂-МИКРОГЛОБУЛИНА И ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК, ПРОТЕКАЮЩИМИ С СИНДРОМОМ ГЕМАТУРИИ

Е.К. Каблукова, А.П. Коноплицкая, Г.С. Гуминская

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

Цель: своевременное выявление нарушений клеточных мембран аппарата почки и уточнение происхождения гематурии при заболеваниях почек с синдромом гематурии у детей на основании изучения клинико-лабораторных показателей.

Пациенты и методы. В течение 2010–2012 гг. были обследованы 84 ребенка с болезнями почек с синдромом гематурии в возрасте от 3 до 17 лет, находящихся на стационарном лечении. Группу контроля составили 20 детей аналогичного возраста без соматической патологии. Все дети прошли тщательное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Результаты. Изучение биохимических показателей у детей с синдромом гематурии показало повышенную экскрецию с мочой β₂-микроглобулина (β₂-МГ), что свидетельствовало о повреждении клеточных мембран проксимальных канальцев, и повышенную экскрецию с мочой холинэстеразы (ХЭ), что указывало на повреждение клеточных мембран клубочкового аппарата почки.

Выводы. Изучение показателей β₂-МГ и ХЭ у детей с неуточненной гематурией позволяет установить, в каком именно отделе нефрона произошло повреждение клеточных мембран, и уточнить происхождение гематурии (гломерулярное или негломерулярное).

Ключевые слова: гематурия, дети, холинэстераза, β₂-микроглобулин.

CLINICO-DIAGNOSTIC VALUE OF MICROGLOBULIN- β_2 AND CHOLINESTERASE IN CHILDREN WITH KIDNEY DISEASES OCCURRING WITH HEMATURIA SYNDROME

E.K. Kablukova, A.P. Konoplytskaya, G.S. Guminskaya

N.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Ukraine

Purpose: Timely detection of the cell membrane violations of the kidney apparatus and refinement of hematuria origin during the kidney diseases with hematuria syndrome in children on the base of study of clinical and laboratory parameters.

Patients and methods. A total of 84 children with kidney diseases with hematuria syndrome at the age from 3 to 17 years have been observed during the period 2010–2012yy. The control group consisted of 20 children of the same age without somatic pathology. All children underwent a thorough clinical, laboratory and instrumental examination.

Results. Study of biochemical parameters in children with hematuria syndrome is shown increased urinary excretion with β_2 -microglobulin (β_2 -MG) that is certifies about damage cell membranes of the proximal tubules. Increased urinary excretion with cholinesterase (ChE) pointed to the damage of the cell membrane of the glomerular apparatus of the kidney.

Conclusions. Study parameters β_2 -MG and CE in children with unspecified hematuria allow to find in what certain part of a nephron happened damage of cell membranes, and to clarify the origin of hematuria (glomerular or nonglomerular).

Key words: hematuria, children, cholinesterase, β_2 -microglobulin.

Сведения об авторах:

Каблукова Елена Касьяновна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №1 Винницкого НМУ им. М.И. Пирогова.
Адрес: г. Винница, Винница, ул. Пирогова, 56.

Коноплицкая Анастасия Петровна — аспирант каф. педиатрии №1 Винницкого НМУ им. М.И. Пирогова.
Адрес: г. Винница, Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: 0976890995.

Гуминская Галина Станиславовна — ассистент каф. педиатрии №1 Винницкого НМУ им. М.И. Пирогова.
Адрес: г. Винница, Винница, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 27.03.2013 г.

НОВОСТИ

Употребление орехов при беременности снижает риск аллергии на них у будущего ребенка

Ребенок имеет меньше шансов получить аллергию на орехи, если мать во время беременности употребляла этот продукт. Об этом сообщает издание JAMA Pediatrics, опубликовавшее исследование, в ходе которого было изучено более 8000 детей и их матерей. Американские исследователи считают, что раннее знакомство с определенным продуктом в утробе матери создает у ребенка естественную толерантность к нему.

Доктор Адам Фокс, детский аллерголог трастового фонда имени Гая и Святого Томаса заявил, что довольно затруднительно давать рекомендации по употреблению орехов беременным, за исключением женщин, у которых уже есть аллергия на орехи. Авторы исследования заявили о том, что дети имеют на треть меньше шансов получения аллергии на орехи, если их матери

едят орехи во время беременности. Речь шла о таких орехах, как грецкие, миндаль, фисташки, кешью, бразильские, фундук, арахис и орех макадамия. Интересен еще тот факт, что женщины, которые ели орехи, вероятно, соблюдали режим здорового питания, также употребляя большое количество фруктов и овощей.

Однако доктор Фокс заявляет, что подобное заключение не исключает вероятности появления аллергии на орехи после рождения, и что ореховый белок по-прежнему остается одним из самых сильных аллергенов для младенцев. В настоящее время невозможно дать конкретной рекомендации относительно потребления беременными орехов. Теперешние международные рекомендации говорят о том, что нет никакой необходимости избегать орехов или активно их употреблять.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ЩО МешКАЮТЬ У МІСТІ ТА У СІЛЬСЬКІЙ МІСЦЕВОСТІ

¹ Харківський національний медичний університет, Україна

² Балаклійська центральна районна лікарня, Україна

Мета: оцінити фізичний розвиток школярів — мешканців міста та села Харківського регіону.

Пацієнти і методи. Проведено порівняльний аналіз антропометричних показників 612 школярів (324 хлопчики та 288 дівчаток), з яких 415 були мешканцями м. Харкова, 197 — мешканцями районів області.

Результати. Встановлено вірогідне домінування школярів із середніми показниками росту. Виявлені відмінності у вигляді переважання дівчаток з низькими показниками росту ($8,5 \pm 1,9\%$) та хлопців з високими показниками росту ($8,7 \pm 1,9\%$) серед міських школярів. У сільській місцевості переважали хлопці з низьким ростом ($14,9 \pm 3,4\%$, $p < 0,01$) порівняно з дівчатами ($6,6 \pm 2,6\%$).

Висновки. Фізичний розвиток школярів сільської та міської місцевості має свої регіональні відмінності.

Ключеві слова: діти, школярі, фізичний розвиток.

