

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

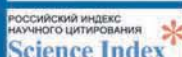
ISSN 1992-5913

4(84)/2017

Подписной индекс 09850



Журнал «Современная педиатрия» реферируется и индексируется



9 771992 591005 >

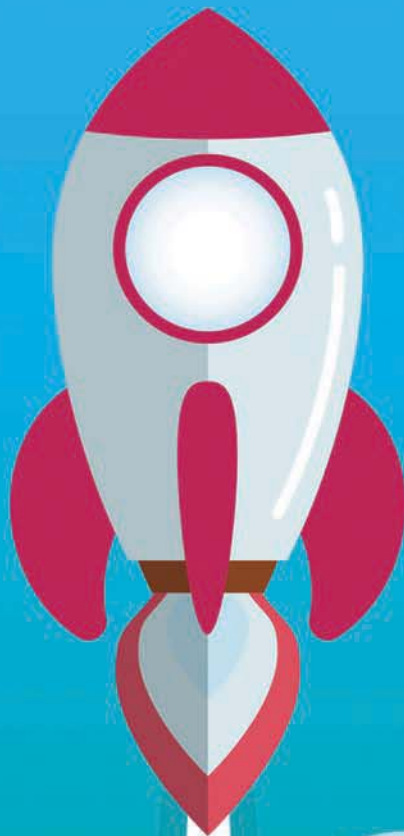


ВІБУРКОЛ

Комплексний гомеопатичний препарат

-Heel 
Healthcare designed by nature

РЯТУВАЛЬНА МІСІЯ ЗАВЕРШИТЬСЯ УСПІШНО!



ОДИН РУХ — І НІХТО НЕ ПЛАЧЕ

Препарат протизапальної, знеболювальної,
седативної, дезінтоксикаційної
та спазмолітичної дії

Для дорослих та дітей

**Увага!
З народження!**



Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування. Вибуркол, супозиторії ректальні.







Р.П. №UA 6662/01/01 від 15.06.12. Склад. Діючі речовини: Atropa belladonna D2, Calcium carbonicum Hahnemanni D8, Matricaria recutita D1, Plantago major D3, Pulsatilla pratensis D2, Solanum dulcamara D4. Побічні ефекти: у дуже поодиноких випадках можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмБХ», Німеччина.



МАГНЕ-В₆®

Корекція дефіциту магнію сприяє усуненню симптомів астеничного синдрому¹:

-  Підвищена втомлюваність
-  Загальна слабкість
-  Нестійкий настрій
-  Погіршення самопочуття
-  Порушення нічного сну
-  Неспокій

Перевірені курси прийому магнію 1-1,5 місяця!^{1,4}



1. Марущко Ю. В. та ін. Корекція недостатності магнію у дітей та підлітків з астеничним синдромом та первинною артеріальною гіпертензією // Методичні рекомендації. - Київ - 2012.
 2. Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В6®, розчин для перорального застосування. Наказ МОЗ України № 897 від 26.08.2016. Р.Л./УА/5476/01/01
 3. Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В6®, таблетки, вкриті оболонкою. Наказ МОЗ України № 787 від 28.07.2016. Р.Л./УА/5476/02/01
 4. Майданник В.Г. Вплив Магне-В6 на вегетативний гомеостаз і психоемоційний статус при вегетативній дисфункції у дітей// Здоров'я України. Педіатрія. – 2010. - №1 – С.9-10
 Реклама лікарського засобу, призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»: м. Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел. +38 (044) 354 20 00, факс +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

Оригінальний французький препарат
 Містить органічні солі магнію з високою біодоступністю^{2,3}
 Містить вітамін В6, що покращує засвоєння магнію^{2,3}

Читайте нас на сайте: <http://med-expert.com.ua>

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION
UKRAINIAN INSTITUTE OF STRATEGIC STUDIES OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
BAKHTIYAROVA D.O.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

Editor-in-Chief — **Berezhnoi V.V.**, *Doctor of Medical Science, Professor, Head of Pediatrics Department № 2, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education*
Chief Scientific Adviser — **Antipkin Yu.G.**, *Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, of the National Academy of Medical Science of Ukraine»*
Deputies Chief Editor
Mamenko M.E., *Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics Department № 2 Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education;*
Volosovets A.P., *Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pediatrics Department № 2 of 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 SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine»*
Project Director Bakhtiyarova D.O.
Executive Editor Sheyko I.A.
Layout and design Scherbatykh V.S.

EDITORIAL BOARD

Chairman of Editorial Board Moiseenko R.A.

Doctor of Medical Science, Professor, Deputy Rector, of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine

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

EDITORIAL COMMITTEE

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

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

PUBLISHERS GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

Publishing frequency — **8 Times/Year**

Qualified by the Higher Attestation Commission of Ukraine, the Decree of the Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine № 1222 from 07.10.2016 y.

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol № 5 from 17.05.2017 y.

Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 4 from 16.05.2017 y.

Passed for printing 23.05.2017 y.

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,
«SOVREMENNAYA PEDIATRIYA»
p/b 80, Kiev, Ukraine, 04211
Tel./fax: +38 044 498-08-80
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua
<http://med-expert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13,95.
Total circulation is 8,000 copies.
Ord. №23.05/01 from 23.05.2017
Printed from the final films
in the «Aurora-print» printing house,
Prichalnaya Str. 5, Kiev, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00 № 777897 from 06.07.2009 y.

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.

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 2017
© Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2017
© Bakhtiyarova D.O., 2017

«SOVREMENNAYA PEDIATRIYA» Journal is reviewed by the Institute of Information Recording Problems of the National Academy of Science of Ukraine

MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, PИHЦ, Science index (eLIBRARY.RU) и Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index, Scientific Indexing Services, BASE, DRJI, Hinari, IJIF, OAJI.

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

Kiev 2017

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

Главный редактор — Бережной В.В., доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика

Главный научный консультант — Антипкин Ю.Г., академик НАМН Украины, директор ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Заместители главного редактора:

Маменко М.Е., доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика

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

Научный редактор — Омельченко Л.И., доктор мед. наук, профессор, зам. директора ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Директор проекта Бахтиярова Д.О.

Выпускающий редактор Шейко И.А.

Верстка и дизайн Щербатых В.С.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии Монсенко Р.А.

доктор мед. наук, профессор, проректор по научно-педагогической и лечебной работе НМАПО имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Заслуженный врач Украины

Абатуров А.Е.	Горленко Л. М.	Каложная Л.Д.	Лаббе Андре (Франция)	Охотникова Е.Н.	Уманец Т.Р.
Багдасарова И.В.	Губертус фон Фосс (Германия)	Квашнина Л.В.	Левицкий А.Ф.	Пагава К.И. (Грузия)	Усонис В. (Литва)
Багмат Л.Ф.		Клименко Т.М.	Мартынюк В.Ю.	Пархоменко Л.К.	Чернышова Л.И.
Банадыга Н.В.	Денисова М.Ф.	Климнюк Г.И.	Марцинковский И.А.	Починюк Т.В.	Шадрин О.Г.
Безруков Л.А.	Донская С.Б.	Козлов Р.С. (Россия)	Марушко Ю.В.	Рыков С.А.	Шамсиев Ф.С.
Бекетова Г.В.	Дудник В.М.	Козьярин И. П.	Мизерницкий Ю.Л. (Россия)	Сенаторова А.С.	Смиян А. И.
Белогорцева О.И.	Дука Е.Д.	Кожара Ю.А.	Няньковский С.Л.	Сокур П.П.	Терещенко А. В.
Беш Л.В.	Емец И.Н.	Коржинский Ю.С.	Овчаренко Л.С.	Токарчук Н.И.	Тяжкая А.В.
Генпе Н.А. (Россия)	Зелинская Н.Б.	Коровина Н.А. (Россия)	Осидак Л.В. (Россия)		
Гойда Н.Г.	Иванов Д.Д.	Косаковский А.Л.			
Горбатюк О.М.		Крамарев С.А.			

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель редакционного совета Слабкий Г.А.

Аряев Н.Л.	Венцовский Б.М.	Горовенко Н.Г.	Дыкан И.Н.	Майданник В.Г.	Проданчук Н.Г.
Бебешко В.Г.	Голубчиков М.В.	Гнатейко О.З.	Козьякин В.И.	Марушко Р.В.	Смиян И.С.
Бережнов С.П.	Гордиенко С.М.	Дудина Е.А.	Коренев Н.М.	Подольский В.В.	Янковский Д.С.

ИЗДАТЕЛЬ ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ МЕД ЭКСПЕРТ»
Свидетельство о государственной регистрации СМИ КВ № 15780-4252 ПР от 27.10.2009 г.

Издается при научной поддержке ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Издается с декабря 2003 г.

Периодичность выхода — 8 раз в год

Приказом МОН Украины № 1222 от 07.10.2016 журнал «Современная педиатрия» включен в перечень специализированных научных изданий Украины в области медицинских наук. В издании могут быть опубликованы основные результаты диссертационных работ

Утверждено ученым советом Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Протокол № 5 от 17.05.2017 г.

Утверждено ученым советом Украинского института стратегических исследований МЗ Украины Протокол № 4 от 16.05.2017 г.

Подписано к печати 23.05.2017 г.

Адрес для переписки:

ООО «Группа компаний Мед Эксперт»,
«Современная педиатрия»
а/я 80, г.Киев-211, Украина, 04211,
Тел./факс: +38 044 498-08-80
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua
<http://med-expert.com.ua/>

Формат 60×90/8. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 17. Уч.-изд. л. 13, 95.,

Общий тираж 8 000 экз.

Зак. № 23.05/01 от 23.05.2017

Отпечатано с готовых фотоформ

в типографии «Аврора-принт»,

г. Киев, ул. Причальная, 5, тел. (044) 550-52-44

Свидетельство субъекта издательского дела:

A00 № 777897 от 06.07.2009 г.

Все статьи рецензированы. Полная или частичная перепечатка и тиражирование каким-либо образом материалов, опубликованных в этом издании, допускается только по письменному разрешению редакции. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель.

© Национальная медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 2017

© Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины, 2017

© Бахтиярова Д.О., 2017

**Внимание! Подписаться на журнал «Современная педиатрия» Вы можете во всех отделениях связи Украины
Подписной индекс 09850**

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

Журнал «Современная педиатрия» включен в наукометрические, реферативные и поисковые базы данных:

MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat,

РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) и Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index,

Scientific Indexing Services, BASE, DRJI, Hinari, IJIF, OAJI. Статья журнала «Современная педиатрия» присваивается DOI

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

THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF UKRAINE
SHUPYK 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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

4(84)/2017

ШКОЛА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Маменко М.Є.
**Зоб у дітей (лекція для педіатрів
та лікарів загальної практики)**

8 *Mamenko M.Ye.*
**Goiter in Children (lecture
for paediatricians and general practitioners)**

ОРГАНИЗАЦИЯ ДЕТСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Пархоменко Л.К.
**Медико-соціальні проблеми підліткового
віку та шляхи їх вирішення**

20 *Parkhomenko L.K.*
**Medical and social problems
in adolescence and ways of their solution**

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

Писанко В.М.
**Ефективність застосування препарату
Респіброн з метою імунопрофілактики
хронічних та рецидивних риносинуситів
у дітей**

22 *Pysanko V.M.*
**Efficacy of Respibron
for the Immunoprophylaxis
of Chronic and Recurrent Rhinosinusitis
in Children**

Усачова О.В.
**Ентеровірусні інфекції: сучасні уявлення
про етіологію, епідеміологію, підходи до
діагностики та лікування ентеровірусних
екзантем у дітей**

29 *Usacheva O.V.*
**Enterovirus infections: modern view
on etiology, epidemiology, diagnostic
approaches and treatment of enteroviral
exanthema in children**

Зинченко С.Н., Козачук В.Г., Чурсина Л.В.
Детские страхи (психология и патология)

36 *Zinchenko S.N., Kozachuk V.G., Chursina L.V.*
Children's Fears (Psychology and Pathology)

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Охотнікова О.М., Поночевна О.В.
**Пріоритетні напрямки підвищення
ефективності мукоактивної терапії
у лікуванні бронхолегеневих
захворювань у дітей**

41 *Okhotnikova E., Ponochevna E.*
**Key priority of mucoactive therapy
efficiency in children
with bronchopulmonary diseases
(a literature review)**

Марушко Ю.В.
Застосування фітотерапевтичних препаратів при кашлі у дітей

Височина І.Л., Абатуров О.Є.
Ефективність превентивного використання флавоноїдів у дітей шкільного віку в комплексі заходів щодо зниження захворюваності на гострі респіраторні захворювання

Гончарь М.О., Логвінова О.Л., Муратов Г.Р., Яблонська Н.М., Помазуновська О.П., Цюра О.М.
Фактори ризику розвитку інтерстиційного захворювання легень у дітей з трисомією по 21 хромосомі

Яблонь О.С., Заїчко Н.В., Мазулов О.В., Россоха З.І., Попова О.Ф.
Патогенетична роль сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Банадига Н.В., Волошин С.Б.
Клініко-генетичні паралелі перебігу бронхіальної астми у дітей

Недельська С.М., Кузнєцова О.Д., Шевченко О.О., Кізілова І.А., Колесник О.Я.
Ефективність пробіотиків у комплексній терапії atopічного дерматиту у дітей

КАРДИОРЕВМАТОЛОГИЯ

Фесенко М.Є., Козакевич В.К., Зюзіна Л.С., Кабіка Т.В., Пеший М.М.
Клініко-інструментальна характеристика малої аномалії розвитку серця (МАРС) у дітей м. Полтави

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Боярская Л.Н., Потапенко С.В.
Оптимизация патогенетической терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Клименко Т.М., Сердцева Е.А., Каратай О.С., Мельничук О.П.
О возможности использования адаптированной смеси на основе козьего молока у новорожденных с перинатальной патологией

Чернишова Л.І., Тесленко М.Ю., Радіонова Н.М., Касьян О.І.
Перебіг ротавірусного гастроентериту у дітей до п'яти років на сучасному етапі