Вступ

Фізичний розвиток — це унікальний критерій здоров'я населення, на прикладі якого вдається простежити як глобальні зміни біології природи людини, так і порівняно короткотривалі зміни у популяції. Визначення фізичного розвитку є одним з провідних критеріїв оцінки стану здоров'я підростаючого покоління, який визначається сукупністю морфологічних і функціональних властивостей організму, що характеризують процес його росту і розвитку. Вказані характеристики залежать як від успадкованих особливостей, так і від складного комплексу соціально-гігієнічних умов. Через незавершеність процесів росту і розвитку організм дитини шкільного віку є дуже чутливим до впливу змін, які відбуваються у навколишньому середовищі, екологічних, соціально-побутових, економічних, географічних тощо [10].

Фізичний розвиток є провідним інформаційним показником системи моніторингу, важливим і доступним для вимірювання, оцінки та інтеграції. Відомо, що постійних та єдиних стандартів антропометричних показників для усіх дітей бути не може, бо вони змінюються залежно від соціально-побутових та клімато-географічних умов життя. Тому для кожного регіону прийняті окремі показники фізичного розвитку, з регулярним оновленням кожні 5–7 років [4].

До сьогодні існує деяка різниця у рівнях фізичного розвитку дітей — жителів села та міста. Вчені стверджують, що зріст сільських дітей у всіх вікових групах дещо нижчий, ніж у їхніх однолітків у місті. Різниця у зрості сільських жителів від місцевих становить 3 см, а в період статевого дозрівання — сягає до 7–8 см. Маса тіла сільських дітей менша за масу міських дітей лише у молодшому віці, у середніх та старших вікових групах сільські діти важать більше. Найбільш чітко різниця фіксується серед дівчат. Таку різницю антропометричних показників дітей міста та села пояснювали особливостями сільського побуту, а саме характером харчування, а також більш активною та дієвою участю сільських дітей у трудовій діяльності. Але має місце і негативний момент, пов'язаний з доступністю та діагностичними можливостями медичної служби на селі та в місті, і, на жаль, поки що констатується незадовільна ситуація саме у сільській місцевості [14].

Останніми роками спостерігається прискорення темпів фізичного розвитку дітей, що характеризується наяв-

ністю процесів акселерації на рівні цілих регіонів. Дане явище отримало назву «епохальний зсув», або «акселерація» (від латинського *acceleo* — прискорювати). За однією з гіпотез, цей процес пов'язаний зі значним підвищенням рівня життя та благополуччя населення планети. Інші вчені припускають, що велика кількість інформації, отриманої дітьми ще з раннього віку, стимулює роботу мозку та безпосередньо процеси росту та розвитку організму в цілому. Третій погляд на акселерацію як на тимчасове явище, пов'язане із зовнішніми (наприклад, сонячною активністю) або поки ще не з'ясованими внутрішніми причинами коливань популяційних циклів, що неодноразово спостерігалися в історії людства [2,12]. Разом з тим за останні 10–15 років процеси акселерації на популяційному рівні призупинились — як в країнах СНД, так і в країнах Європи та Америки, відмічається навіть деяке зниження темпів фізичного розвитку (ретардація). Діти із сімей з високим рівнем матеріального достатку частіше зростають повільніше та мають меншу масу тіла, ніж їхні однолітки із сімей з низьким рівнем достатку, що пояснюється більш адекватним підходом до раціону харчування дитини, виключаючи переїдання і попереджуючи виникнення ожиріння.

Зазначені тенденції не можуть залишити байдужими до цієї проблеми лікарів-педіатрів, тому що проблема росту та розвитку дитини — одна з найважливіших у педіатрії. Тому лікар повинен знати вікові особливості зазначених показників у конкретних населених регіонах, щоб максимально контролювати та забезпечувати оптимальні темпи росту та розвитку дітей.

Комплексна оцінка фізичного розвитку дитини полягає у визначенні рівня фізичного розвитку (за довжиною тіла), гармонійності фізичного розвитку (за масою тіла, окружністю грудної клітки та показниками функціонального стану), рівня біологічного розвитку (довжина тіла, абсолютні величини річного приросту довжини тіла, кількість постійних зубів) [11].

Одним з гарантів зростання здорових дітей та підлітків є гармонійний фізичний розвиток протягом всього дитинства. Здоров'я нації розглядається як показник цивілізованості держави, що відображає соціально-економічне становище суспільства. При цьому близько 75% хвороб у дорослих є наслідком умов життя у дитячому та молодому віці. Захворюваність та поширеність різ-

Таблиця 1

Розподіл за показниками росту дітей — жителів міста

Перцентильний коридор	Абс. кількість дітей			p% ± s _{p%}		
	n=415	хлопці (n=217)	дівчата (n=198)	n=415	хлопці (n=217)	дівчата (n=198)
до 3	1	0	1	0,24±0,24	0	0,5±0,5
3–10	7	5	2	1,68±0,6	2,3±1,0	1,0±0,7
10–25	28	11	17	6,7±1,2	5,0±1,4	8,5±1,9
25–75	238	122	116	57,3±2,4*	56,2±3,3	58,5±3,5
75–90	111	57	54	26,7±2,17	26,2±2,9	27,2±3,17
90–97	26	19	7	6,2±1,19	8,7±1,9**	3,5±1,3
>97	4	3	1	0,96±0,48	1,3±0,7	0,5±0,5

Таблиця 2

Розподіл за показниками росту дітей — жителів села

Перцентильний коридор	Абс. кількість дітей			p% ± s _{p%}		
	n=197	хлопці (n=107)	дівчата (n=90)	n=197	хлопці (n=107)	дівчата (n=90)
до 3	0	0	0	0	0	0
3–10	0	0	0	0	0	0
10–25	22	16	6	12,1±2,3	14,9±3,4# **	6,6±2,6
25–75	120	61	59	60,9±3,4*	57,0±3,4	65,5±5,0
75–90	45	24	21	22,3±2,9	22,4±4,5	23,3±4,4
90–97	79	5	4	4,5±1,4	4,6±1,8	4,4±2,1
>97	1	1	0	0,5±0,5	0,9±0,9	0

Примітка: n — кількість спостережень; p% — вибіркова доля у відсотках; s_{p%} — статистична похибка вибіркової долі у відсотках (тут і далі в таблицях); * — вірогідна більшість в групі, ** — вірогідна більшість у порівнянні хлопці-дівчата, # — вірогідна більшість у порівнянні село-місто.