49 Marushko Iu.V.
The use of phytotherapeutic drugs for coughing in children

55 Visochina I.L., Abaturov O.E.
The efficacy of the preventive usage of flavonoids among the school age children in the complex reduction of the acute respiratory diseases incidence

62 Gonchar' M.O., Logvinova O.L., Muratov G.R., Yablons'ka N.M., Pomazunovs'ka O.P., Tsura O.M.
Risk Factors of the Development of Interstitial Lung Diseases in Children with Trisomy 21

66 Yablon O., Zaichko N., Mazulov O., Rossokha Z.I., Popova O.F.
The pathogenic role of surfactant protein B in formation of bronchopulmonary pathology in children

ALLERGOLOGY

72 Banadyha N.V., Voloshyn S.B.
Clinical and genetic parallels of bronchial asthma in children

77 Nedelska S.M., Kuznietsova O.D., Shevchenko O.O., Kizilova I.A., Kolesnik O.Y.
Effectiveness of probiotics in combined therapy of atopic dermatitis

CARDIORHEUMATOLOGY

82 Fesenko M.Ye., Kozakevich V.K., Zyuzina L.S., Kabyka T.V., Pyeshyi M.M.
Clinical and instrumental characteristics of minor cardiac anomalies in children of Poltava

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

86 Boiarskaia L.N., Potapenko S.V.
Optimization of Pathogenetic Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease in Children

91 Klymenko T.M., Serdtseva O.A., Karatai O.S., Melnychuk O.P.
On Feasibility of Adapted Goat Infant Milk Formula Usage in Newborns with Perinatal Pathology

96 Chernyshova L.I., Teslenko M.Yu., Radionova N.M., Kasyan O.I.
Clinical course of rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years in recent times

Шевцова О.М., Лукашук В.Д.,
Алі Самех Алі, Палагнюк Н.О.
**Оптимізація послідовної
антигелікобактерної терапії на основі
препарату вісмуту з включенням
ад'ювантної складової у дітей
з хронічним гастритом**

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Сорокман Т.В., Попелюк Н.О.
**Природжений гіпотиреоз у дітей:
інтелектуальний розвиток та
психосоціальна адаптація**

НЕВРОЛОГИЯ

Яновська Г.О., Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б.
**Зміни метаболізму амінокислот
при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії
та їх залежність від клінічної симптоматики**

ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ

Ахмедли К.Н.
**Особенности дефицита макро-
и микроэлементов при дисплазии
соединительной ткани**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Корниенко Г.В., Дмитряков В.А.,
Свекатун В.Н., Михальчук А.И.
**Клинический случай туберкулёзного
шейного лимфаденита у мальчика 10 лет**

Дорош О.І., Шеремет М.Р.,
Петрончак О.А., Масиник Ю.С.
**Інфантильний злоякісний остеопетроз
у дитини з апалічним синдромом**

ХИРУРГИЯ

Слепов О.К., Мигур М.Ю., Журавель А.О.
**Фактори ризику та їх вплив
на результати хірургічного лікування
високої природженої обструкції тонкої
кишки у новонароджених дітей**

Сапунков О.Д., Косаковський А.Л.,
Сапункова Л.О.
**Особливості будови барабанної порожнини
у плода людини дев'ятого місяця розвитку**

101 Shevtsova O.M., Lukashuk V.D.,
Ali Sameh Ali, Palahniuk N.O.
**Optimizing of Sequential *H. pylori*
Eradication Bismuth-Based Combined
with an Adjuvant Therapy
in Children with Chronic Gastritis**

ENDOCRINOLOGY

107 Sorokman T.V., Popeliuk N.O.
**Congenital hypothyroidism in children:
the intellectual development
and psychosocial adaptation**

NEUROLOGY

112 Yanovska A.A., Grechanina E.Ya., Grechanina Yu.B.
**Changes of the amino acid metabolism
in hypoxic-ischemic encephalopathy
and their dependence on clinical symptoms**

FOREIGN EXPERIENCE

117 Akhmedly K.
**The features of macro-
and micronutrients deficiency
in the connective tissue dysplasia**

CLINICAL CASE

120 Kornienko G.V., Dmitryakov V.A.,
Svekatun V.N., Mihalchuk A.I.
**A clinical case of tuberculous cervical
lymphadenitis in a 10-year-old boy**

124 Dorosh O.I., Sheremet M.R.,
Petronchak O.A., Masynyk Yu.S.
**Malignant infantile osteopetrosis
in a child with apallic syndrome**

SURGERY

134 Slieпов O., Migur M., Juravel A.
**Risk factors and their
influence on the surgical
results of congenital duodenal
obstruction in infants**

139 Sapunkov O.D., Kosakovskiy A.L.,
Sapunkova L.O.
**Peculiarities of the tympanic cavity
structure in the ninth month human fetus**

International Exhibition



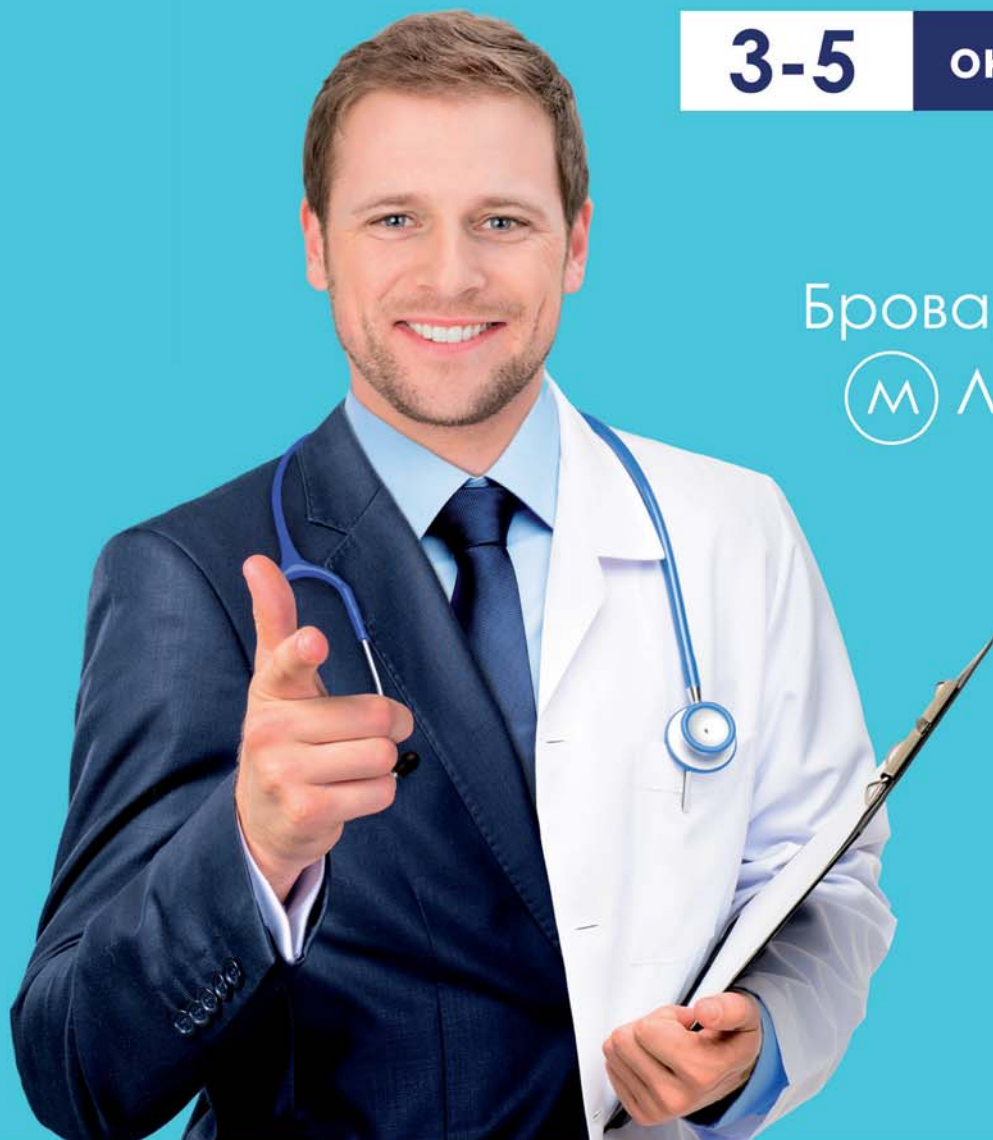
PUBLIC HEALTH

26-я Международная медицинская выставка «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

3-5

октября

2017



Киев, МВЦ
Броварской пр-т, 15
М Левобережная

В рамках выставки:
Всеукраинское награждение
«ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ГОДА-2017»

Организаторы:



Премьер Экспо
Тел: +38 (044) 496-86-45
E-mail: ph@pe.com.ua

Проходит одновременно:



V Международная выставка и конференция
медицинского туризма MTEC.Kiev 2017

www.publichealth.com.ua



УДК 616.438-053.2(042.4)

М.Є. Маменко

Зоб у дітей (лекція для педіатрів та лікарів загальної практики)

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):8-15; doi 10.15574/SP.2017.84.8

Показано механізми виникнення, чинники розвитку та основні напрямки діагностики і лікування йододефіцитних захворювань, у тому числі зоба. Основою профілактики йододефіцитних захворювань є постійна сапліментация йоду, яка проводиться шляхом збагачення харчової солі. Для лікування йододефіцитних захворювань (у тому числі зоба) в Україні використовують таблетовану форму калію йодиду.

Ключові слова: йододефіцитні захворювання, зоб, діагностика, лікування, профілактика.

Goiter in Children (lecture for paediatricians and general practitioners)

M.Ye. Mamenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The mechanisms of origin, development factors and main trends of diagnosis and treatment of iodine deficiency diseases, including goiter, are shown. The basis for the prevention of iodine deficiency diseases is the continuous iodine supplementation, which is carried out by enriching the dietary salt. A tablet form of potassium iodide is used for the treatment of iodine deficiency disorders (including goiter) in Ukraine.

Key words: iodine deficiency diseases, goiter, diagnostics, treatment, prophylaxis.

Зоб у детей (лекция для педиатров и врачей общей практики)

М.Е. Маменко

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

Показаны механизмы возникновения, факторы развития и основные направления диагностики и лечения йододефицитных заболеваний, в том числе зоба. Основой профилактики йододефицитных заболеваний является постоянная сапліментация йода, которая проводится путем обогащения пищевой соли. Для лечения йододефицитных заболеваний (в том числе зоба) в Украине используется таблетированная форма калия йодида.

Ключевые слова: йододефицитные заболевания, зоб, диагностика, лечение, профилактика.

Щитоподібна залоза (ЩЗ) — ендокринний орган у формі метелика, розташований у нормі на передній поверхні ший. Основною її функцією є продукція йодовмісних гормонів — трийодтироніну (Т3) і тироксину (тетрайодтироніну, Т4). У свою чергу тиреоїдні гормони (ТГ) регулюють процеси росту, розвитку, диференціювання, обміну речовин і енергії, функціональну активність мозку, серця, м'язів та інших органів і тканин людського організму.

Терміном «зоб» сьогодні прийнято позначати дифузне або вузлове збільшення ЩЗ будь-яких розмірів та різної етіології. Внаслідок анатомічного взаємозв'язку ЩЗ із трахеєю, гортанню, ларингеальними нервами та стравоходом, її ненормальний ріст може спричинити різні синдроми стиснення. Іноді великий зоб може поширюватися у ретростернальний простір, навіть істотно не виступаючи вперед. Наявність зоба не завжди свідчить про порушення функціональної активності даного ендокринного органу. Збільшеною може бути ЩЗ, яка синтезує надлишок тиреоїдних гормонів (токсичний зоб) або їх недостатню кількість (гіпотиреоїдний зоб). Однак у дитячому віці

найчастіше за рахунок збільшення ЩЗ вдається забезпечити адекватний тиреоїдний гормоногенез — еутиреоз (нетоксичний зоб).

Етіологія і патогенез

Основна функція ЩЗ полягає у захопленні йоду з крові людини для залучення його в тиреоїдний синтез. У тілі дорослої людини міститься 15–20 мг йоду, 70–80% якого сконцентровано в ЩЗ. В умовах йодного дефіциту інтратиреоїдний вміст цього мікроелемента може знизитися до 20 мкг. У йодозабезпечених регіонах ЩЗ використовує 60 мкг йоду щодня для того, щоб підтримати тиреоїдний синтез і збалансувати втрати. Трансмембранний транспорт здійснюється проти градієнта концентрації, яка в 20–50 разів вища в ЩЗ, ніж у плазмі [25,26].

На апікальній мембрані тиреоцитів за допомогою ферменту тиреопероксидази (ТПО) і перекису водню відбувається окислення йоду та його приєднання до тирозольного залишку тиреоглобуліну, внаслідок чого утворюються монойодтирозин і дийодтирозин. Ці дві молекули є прекурсорами тиреоїдних гормонів. Під впливом ТПО з'єднання монойодтирозину і дийодтирозину призводить до утворення Т3,

а злиття двох дийодтирозинів формує Т4. Йод становить 59% молекулярної маси трийодтироніну і 65% тироксину. У ЩЗ йод у з'єднанні з тиреоглобуліном накопичується в колоїді тиреоїдних фолікулів [25,26].

На даний час розраховані і затверджені Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародною радою з контролю за йододефіцитними захворюваннями (МРКІДЗ) рекомендовані рівні щоденного споживання йоду, які забезпечують адекватний тиреоїдний гормоногенез, а відтак — запобігають розвитку зоба, гіпотиреозу та інших йододефіцитних захворювань (ЙДЗ) [23,24].