номанітної патології серед дитячого населення в Україні залишаються високими за всіма основними класами хвороб. Спостерігається негативна тенденція: при загальному поступовому зменшенні кількості дитячого населення відбувається зростання кількості дітей-інвалідів і збільшення показників захворюваності [3].

За даними українських вчених, 36,4% учнів загальноосвітніх шкіл мають низький рівень фізичного здоров'я. За останні 20 років виявлено зменшення показників маси тіла у школярів, особливо у віці становлення статевих функцій, як у дівчаток, так і у хлопчиків. Водночас 10% українських дітей мають надмірну масу тіла. На думку деяких авторів, ці дані не відповідають дійсності, і реальний рівень поширеності ожиріння у дитячому віці є значно більшим [1,7,16].

Ожиріння є одним з факторів виникнення церебральних ускладнень, кардіоваскулярних захворювань. Відзначається, що майже у 50% випадків ожиріння у дітей (для підлітків цей показник збільшується до 80%) з віком не компенсується й обумовлює ожиріння у дорослих.

За даними фахівців CDC, у США кожна четверта дитина має надмірну вагу, ще 11% страждають від ожиріння, в Україні цей показник близько 10–11% [1,9,15].

У зв'язку з цим надзвичайної актуальності набуває впровадження сталої системи моніторингу фізичного розвитку дітей та підлітків, що дозволяє ще на донозологічному етапі виявити дітей з підвищеним ризиком метаболічних порушень, зокрема ожиріння.

Метою дослідження було проведення подвійного порівняльного аналізу основних показників фізичного розвитку та його гармонійності у дитячого населення шкільного віку, що постійно проживає у міській та сільській місцевості Харківського регіону.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 612 школярів з визначенням основних антропометричних показників. Для порівняльної оцінки фізичного розвитку нами були використані нормативні показники, запропоновані ВООЗ (2007), розроблені на основі обстеження 8000 дітей — жителів Бразилії, Гани,

Індії, Норвегії, США. Для порівняння були використані останні з існуючих місцевих стандартів МОЗ України та Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України, у розробці яких використано результати антропометричних вимірювань 3122 школярів віком 6–17 років м. Харкова. Ступінь фізичного розвитку характеризували за перцентильними коридорами [4,6,8].

Гармонійність фізичного розвитку визначалась відповідно до класифікації ВООЗ з розрахунком індексу маси тіла (індекс Кетле) у модифікації Qutelet за наступною формулою: маса тіла (кг)/зріст (м²). Загальновідомими критеріями оцінки маси тіла для дорослих є фіксування недостатньої маси при показнику менш 18,5 кг/м², нормальної маси — 18,5–24,9 кг/м², надмірної маси тіла 25–29,9 кг/м², ожиріння — понад 30 кг/м². У педіатричній практиці більш доцільним є порівняння індексу Кетле з номограмами з урахуванням відповідного віку та статі. Маса тіла в межах 85–97 перцентилів оцінювалась як надлишкова, понад 97 перцентиль — як ожиріння [5].

Для детального аналізу антропометричних показників усі обстежені діти були розподілені за двома основними ознаками: за місцем мешкання та за статтю. Першу групу становили 415 дітей — мешканців м. Харкова, другу групу 197 дітей — мешканців Харківської області. За статтю домінували хлопчики, яких було 324 (52,9±2,0%) проти 288 (47,0±2,0%) дівчаток, що вірогідно не відрізнялося.

Усі обстежені діти були школярами. За віком усі були розподілені на молодший шкільний вік — діти 7–10 років (91 (14,8±1,4%) дитина), середній шкільний вік — 11–14 років (321 (52,4±2,0%) дитина), старший шкільний вік — 14–18 років (200 (32,6±1,8%) дітей). Таким чином, найбільш численну групу становили діти середнього шкільного віку, достовірна різниця мала місце лише при порівнянні з дітьми молодшого шкільного віку, p<0,01.

Результати дослідження та їх обговорення

Для оцінки фізичного розвитку дітей проведено аналіз показників росту. Усі результати вимірювання дітей розподілені за перцентильними коридорами, згідно з

Розподіл за показниками росту дітей — жителів міста

Перцентильний коридор	Абс. кількість дітей			p% ± sp%		
	n=415	хлопці (n=217)	дівчата (n=198)	n=415	хлопці (n=217)	дівчата (n=198)
до 3	2	1	1	0,48±0,34	0,46±0,46	0,5±0,5
3–10	6	4	2	1,44±0,5	1,84±0,9	1,0±0,7
10–25	35	14	21	8,4±1,3	6,4±1,6#	10,6±2,1
25–75	243	133	110	58,5±2,4*	61,2±3,3	55,5±3,5
75–90	97	47	50	23,3±2,0	21,6±2,8	25,2±9,0
90–97	27	14	13	6,5±1,2	6,4±1,6	6,5±1,7
>97	5	4	1	1,2±0,53	1,84±0,9	0,5±0,5

Таблиця 4

Розподіл за показниками росту дітей — жителів села

Перцентильний коридор	Абс. кількість дітей			p% ± sp%		
	n=197	хлопці (n=107)	дівчата (n=90)	n=197	хлопці (n=107)	дівчата (n=90)
до 3	0	0	0	0	0	0
3–10	8	6	2	4,0±1,4	5,6±2,2	2,2±1,5
10–25	19	14	5	9,6±2,1	13,0±3,2**	5,5±2,4
25–75	122	65	57	61,9±3,4*	60,7±4,7*	63,3±5,1*
75–90	36	15	21	18,2±2,7	14,0±3,3	23,3±4,4
90–97	9	4	5	4,5±1,4	3,7±1,8	5,5±2,4
>97	3	3	0	1,5±0,8	2,8±1,6	0

Примітка: n — кількість спостережень; p% — вибіркова доля у відсотках; sp% — статистична похибка вибіркової долі у відсотках (тут і далі в таблицях); * — вірогідна більшість у групі, ** — вірогідна більшість у порівнянні хлопці-дівчата, # — вірогідна більшість у порівнянні село-місто.