Рекомендовані ВООЗ рівні щоденного споживання йоду:

Діти 0–5 років	90 мкг
Діти 6–12 років	120 мкг
Підлітки старші за 12 років та дорослі	150 мкг
Вагітні	250 мкг
Жінки під час лактації	250 мкг

Функцію ЩЗ контролює тиреотропний гормон гіпофізу (тиреотропін, ТТГ) шляхом впливу на відповідні рецептори тиреоцитів. У свою чергу синтез та вивільнення ТТГ залежать від тиреотропін-релізінг гормону (ТРГ) гіпоталамусу. Тиреотропний гормон гіпофізу впливає на ріст, диференціювання клітин, продукцію та секрецію гормонів ЩЗ. Концентрації тиреоїдних гормонів у сироватці крові регулюють продукцію ТТГ за принципом зворотного зв'язку. Порушення балансу гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної вісі призводить до змін функції та структури ЩЗ. Стимулювання рецепторів ТТГ ЩЗ може здійснюватись шляхом безпосереднього впливу тиреотропіну, антитіл до рецепторів ТТГ або агоністів рецепторів ТТГ, таких як хоріонічний гонадотропін, що може призвести до утворення дифузного зоба. Ураження окремих клітин або їх груп запальним процесом, злякисні новоутворення, метастази у ЩЗ можуть сприяти розвитку вузлового зоба [9–11,22].

Збільшення ТТГ стимулює зростання кількості тиреоцитів, збільшення їх розмірів та загального об'єму ЩЗ, що за своєю фізіологічною суттю є компенсаторною реакцією, спрямованою на нормалізацію продукції гормонів ЩЗ. Найбільш поширеними причинами первинної гіпофункції ЩЗ вважають вроджені дефекти тиреоїдного гормоногенезу, дефіцит йоду та вплив зобогенів. Крім того має значення стимуляція рецепторів ТТГ специфічними

антитілами, резистентність гіпофізу до впливу тиреоїдних гормонів, аденоми гіпоталамусу або гіпофізу, а також пухлин, що виробляють хоріонічний гонадотропін людини [11].

Причини, що призводять до розвитку зоба:

- Йодний дефіцит
- Аутоімунний тиреоїдит — хвороба Хашимото або післяпологовий тиреоїдит
- Надлишок йоду (ефект Вольфа—Чайкофа)
- Прийом літію (знижує вивільнення ТГ)
- Зобогени
- Стимуляція рецепторів ТТГ тиреотропіном, який продукується внаслідок резистентності гіпофізу до ТГ, пухлинами гіпофізу
- Стимуляція рецепторів ТТГ гонадотропінами та/або тиреостимулюючими імуноглобулінами
- Вроджені дефекти біосинтезу гормонів ЩЗ
- Вплив радіації
- Хвороби накопичення / інфільтративні захворювання
- Резистентність до гормонів ЩЗ (у т.ч. гіпофізарна резистентність до ТГ із підвищенням ТТГ)
- Підгострий тиреоїдит
- Безсимптомний тиреоїдит
- Зоб Ріделя
- Інфекційні агенти:
 - гострий гнійний тиреоїдит — бактерії
 - хронічні тиреоїдити — мікобактерії, гриби та паразити
- Гранулематозні захворювання
- Злякисні новоутворення ЩЗ

Найбільш поширеним етіологічним фактором, що призводить до збільшення ЩЗ, у всьому світі є йодний дефіцит (ЙД). За даними МОЗ України, як мінімум, кожна десята дитина шкільного віку в країні має дифузний нетоксичний зоб, загально визнаною причиною якого в усьому світі вважається ЙД. У загальній структурі тиреоїдної захворюваності на його частку припадає понад 97% випадків [3].

Відносно дифузного нетоксичного зоба традиційно використовуються терміни «ендемічний». Тривалий час йододефіцитний зоб вважався локальною («ендемічною») проблемою для гірських районів планети. Натепер доведено існування ЙД, як проблеми на популяційному рівні в 130 континентальних країнах світу. Тому термін «ендемічний» усе рідше використовується в науковій літературі, оскільки проблема поширеності зоба є скоріше глобальною, ніж локальною [9–11,25,26].

В умовах недостатнього йодного надходження знижується продукція гормонів ЩЗ — виникає гіпотироксинемія. У відповідь на зниження концентрації ТГ у сироватці крові гіпофіз збільшує секрецію ТТГ. Таким чином, саме гіпотироксинемія є основним пусковим механізмом розвитку дифузного нетоксичного зоба [10,11,25].

Процес формування зоба полягає у збільшенні кількості тиреоцитів і фолікулів (гіпер-

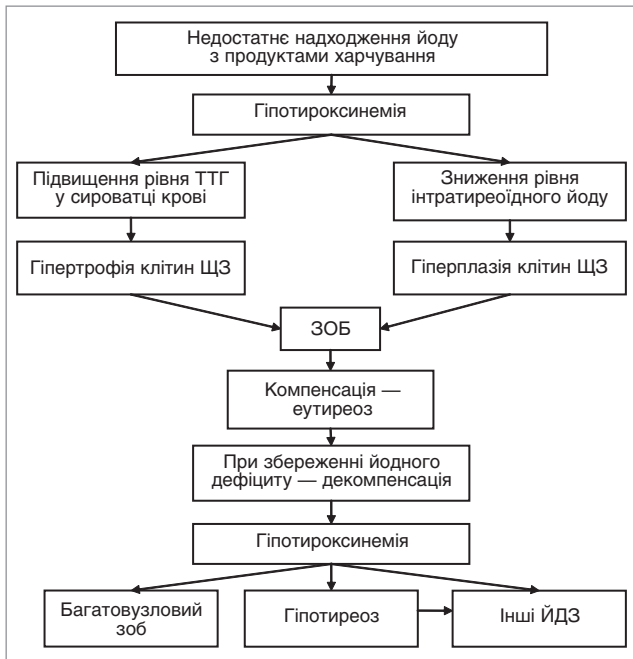


Рис.1. Механізм утворення зоба при йодному дефіциті

плазія) та зростанні обсягу клітин (гіпертрофія). Крім ТТГ, на цей процес впливають інші інтратиреоїдні чинники зростання. При цьому тиреотропін переважно відповідає за розвиток гіпертрофії, а зниження інтратиреоїдної концентрації йоду — за індукцію реплікації клітин [9–11,25].

Завдяки збільшенню об'єму ЩЗ й активізації інтратиреоїдного захоплення йоду на певний час вдається досягти нормалізації тиреоїдного гормоногенезу. Тому функціональний стан ЩЗ на початкових етапах розвитку дифузного нетоксичного зоба частіше оцінюється як еутиреодний. Однак в умовах збереження ЙД епізоди гіпотироксинемії повторюються, призводячи до подальшого збільшення ЩЗ, утворення в ній вузлів. Великий колоїдний зоб є реакцією дезадаптації. Низький вміст йоду в збільшеній ЩЗ при високій концентрації ТТГ призводить до зниження ступеня йодизації тиреоглобуліну. Надмірний гідроліз і дейодинація вільних йодтирозинів сприяє вимиванню частини йоду з тиреоцитів. У цих умовах збільшуються втрати йоду із сечею, що може бути помилково сприйнято як поліпшення йодного забезпечення, але насправді призводить до формування «згубного кола» [9–11,16,25].

Безумовно, до розвитку зоба можуть призводити й інші причини. Так, в країнах з надмірним надходженням йоду в організм людини, наприклад в Японії, а так само на територіях, де ЙД ліквідовано шляхом прийняття законів щодо масової йодної профілактики, загальна поширеність зоба в дитячій популяції значно

нижча, а в його структурі домінують аутоімунний тиреоїдит (хвороба Хашимото) і дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса) [4].