Таблиця 5

Розподіл за показниками індексу маси тіла дітей — жителів міста та села

Перцентильний коридор	Жителі міста (n=415)		Жителі села (n=197)	
	n	p% ± sp%	n	p% ± sp%
<3	27	6,5±1,2	10	5,1±1,5
3–15	64	15,4±1,7	26	13,2±2,4
15 – Медіана – 85	254	61,2±2,3*	127	64,4±3,1*
85–97	48	11,6±1,5	18	9,1±2,0
>97	22	5,3±1,1	16	8,1±1,9

Примітка: n — кількість спостережень, * — вірогідна більшість у групі.

рекомендаціями ВООЗ 2007 року. При обчисленні не враховували одиничні випадки, коли до відповідного перцентильного коридору належали показники лише однієї дитини.

За результатами дослідження встановлено вірогідне переважання в обох групах дітей із середніми показниками росту, що відповідало 25–75 перцентильному коридору, — 57,3±2,4% городян та 61,4±3,4% жителів області, $p < 0,01$ (табл. 1, 2).

Діти з високим зростом були в обох групах, але більше серед школярів міста — 6,2±1,1% проти 4,5±1,4%, однак статистично дані показники не мали відмінностей. Отримані результати збігаються з даними літератури (дані по Красноярському краю), що підтверджує збереження процесів акселерації дитячого населення [13].

При аналізі отриманих показників встановлено, що серед міських школярів кількість хлопців з високими показниками (в коридорі 90–97 перцентелів) домінувала над дівчатами — 8,7±1,9% та 3,5±1,3% відповідно. Серед дівчат більше спостерігалось осіб зі зниженими показниками росту (в коридорі 10–25 перцентелів) — 8,5±1,9% і 5,0±1,4% відповідно. Серед дітей сільської місцевості виявлено більше хлопців зі зниженими показниками росту (відповідно 10–25 перцентеля) порівняно з дівчатами та аналогічною підгрупою хлопців міста — 14,9±3,4% $p < 0,001$ (табл. 2). Цей факт можна пов'язати з особливостями соціально-економічних умов життя у сільській місцевості та багатьма іншими причинами. На нашу думку, хлопці на селі мають більш активний руховий режим та

отримують у повсякденному побуті значне фізичне навантаження, що негативно впливає на темпи росту. Отримані нами дані також збігаються з даними літератури [3].

В подальшому показники росту обстежених дітей порівнювали зі стандартами для нашої місцевості, у якості яких було використано спільні розробки Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України. У розробці вказаних стандартів використано результати антропометричних вимірювань 3122 школярів віком 6–17 років м. Харкова, проведеного у 2002 році.

При проведенні порівняльного аналізу отриманих результатів більшість обстежених розподілилися так само, як і при першому порівнянні. Вірогідно домінували діти із середніми показниками росту, як серед городян (58,5±2,4%), так і серед мешканців села (61,9±3,4%), $p < 0,001$ (табл. 3, 4), що збігається з отриманими раніше даними.

В обох групах дослідження були діти зі зниженими показниками росту за рахунок дівчат у місті (10,6±2,1%) та за рахунок хлопців на селі (13,0±3,2%), що також збігається з попередньо отриманими даними.

Серед школярів міста виявлено вірогідне домінування хлопців з високим зростом, що також збігається з отриманими даними при попередньому аналізі.

Привертає увагу той факт, що при загальному аналізі результатів порівняння з даними ВООЗ та даними ІОЗДП виявлена різниця у кількості дітей — мешканців села з високим та вищим за середній зростом, частка яких у першому порівняльному аналізі становила 27,3%, а при повторному аналізі — 22,6%, що зменшило кіль-

кість дітей з вищими за середні та високими показниками майже на 5%.

Таким чином, незважаючи на більшість односпрямованих показників росту школярів села і міста в обох аналізах, доцільним є порівняння з місцевими стандартами. На разі слід вважати вичерпаним термін використання місцевих стандартів, у зв'язку з чим і виникає гостра потреба у регулярному їх оновленні.

Наступним завданням було визначення гармонійності фізичного розвитку, що оцінювалось як співвідношення показника маси до зросту, з розрахунком показника індексу маси тіла (ІМТ). Встановлені подібні тенденції серед дітей міста та села з достовірним переважанням дітей з гармонійним фізичним розвитком (за показниками ІМТ відповідно 15–85 коридору) — 62,2% дітей міста та 64,4% дітей села ($p < 0,001$), що збігається з даними літератури [2].

Серед обстежених нами дітей у кожній групі були діти з дефіцитом і надмірним ІМТ (табл. 5). Дефіцит ІМТ був у 21,9% городян і у 18,2% жителів області. Надмірний ІМТ, що відображає наявність надлишкової ваги у дітей, виявлено майже в однаковій кількості дітей — 16,8±1,8% городян і 17,2±2,6% жителів області. Сюди віднесено також дітей з ожирінням, яке діагностується при показниках ІМТ понад 97. Відмінностей за цим показником у даній категорії дітей також не встановлено, що можна трактувати як відсутність впливу місця проживання, рівня соціально-економічного розвитку регіону на наявність надлишкової маси тіла та ожиріння.

Висновки

1. Серед школярів Харківського регіону встановлене переважання дітей із середніми показниками росту, як серед мешканців обласного центру (57,3±2,4%), так і сільської місцевості (61,4±3,4%), $p < 0,001$ ($t=4,3$; $t=4,7$; $p < 0,01$).

2. Виявлені вірогідні відмінності фізичного розвитку за показниками росту: у місті домінували дівчата зі зниженими показниками (в межах 10–25 перцентилів) — 8,5±1,9% і хлопці з високими показниками (в межах 90–97 перцентилів) — 8,7±1,9%, на селі переважали хлопці зі зниженими показниками росту (в межах 10–25 перцентилів) — 14,9±3,4% ($p < 0,01$) порівняно з дівчатами — 6,6±2,6%.