Хвороба Хашимото — аутоімунне захворювання, яке супроводжує деструкцією тиреоїдної тканини, що в свою чергу призводить до зниження рівня синтезу тиреоїдних гормонів. У відповідь на зниження їх концентрації у сироватці крові гіпофіз збільшує продукцію ТТГ. Надлишкова стимуляція ЩЗ тиреотропіном призводить до її збільшення і формування зоба [11].

Інша поширена причина зоба — хвороба Грейвса. До збільшення ЩЗ у даному випадку призводить продукція імунною системою тиреостимулюючих антитіл, які викликають не тільки розростання ЩЗ, але й гіперпродукцію тиреоїдних гормонів (синдром гіпертиреозу) [11].

До значного збільшення тиреоїдних обсягів може привести утворення множинних вузлів (багатовузловий зоб), травми та інфекції ЩЗ, генетичні дефекти, пухлини (доброякісні та злоякісні). Однак у педіатричній практиці ці захворювання ЩЗ зустрічаються вкрай рідко [9–11].

На морфофункціональний стан ЩЗ, крім природного ЙД, впливає цілий ряд факторів навколишнього середовища, які отримали назву «зобогени» або «ендокринні дизраптори». Єдиного погляду на їх роль у формуванні зоба у дітей не існує. Не розроблено й універсальної класифікації зобогенів. Сьогодні більшість дослідників дійшли висновку, що на ендокринну систему людини постійно впливає значна кількість патологічних факторів (дизрапторів), ефекти більшості з яких мають дозозалежний характер [1,20].

Зобогени природного походження:

- речовини, які містяться в деяких рослинах (тіоціанат, ціаноглікозиди, фітоестрогени, флавоноїди білокачанної капусти, ріпи, сої, кукурудзи);
- геохімічні особливості місцевості (високий вміст у ґрунті рухомого марганцю, низький вміст цинку, кобальту і селену);
- вода високого ступеня загальної мінералізації і жорсткості;
- високий вміст фтору у питній воді.

Зобогени антропогенного походження:

- пестициди (гербіциди, фунгіциди, інсектициди);
- хімічні речовини промислового походження:
 - біфеноли пластикових упаковок;
 - алкілфеноли побутових детергентів;
 - УФ-фільтри косметичних засобів;
 - компоненти дитячих фарб та іграшок тощо;
- радіаційне забруднення території;
- поліютант, які утворюються при видобутку вугілля і в промисловості;
- хлорування питної води;
- медичні препарати;
- куріння тощо

Має значення збалансованість раціону людини, передусім за такими нутрієнтами, як білок, залізо, вітамін А, цинк і селен. Крім того, негативно впливає на функціональний стан гіпофізарно-тиреїдної системи куріння, як активне, так і пасивне [1,4,6,20].

Безумовно, одним із значущих патологічних факторів є забруднення довкілля. Значна частина населення України живе в небезпечних екологічних умовах, що негативно впливає на якість і тривалість життя. Найбільш інтенсивний вплив комплексу несприятливих медико-соціальних та екологічних факторів відчувають на собі жителі областей, де розташовані підприємства металургійної, вугільної, хімічної, будівельної та атомної промисловості [4,6].

Для ЩЗ загроза впливу ендокринних дизрапторів полягає у порушенні тиреоїдного синтезу на різних етапах: зменшення інтратиреоїдного засвоєння йоду за рахунок блокади Na^+/I симпортера; зниження функціональної активності тиреопероксидаз; порушення транспорту, розподілу та дейодинації тиреоїдних гормонів у печінці. Описані ефекти здатні призводити до відносної йодної недостатності навіть в умовах адекватного йодного забезпечення. При існуванні ЙД у регіоні негативний вплив зобогенів на ЩЗ суттєво посилюється.

Епідеміологія

Зоб — одне з найпоширеніших неінфекційних захворювань людини. Оскільки головним етіологічним фактором розвитку зоба є ЙД, частота цього захворювання коливається в різних популяціях та залежить від важкості ЙД в країні та ефективності профілактичних заходів. В Україні, за даними скринінгових досліджень, частота зоба у дітей молодшого шкільного віку коливається в межах 7–60%, залежно від регіону, із трендом до зростання зі сходу на захід. Частота зобів зменшується зі збільшенням віку, але зростає частота вузлових утворень [3,5].

Крім того, останніми роками фіксується зростання захворюваності на рак ЩЗ у всьому світі. Окремі дослідники вважають, що ця тенденція може бути пов'язана з покращенням методів виявлення та діагностики [13].

На частоту зоба в популяції не впливає расова приналежність. Але є певні гендерні відмінності: вважається, що жінки майже у чотири рази частіше страждають на патологію ЩЗ [11].

Природжені вади розвитку ЩЗ у чоловіків також зустрічаються рідше, ніж у жінок, але, коли вони виявляються, вони частіше стають злоякісними.

Клінічна картина

Якщо функціональна активність ЩЗ збережена (еутиреоз), скарг у пацієнта може не бути. Тільки при значному розмірі зоба дитину можуть турбувати дискомфорт у ділянці шиї, дисфагія, відчуття грудки при ковтанні, нестачі повітря, задишка, стридор тощо. Інколи батьки звертають увагу на змінену форму шиї дитини або пацієнт власноруч пальпує збільшення чи набряк на шиї. Біль у ділянці локалізації ЩЗ пацієнт може відчувати при виникненні крововиливу, запалення, некрозу або при злоякісних новоутвореннях.

Маніфестні симптоми захворювання зазвичай з'являються за наявності гіпо- або гіпертиреозу. При зниженні функціональної активності ЩЗ дитина може відставати у фізичному та нервово-психічному розвитку. Відзначається зниження пам'яті, уваги, непереносимість холоду, збільшення маси тіла, можуть з'являтися закрепи, порушення серцевого ритму, зниження АТ та інші клінічні симптоми гіпотиреозу.

При надмірній продукції ТГ дитина виглядає надмірно збудженою, відзначаються тахікардія, аритмія, підвищення АТ, втрата маси тіла. Якщо зоб із гіпертиреозом зумовлений хворобою Грейвса, дитина може мати офтальмопатію різного ступеня.

Діагностика починається зі звичайного огляду дитини, який дозволяє не тільки побачити збільшену ЩЗ, але й виявити ознаки гіпер- або гіпотиреозу. Ретростернальний зоб може не виявлятися при фізичному огляді.

Обстеження ЩЗ краще проводити при вертикальному положенні пацієнта, сидячи або стоячи. Огляд збоку може краще окреслити профіль ЩЗ. Пацієнта можна попросити зробити ковток води: ЩЗ повинна рухатися при ковтанні.

Найбільш простим і доступним методом оцінки стану ЩЗ є пальпація. Пальпацію ЩЗ можна проводити як стоячі перед пацієнтом, так і з-за спини хворого. Його шия має бути розслабленою і не перегинатися. Пальпація дозволяє виключити псевдозоб (виступання ЩЗ у дітей астеничної статури). При пальпації оцінюється розмір, консистенція, температура кожної частки, наявність включень та вузликів, стан лімфатичних вузлів.

Сучасна класифікація зоба адаптована експертами для проведення скринінгових досліджень та враховує особливості росту дитини. Об'єм однієї долі ЩЗ у нормі менший за розмір дистальної

фаланги великого пальця обстежуваного. Якщо розмір хоча б однієї долі перевищує даний параметр або навіть при збереженні нормальних розмірів пальпується вузлове утворення — констатується наявність зоба І ступеня. Якщо ж зоб видно при нормальному положенні шиї — у дитини має місце ІІ ступень збільшення ЩЗ [24].

Спрощена класифікація зоба* за даними пальпації (ВООЗ/МРКІДЗ, 2007)	
Ступінь 0	Зоб не пальпується та не візуалізується
Ступінь I	Зоб пальпується, але не помітний при звичайному положенні шиї (тобто ЩЗ візуально не збільшена). Вузлові утворення в ЩЗ при збереженні її розмірів
Ступінь II	Опухлість на шиї помітна при звичайному положенні шиї та при пальпації шиї підтверджується наявність збільшеної ЩЗ

Примітка: *ЩЗ вважається зобом, якщо кожна бокова частка має об'єм більший, ніж кінцева фаланга великих пальців рук досліджуваного.

Пальпація ЩЗ при дифузному нетоксичному зобі безболісна, орган м'яко-еластичної консистенції, рухливий, поверхня його рівна.

Пірамідальна частка часто збільшується при хворобі Грейвса. Якщо ЩЗ при пальпації нагадує гуму, то це може вказувати на тиреоїдит Хашимото, а тверда ЩЗ характерна для злоякісних новоутворень та зоба Риделя.

Якщо пальпується декілька вузликів, ця знахідка може вказувати на багатонодулярний зоб або тиреоїдит Хашимото. Поодинокий твердий вузлик свідчить про злоякісність, але іноді може бути кістою ЩЗ.

Дифузне розм'якшення ЩЗ говорить про підгострий тиреоїдит, а місцеве може вказувати на крововилив у вузол або некроз.

Збільшення шийних лімфатичних вузлів може бути ознакою метастатичного раку ЩЗ.

Пальпація токсичного зоба може викликати хвилювання у пацієнта із маніфестним гіпертиреозом.

Загалом за результатами об'єктивного обстеження зоб можна віднести до одного з наступних варіантів:

- токсичний зоб: зоб, який асоціюється з гіпертиреозом. Наприклад: дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса), токсична аденома (хвороба Пламмера);
- нетоксичний зоб: зоб, який не супроводжується розвитком гіпертиреозу або гіпотиреозу. Може бути дифузним або багатовузловим, але дифузний зоб часто трансформується у вузловий зоб. Наприклад: хронічний лімфоцитарний тиреоїдит (хвороба Хашимото), зоб на ранніх етапах розвитку хвороби Грейвса, ендемічний зоб,

спорадичний зоб, вроджений зоб та пубертатний зоб.

Інструментальні дослідження. Якщо пальпаторно виявлено зоб, дитині необхідно провести ультразвукове дослідження, яке є більш точним і чутливим методом оцінки змін обсягу і структури ЩЗ [12,14,16,17,22,25,26].

Об'єм кожної частки ЩЗ розраховують за формулою:

$$V(\text{мл}) = 0,479 \cdot \text{глибина (см)} \cdot \text{ширина (см)} \cdot \text{довжина (см)}.$$

Об'єм ЩЗ складається із суми об'ємів двох часток. Розміри перешийка при цьому не враховують [7,24,25].

Нормальний об'єм ЩЗ залежить від площі поверхні тіла (ППТ, м²), яка визначається за номограмою або розраховується за формулою [7,24,25]:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = W^{0,425} \cdot H^{0,725} \cdot 71,84 \cdot 10^{-4},$$

де W — маса тіла, кг; H — довжина тіла, см.

Результати співвідносяться з нормативними даними ВООЗ (2001), які затверджені для використання в Україні чинними стандартами надання допомоги дітям із захворюваннями ендокринної системи. Крім того, наприкінці 2007 р. ВООЗ/МРКІДЗ/ЮНІСЕФ затвердили нові, більш жорсткі, нормативи максимального об'єму ЩЗ [7,24,25].

Нормальний об'єм щитоподібної залози у дітей (97-й перцентиль; за даними УЗД) відповідно до площі поверхні тіла (ВООЗ/МРКІДЗ/ЮНІСЕФ, 2001 та 2007) [23,24]												
ППТ (м ²)	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	
2001	Дівчатка	—	3,4	4,2	5,0	5,9	6,7	7,6	8,4	9,3	10,2	11,1
	Хлопчики	—	3,3	3,8	4,2	5,0	5,7	6,6	7,6	8,6	9,9	11,2
2007	Дівчатка	2,56	2,91	3,32	3,79	4,32	4,92	5,61	6,40	7,29	8,32	—
	Хлопчики	2,62	2,95	3,32	3,73	4,20	4,73	5,32	5,98	6,73	7,57	—

При дифузному нетоксичному зобі ЩЗ зазвичай збільшена рівномірно, ехогенність її нормальна або помірно знижена/підвищена. Ехоструктура частіше однорідна, проте при тривалій хворобі можливе утворення ділянок фіброзу, зернистості, вузлових утворень [12].

Рентгенографія використовується для візуалізації кальцифікатів у ЩЗ та регіональних лімфатичних вузлів [11].

КТ-сканування та МРТ є більш точними методами діагностики, ніж рентгенографія. Вони можуть використовуватися для визна-

чення впливу збільшеної ЩЗ на сусідні структури, для спостереження за пацієнтами з раком ЩЗ та для спрямованої біопсії ЩЗ [13,18].

Радіоізотопне сканування (сцинтиграфія) використовується для оцінки функції ЩЗ та її анатомії при гіпертиреозі, а також для визначення функції вузликів та в діагностиці раку ЩЗ [11].

Гормональні дослідження. Для оцінки функціональної активності ЩЗ на етапі первинної діагностики достатньо провести визначення ТТГ. З огляду на чутливі аналізи третього покоління, за відсутності симптомів гіпертонії та гіпотиреозу подальші тестування не потрібні. Вимірювання вільного тироксину (Т4 віль.) є наступним кроком (тестом другого рівня) [7].

Якщо значення ТТГ та Т4 віль. відповідають нормі згідно референтних даних лабораторії, констатується наявність еутиреозу. Незначне підвищення ТТГ (не більше 10 мОд/л) при збереженні нормального рівня продукції тиреоїдних гормонів відповідає субклінічному гіпотиреозу. Маніфестний гіпотиреоз у педіатричній практиці зустрічається рідко і характеризується підвищенням ТТГ понад 10,0 мОд/л при зниженні рівня Т4 віль [7].

Для етіологічної діагностики аутоімунних уражень ЩЗ призначають визначення титру антитіл до тиреопероксидази (АТПО) та/або титру антитіл до мікросомальної фракції тиреоцитів (АМФ). При дифузному нетоксичному зобі вони зазвичай у межах норми або незначно підвищені (не більше ніж у 2–3 рази) [7].