3. Серед дитячого населення міста переважають процеси акселерації з наявністю високорослих дітей у місті 6,2±1,1% проти 3,5±1,4% відповідно.

4. Паралельний порівняльний аналіз за даними ВООЗ та ІОЗДП НАМН України виявив відмінності між результатами майже у 5%, що свідчить про невідповідність для нашого регіону запропонованих ВООЗ нормативних показників.

5. Частка дітей з надмірною вагою за показником ІМТ та його значення понад 97 перцентилів становила достовірну меншість у кожній групі і не мала достовірних відмінностей за місцем проживання дітей.

Практичні рекомендації

Для детальної характеристики стану здоров'я дитячого населення та моніторингу процесів його розвитку необхідно регулярно один раз на рік проводити оцінку стану фізичного розвитку дитини з урахуванням усіх антропометричних даних та обов'язковим розрахунком відповідних показників.

При виявленні відхилень того чи іншого показника, як у бік зменшення, так і в бік збільшення, слід проводити комплексне обстеження дітей на предмет раннього виявлення соматичних захворювань.

На регіональному рівні виникає потреба у регулярній розробці місцевих стандартів антропометричних показників дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Величко В. О. Фізичний розвиток дітей шкільного віку півдня України / В. О. Величко, І. Л. Бабій // Здоров'я ребенка. — 2008. — № 3. — С. 62–64.
2. Зайцева В. Н. Физическое развитие [Электронный ресурс] / В. Н. Зайцева // Здоровье детей. — 2005. — № 12. — Режим доступа : <http://zdd.1september.ru/2005/12/index.htm>. — Название с экрана.
3. Квашніна Л. В. Оценка физического развития ребенка / Л. В. Квашніна // Мистецтво лікування. — 2006. — № 12. — С. 74–76.
4. Лінійні діаграми для оцінки фізичного розвитку школярів: методичні рекомендації / Г. М. Даниленко, О. А. Бесєдіна, О. Ю. Куракса [та ін.]. — Х. : Ін-т охорони здоров'я дітей і підлітків АМН України, 2002. — 23 с.
5. Малютина М. А. Сравнительная характеристика валеологических составляющих качества жизни подростков города и села / М. А. Малютина, А. Н. Корденко // Физическая культура и здоровье. — 2009. — № 6. — С. 72–74.
6. Оценка различий по полу и гетерогенность достижения моторных вех среди популяций, вовлеченных в Многофокусное Исследование ВОЗ Эталонов Роста / Группа ВОЗ по многофокусному исследованию эталонов роста // Acta Paediatrica. — 2006. — Suppl. 450. — P. 66–75
7. Петеркова В. А. Ожирение в детском возрасте / В. А. Петеркова // Ожирение / под. ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М. : Мед. информ. аг., 2004. — 456 с.
8. Разработанные ВОЗ нормы роста детей [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.who.int/childgrowth/standards/ru/>; www.who.int/nutrition/media_page. — Название с экрана.
9. Рост и развитие ребенка / Юрьев В. В., Симаходский А. С., Воронович Н. Н. [и др.]. — СПб, 2003. — 272 с.
10. Середні показники основних показників фізичного та біологічного розвитку дітей початкової школи прикарпатського регіону : метод. реком. / М. М. Мизюк, О. В. Тимошук, З. Б. Суслик. — Івано-Франківськ : Вид-во І-Ф. держ. мед. ун-ту, 2006. — 56 с.
11. Ситуаційний аналіз стану охорони здоров'я дітей та підлітків в Україні. Ч. II : Забезпечення принципу соціальної справедливості відносно здоров'я дітей та підлітків / О. О. Дудіна, Г. О. Слабкий, Р. О. Моїсеєнко [та ін.] // Вісн. соц. гігієни і орг. охорони здоров'я України. — 2008. — № 2. — С. 8–19.
12. Физическое и психическое развитие детей и подростков как показатели состояния здоровья / Н. Д. Бобрищева-Пушкина, Л. Ю. Кузнецова, А. А. Силаева, О. Л. Попова // Практика педиатра. — 2008. — № 3. — С. 36–40.
13. Чмиль И. Б. Особенности возрастной динамики показателей физического развития и здоровья детского населения села и города Красноярского края : автореф. дис. ... канд. биол. наук. : спец. 03.00.13 / И. Б. Чмиль. — Тюмень, 2002. — 20 с.
14. Этнические и территориальные особенности физического развития детей / Э. В. Бушуева, Н. Н. Емельянова, А. Г. Кириллов, Н. А. Матвеева // Здравоохран. Чувашии. — 2004. — № 3. — С. 61–68.
15. Insel P. M. Nutrition / P. M. Insel, R. E. Turner, D. Ross // Jones and Bartlett Publishers. — 3ed. — 2007. — P.1024.
16. Lobstein T. Obesity in children / T. Lobstein // BMJ. — 2008. — Vol. 337. — P. 669.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ И СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ*А.С. Сенаторова¹, Л.Г. Тельнова¹, И.С. Дриль¹, М.О. Гладков², И.Н. Гладкова²*¹ Харьковский национальный медицинский университет, Украина² Балаклейская центральная районная больница, Украина**Цель:** оценить физическое развитие школьников городской и сельской местности Харьковского региона.**Пациенты и методы.** Проведен сравнительный анализ антропометрических данных 612 школьников (324 мальчика и 288 девочек), из которых 415 были жители города Харькова, 197 — жители районов области.**Результаты.** Выявлено достоверное преобладание школьников со средними показателями роста. Установлены отличия в виде преобладания девочек с низкими показателями роста ($8,5 \pm 1,9\%$) и мальчиков с высокими показателями роста ($8,7 \pm 1,9\%$) среди городских школьников. В сельской местности преобладали мальчики с низким ростом ($14,9 \pm 3,4\%$, $p < 0,01$) в сравнении с девочками ($6,6 \pm 2,6\%$).**Выводы.** Физическое развитие школьников сельской и городской местности имеет свои региональные отличия.**Ключевые слова:** дети, школьники, физическое развитие.**A COMPARATIVE SURVEY OF THE PHYSICAL GROWTH AND DEVELOPMENT OF THE SCHOOLCHILDREN WHO LIVE IN THE URBAN AND RURAL AREA***G.S. Senatorova¹, L.G. Telnova¹, I.S. Dryil¹, M.O. Gladkov², I.M. Gladkova²*¹Kharkiv national medical university²Balakliya central district hospital**Objective.** To assess the physical development in the schoolchildren who live in the urban and rural areas in Kharkiv region.**Patient and methods.** The analysis of the anthropometric data of 612 schoolchildren (324 boys and 288 girls), of which 415 being the citizens of Kharkiv and 197 — the Kharkiv region rural dwellers, has been made.**Results.** A vivid domination of the schoolchildren of middle stature has been revealed. The diversity has been established, the predominance of the index of short girls ($8, 5 \pm 1, 9 \%$), and the one of tall boys ($8, 7 \pm 1, 9 \%$) among the urban schoolchildren. In the rural area short boys prevailed (index — $14, 9 \pm 3, 4 \%$ $p < 0, 01$) as to be compared with the girls (index — $6, 6 \pm 2, 6 \%$).**Conclusions.** Physical development in schoolchildren who live in the urban and rural areas has its regional differences.**Key words:** children, schoolchildren, physical growth and development.**Сведения об авторах:****Сенаторова Анна Сергеевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета.

Адрес: г. Харьков, ул. Муранова, 5, ОДКБ, тел.: (057) 777-37-81; факс: (057) 777-37-81. e-mail: Senatorova@pisem.net

Тельнова Лариса Григорьевна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета.

Адрес: г. Харьков, ул. Муранова, 5, ОДКБ, тел.: (057) 777-37-81; факс: (057) 777-37-81.

Дриль Инна Сергеевна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета.

Адрес: г. Харьков, ул. Муранова, 5, ОДКБ, тел.: (057) 777-37-81. e-mail: drilina@rambler.ru

Гладков Михаил Олегович — участковый педиатр Балаклейской центральной клинической районной больницы. Адрес: Балаклейский р-н, г. Балаклия, ул. Партизанская, 25.**Гладкова Ирина Николаевна** — участковый педиатр Балаклейской центральной клинической районной больницы. Адрес: Балаклейский р-н, г. Балаклия, ул. Партизанская, 25. e-mail: tina87gladkova@gmail.com

Статья поступила в редакцию 29.11.2013 г.

ДЕТСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

Отношение к детской психологии как науке можно сравнить с отношением к... детской моде. В современном понимании, одежда для детей — это не уменьшенные копии взрослых моделей, это специально скроенные платья, костюмы и другие элементы, в которых учтены особенности детской фигуры и любовь детей к активному движению. Детская психология — это не наука об «уменьшенной копии взрослых», это знание о том, как развивается личность.

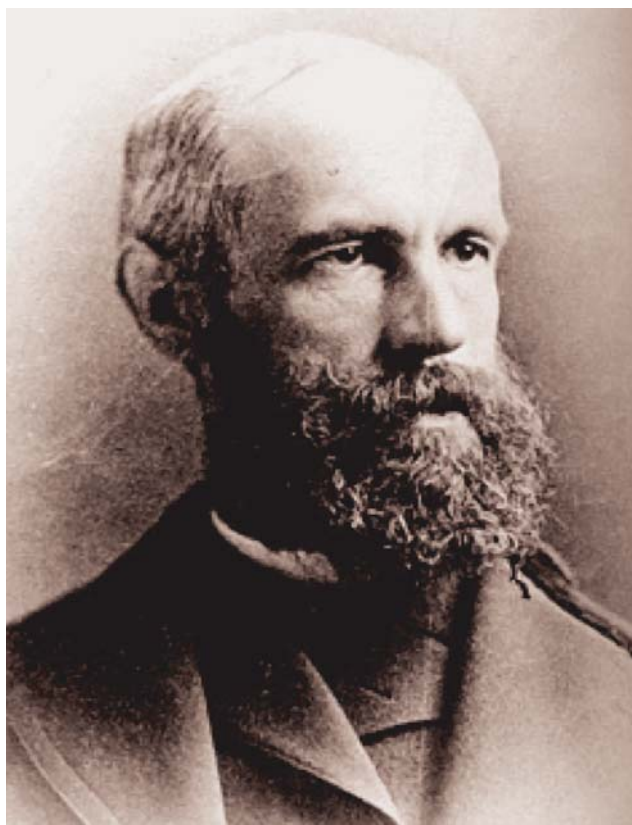
Одни исследователи детской психологии ограничивают свою работу рамками конкретного возрастного периода, например, младенчества или школьного возраста, а другие больше заняты изменениями в психологических конструкциях — познаниях, социализации, агрессии, зависимости. Детская психология включает, как известно, и пренатальный период. В истории определены 4 периода, для которых характерно различное отношение к ребенку. Например, **до 1750 года** рождение и смерть ребенка воспринимались обществом и семьей, как события совершенно естественные. Процент младенческой смертности в этот период был очень высоким, поэтому ребенок считался, как бы странно это сейчас не звучало, существом легко заменимым. Обращались с детьми обычно как с взрослыми, не делая скидок на особенности детского мировосприятия, физиологии, процессов роста.

В период **с 1750 по 1880 год** отношение к детству изменилось — ребенка начали воспринимать существом невинным, оберегали от суровых реалий жизни, постепенно формировалось понятие специфичных потребностей детей в зависимости от возраста и развития. **В конце XIX века** уровень рождаемости начал снижаться, поэтому детей начали считать значительно более ценными существами, чем **в XVII — начале XVIII века**. В моду вошло внушение детям строгих моральных принципов, которые внедрялись методом поощрений и наказаний.

Отношение семьи к ребенку стало зрелым **после 1930 года**. На него больше не смотрят как на легко заменимый, временный предмет потребления, и его больше не эксплуатируют

как дешевую рабочую силу. Ребенок стал ценностью, на него ориентирован определенный сегмент рынка товаров и услуг, его защищает законодательство, в том числе международное.

Отношение к детям в семье и обществе диктовало и отношение к внутреннему миру, психологии, интеллектуальному и нравственному формированию личности. На заре развития детской психологии на детей смотрели как на маленьких взрослых, поэтому логические конструкции для объяснения их поведения не создавались. Так как **до конца XIX века** психо-



Гренвилл Стэнли Холл (1844-1924)

логия не имела официального статуса раздела медицины, поэтому и о детской психологии как отдельной ее ветке не было речи.

Огромную роль в формировании этой науки сыграл американский психолог Гренвилл Стэнли Холл. Он родился **в 1844 году**, собиравшись посвятить свою жизнь духовной карьере, но **в 1874 году** познакомился с известной в то время книгой В. Вундта «Основы физиологической психологии», что стало переломным моментом в карьере Холла.

В 1878 году была готова и представлена к защите его диссертация, рассматривающая вопросы тактильного восприятия пространства. Холл, блистательно защитив ее, первым в Соединенных Штатах Америки получил докторскую степень в области психологии. В то время в США практическая психология не имела успеха, и Холлу пришлось использовать полученные им знания на педагогическом поприще. **В 1882 году** на собрании Национальной педагогической ассоциации он предложил сделать изучение психологии ребенка приоритетным в деятельности учителя. Вскоре, работая в университете Джонса Хопкинса, Гренвилл Стэнли Холл создал одну из первых в Соединенных Штатах научную психологическую лабораторию. **В 1887 году** Холл выступил основателем Американского журнала психологии — первого в США специализированного издания в этой области, существующего до сих пор. Научная деятельность Холла в основном затрагивала проблемы детской и педагогической психологии. В частности, он первым использовал опросники для исследования детской психики, разработав их около двух сотен. На основании полученных материалов он написал работу «Юность», одну из первых научных книг, посвященных психическому развитию в подростковом и раннем юношеском возрасте. Холл представлял формирование детской психики как необратимый переход от низших стадий развития человеческого

рода к высшим. Характер детских игр он трактовал как проявление и «изживание» охотничьих инстинктов первобытных людей, а игры подростков — как воспроизведение образа жизни диких племен. Он считал, что дети должны иметь возможность свободно и беспрепятственно проходить так называемые примитивные стадии личностного развития. Кроме того, Гренвилл Стэнли Холл является автором первого психологического исследования, посвященного проблемам старения — она получила название «Старость».

Еще один ученый, сыгравший важную роль в формировании науки о психологическом и психическом развитии ребенка — Жан Вильям Фриц Пиаже (1896–1980 гг.), известный как создатель теории когнитивного развития.



Жан Пиаже (1896–1980)

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

5 років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

15–17 квітня 2014 року

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

За підтримки:

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

Організатори:

Національна академія медичних наук України

Співорганізатори:



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

Офіційний партнер: Mercedes-Benz

Соціальний партнер: Розвиток України

Міжнародні партнери: TÜRKEL FAIR ORGANIZATION

Партнери:



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



MEDICAEXPO – МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

- Увесь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини
- Всесвітньо відомі бренди
- Інновації та технології
- Нові торгові марки
- Міжнародна участь

PHARMAEXPO – МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА



III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

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

- НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
- ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ
- ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ
- УКРАЇНСЬКІ ТА ЗАРУБІЖНІ ДОПОВІДАЧІ-ЕКСПЕРТИ ГАЛУЗИ
- ІННОВАЦІЙНІ РІШЕННЯ
- ПЕРЕДБАЧЕНА ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ



Одночасно з Форумом відбудеться III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS

Міжнародні інформаційні партнери:

Генеральний стратегічний партнер:

Генеральний інформаційний партнер:

Офіційні інформаційні партнери:

УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Генеральний інформаційний партнер:

Інформаційний партнер:

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

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

www.medforum.in.ua

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Правила подачи материала для публикации:

- Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, основные задания и методы исследования; основная часть (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейшего развития в данном направлении; список литературы, рефераты на русском, украинском и английском языках.
- Материал должен сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором он был выполнен, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности в открытой печати.
- На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес, номера телефонов (служебный, домашний) автора, с которым редакция будет общаться.
- Авторский текстовый оригинал должен состоять из двух экземпляров на украинском или русском языке:
 - текста (объем оригинальных статей, в том числе рисунков, литературы, рефератов, не более 8 страниц, обзоров литературы, лекций, проблемных статей — не более 12 страниц, кратких сообщений, рецензий — не более 7 страниц);
 - списка литературы (если в статье есть ссылки, не более 20 литературных источников, в обзорах — не более 50),
 - таблиц;
 - рисунков (не более 4) и подписей к ним.
- К статье прилагаются рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Резюме является кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должно отражать основное содержание статьи, следовать логике изложения материала и описания результатов в статье с приведением конкретных данных.
- Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом. Для остальных статей (обзор, лекция, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.
- По Приказу ВАК №1111 от 2.11.2012 г. необходимо предоставить в редакцию экземпляр статьи на английском языке для размещения на web-страницах издания.

БЕЗ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ АНГЛИЙСКОЙ ВЕРСИИ СТАТЬИ НЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ И НЕ ПУБЛИКУЮТСЯ.

- Статьи набираются на компьютере в программе Word и подаются распечатанными с CD-диск (дискеты приниматься не будут). Текст реферата следует набирать шрифтом 12 пунктов с межстрочным интервалом — 1,5, придерживаясь таких размеров полей: верхний и нижний — 20 мм, левый — 25 мм, правый — 10 мм. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel и в виде отдельных файлов и вместе с текстовым файлом подаются на диске.
- На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, город в скобках, название статьи, название учреждения, где работают авторы.
- Список литературы подается сразу же за текстом. Авторы упоминаются по алфавиту — сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованных на русском или украинском языках, далее иностранных авторов, а также отечественных, опубликованных на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.
- Ссылки в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. В библиографическом описании книги нужно указать фамилии и инициалы авторов, ее название (если четыре и более авторов — название книги, а потом за косой чертой инициалы и фамилии всех авторов или, если более четырех, трех авторов и слова «и др.»), город, издательство, год издания, общее количество страниц; статьи — фамилии и инициалы авторов, название периодического издания (журнала, сборника научных работ), год, номер (том, выпуск) и страницы (начальная и последняя); автореферата диссертации — фамилия и инициалы автора, название автореферата, далее с заглавной буквы после двоеточия указывают, на соискание какой степени защищается диссертация и в какой отрасли науки, когда и где защищалась (в каком научном учреждении), город и год издания, общее количество страниц. Сокращения слов и их соединений приводят согласно с ГСТУ 3582 97 «Сокращения слов в украинском языке в библиографическом описании. Общие требования и правила».
- Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания их. В подписи к рисунку приводят его название, пояснение всех условных обозначений (цифр, букв, кривых и т.д.). Таблицы должны быть компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно отвечать приведенным в тексте.
- Обозначения разных мер, единицы физических величин, результаты клинических и лабораторных исследований следует приводить согласно Международной системы единиц (СИ), медицинские термины согласно Международной анатомической и Международной гистологической номенклатурам, названия заболеваний по Международной классификации заболеваний 10-го пересмотра, лекарственные средства по Державной Фармакопее (X, XI). Названия фирм и аппаратов необходимо подавать в оригинальной транскрипции.
- Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускается. Аббревиатура расшифровывается после первого упоминания и остается неизменной во всем тексте.
- Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) полагается на авторов. Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.
- Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статей может осуществляться без объяснения его причины и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Редакционный совет



Від **45** кг¹



Від **15** кг²



Від **5** до **15** кг³



Регістраційне посвідчення МОЗУ № ІА/7234/02/01 від 21.07.2010 р., до 21.07.2015 р.;
№ ІА/7234/03/02 від 14.12.2015 р., до 14.12.2017 р.; № ІА/7234/03/01 від 31.08.2012 р., до 31.08.2017 р.

АЗИМЕД®

Інфекції долає просто,
незалежно від зросту

- ▶ Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу⁴
- ▶ Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день⁵

¹ Азимед® 500 мг №3 від 45 кг

² Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл дітям від 15 кг

³ Азимед® 100 мг/5 мл 20 мл дітям від 5 кг до 15 кг

Склад. Діюча речовина: azithromycin; 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, у перерахуванні на азитроміцин, 500 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТС J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- Інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- Інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- Інфекції шкіри та м'яких тканин: хронічна мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні піддерматози;
- Інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений уретрит/цервіцит;
- Інфекції шлунка та дванадцятипалої кишки, спричинені *Helicobacter pylori*, у складі комплексної терапії.

Противпоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків; азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків; дана лікарська форма не призначена для лікування дітей з масою тіла до 45 кг.

Побічні реакції. Свербіж, висипання на шкірі; нудота, діарея; головний біль (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування препарату).

Інформація згідно інструкції препарату Азимед (таб.).

⁴ Оцінка взаємозамінності Азимеда — біоеквівалентність джекачей І. А. Зупанец, д. мед. н., професор; Н. П. Безупля, к. мед. н., доцент; В. В. Лейба, к. біол. н.; І. Н. Орлова, І. В. Кудрик, Ю. Г. Кувайкожа. Національний фармацевтичний університет, Харків; ГП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины»; Корпорация «Артериум», Київ. №1 (167) / 2013. «Ліки України».

⁵ Інформація надана згідно інструкції для застосування препарату Азимед® (повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування).

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакаганського, 139)

* Механізм дії непатентовано і не захищено. Азитроміцин відпускається за рецептом лікаря

Склад. Діюча речовина: азитроміцин.

1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл. порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містять азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг.

2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл. порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містять азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг. Допоміжні речовини: сахароза, натрію фосфат, гідроксипропілцелюлоза, ксантанова камедь, кремнію діоксид колоїдний безводний, ароматизатор вишня, ароматизатор банан, ароматизатор ваніль.

Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТС J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- Інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- Інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- Інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні піддерматози.

Противпоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Рідко з боку крові та лімфатичної системи, психіки, нервової системи органів слуху, серцево-судинної системи, шкіри, системні порушення. Часто з боку травного тракту — нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі.

Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл. порошок д/оральної суспензії:

• Для отримання 25 мл однорідної суспензії необхідно додати 11 мл дистильованої води у флакон з 400 мг азитроміцину.

• Застосовують дітям з масою тіла більше 5 кг до 15 кг.

Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл. порошок д/оральної суспензії:

• Для отримання 35 мл однорідної суспензії необхідно додати 14,5 мл дистильованої води у флакон з 1200 мг азитроміцину.

• Застосовують дітям з масою тіла більше 15 кг.

Інформацію подано відповідно до інструкції препарату Азимед порошок для оральної суспензії.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



АКВА[®] МАРИС

ПРЕПАРАТИ НА ОСНОВІ ВОДИ АДРІАТИЧНОГО МОРЯ

ЧИСТОТА

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ¹

НАТУРАЛЬНІСТЬ

Бренд №1 в Україні²



«Ядран - Галенська Лабораторія д. д.», Хорватія. Представництво в Україні: Київ, вул. Інститутська, 28, блок Е. Тел. (044) 377-54-16.
www.aquamaris.com.ua

Лікарський засіб. РП МОЗ України № UA/9898/01/01 від 30.07.2009. Засоби, що застосовуються місцево при захворюваннях порожнини носа. Код АТХ R01A X10. Показання: гострі та хронічні запальні захворювання порожнини носа, придаткових пазух і носоглотки. Побічні ефекти: можливі алергічні реакції. Має протипоказання. Також наявний спрей назальний Аква Маріс[®] у формі медичного виробу, Р.С. ВМП №12659/2013. Застосовується: при гострих та хронічних запальних захворюваннях носоглотки, придаткових пазух носа та носової порожнини різної етіології (риніти, синусити).

³ З приводу більш детальної інформації щодо препарату Аква Маріс[®] дивіться інструкції для медичного застосування. Інформація призначена для використання в професійній діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

¹ Торговельна марка Аква Маріс[®] - переможець в номінації «Препарат від нежитю» конкурсу «Фаворит Успіху 2011», «Фаворит Успіху 2012». Торговельна марка Аква Маріс[®] - переможець в номінації «Препарат року» серед елімінаційних препаратів конкурсу «Панацея 2012».

² За кількістю реалізованих упаковок препаратів сольових розчинів 2008-2012, компанія SMD.