Визначення йоду в сечі для діагностики зоба не проводиться [7,25,26].

Таким чином, діагноз «Дифузний нетоксичний (простий) зоб» встановлюється за наявності рівномірного збільшення в об'ємі ЩЗ при збереженні або помірного зниженні її функціональної активності та відсутності ознак аутоімунного характеру захворювання.

Діагностичні процедури

Тонкогольова пункційна біопсія використовується для цитологічної діагностики, що дозволяє верифікувати причину збільшення ЩЗ. Зазвичай процедура не використовується для обстеження пацієнта із дифузним нетоксичним зобом або за наявності невеликих (до 1 см) вузликів. Однак завдяки високій безпеці тонкогольова пункційна біопсія широко застосовується в повсякденній клінічній практиці. Використання для біопсії великих голок дає змогу отримувати фрагмент тканини, але супроводжується

вищими ризиками ускладнень, тому цю процедуру використовують лише в складних випадках [15].

У пацієнтів із дифузним нетоксичним зобом при проведенні **гістологічного дослідження** можна виявити гіперплазію, збільшення колоїду та утворення вузлів. При багатовузловому зобі спостерігається нодулярна гіперплазія. При запальних захворюваннях ЩЗ, таких як хронічний лімфоцитарний (Хашимото) тиреоїдит, гістологічно знаходять змішану популяцію лімфоцитів та доброякісних фолікулярних клітин. Злоякісні вузли можуть походити з фолікулярних клітин, наприклад папілярні (найпоширеніші), фолікулярні, клітини Гюртле або анапластичні. Вони також можуть походити з парафолікулярних клітин, медулярної карциноми або лімфоми тощо [11,15].

Лікування

Дієта. Харчування відіграє суттєву роль у розвитку йододефіцитних (ендемичних або спорадичних) зобів. Дієтичні фактори включають ЙД, вживання зобогенів, недоїдання білків та нестачу енергії. Часто ці фактори вливають одночасно. Важливе профілактичне значення має регулярне вживання морепродуктів та постійне використання для приготування їжі йодованої солі, а також запобігання надмірному вживанню сої, білокачанної капусти, ріпи, кукурудзи. Питна вода має бути помірно жорсткою, нехлорована [1,4,5,9,10,20,23–26].

Лікування будь-яких ЙДЗ починають із нормалізації надходження йоду в межах фізіологічної потреби. Сапліментация йоду призводить до зменшення об'єму ЩЗ та підвищує рівень йодурії, позитивно впливає на фізичний та психомоторний розвиток дитини (рівень доказовості В). Сапліментация йоду здійснюється у вигляді калію йодиду або калію йодату. Доза йоду має відповідати щоденній потребі організму залежно від віку та фізіологічного стану (див. вище) [7,23–25].

Терапія зоба проводиться в амбулаторних умовах. Її метою є нормалізація об'єму ЩЗ. В Україні для лікування ЙДЗ використовують калію йодид у вигляді таблеток. При нормалізації надходження йоду в організм дитини активізується тиреоїдний синтез, гіпофіз знижує продукцію ТТГ, тим самим зменшуючи стимуляцію ЩЗ. Препарати калію йодиду приймають безперервно протягом 6 місяців. Доза залежить від віку: дітям до 6 років, відповідно до чинних протоколів, слід приймати 100 мкг калію йодиду щодня; дітям віком 6–12 років —

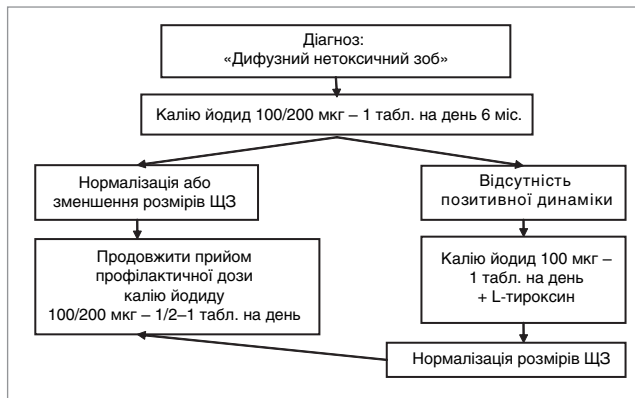


Рис. 2. Схема терапії дифузного нетоксичного зоба у дітей

150 мкг 1 раз на день; дітям старше 12 років – 150–200 мкг 1 раз на день [2,5,7].

Тільки якщо безперервний прийом препаратів калію йодиду протягом півроку не дав ефекту (зоб не зменшився або зменшився менш ніж на 50%), рекомендується перейти на комбіновану терапію: калію йодид 100 мкг/добу + L-тироксин, індивідуальну дозу якого підбирає ендокринолог під контролем показників ТТГ [7].

Критеріями ефективності терапії є нормалізація об'ємів ЩЗ і підтримка стійкого еутиреозу. При цьому оптимальним рівнем ТТГ вважається діапазон 0,4–2,0 мОд/л [7].

Пацієнти із зобом потребують постійного диспансерного спостереження навіть після повної нормалізації розмірів ЩЗ. Контроль розмірів ЩЗ проводиться раз на шість місяців. При еутиреозі визначення біохімічних показників здійснюється один раз на рік. При явищах субклінічного або маніфестного гіпотиреозу після досягнення еутиреозу контроль показників ТТГ здійснюється кожні шість місяців [7].

Великі, складні та злоякісні зоби можуть потребувати невідкладного призначення замісної терапії L-тироксином та/або хірургічного лікування.

Препарати левотироксину є «золотим стандартом» лікування будь-якого зоба, що супроводжується розвитком маніфестного гіпотиреозу (наприклад, аутоімунного тиреоїдиту). Крім того, призначення гормонів ЩЗ із замісною метою часто потрібне після хірургічного та променевого лікування зоба. L-тироксин також призначається пацієнтам із токсичним зобом після досягнення завдяки тиреостатичній терапії еутиреозу або гіпотиреозу. Терапія автономних включень із використанням L-тироксину не показана.

Використання радіоактивного йоду для терапії нетоксичного зоба себе не виправдало.

В окремих країнах використовується інфузія етанолу в доброякісні вузли ЩЗ.

Первинні злоякісні пухлини ЩЗ підлягають оперативному видаленню із подальшою замісною терапією L-тироксином та абляцією радіоактивним йодом. Метастатичні ураження ЩЗ вимагають лікування первинного злоякісного утворення [18].

При гранульоматозних зобах та інфекційних тиреоїдах проводиться специфічне лікування залежно від основної причини.

Профілактика

Загальні підходи до профілактики йододефіцитного зоба відображені в огляді, присвяченому ЙД і ЙДЗ (журнал «Сучасна педіатрія», № 2/2017). Основою профілактики є постійна сапліментація йоду, яка проводиться шляхом збагачення харчової солі. Йодовану сіль слід рекомендувати для постійного використання у домогосподарствах для приготування їжі. Крім того, з раннього дитинства дітей слід привчати до регулярного вживання морської риби та інших морепродуктів. Профілактика зоба за допомогою йодованої солі є найбільш ефективною в країнах, уряд яких на законодавчому рівні зобов'язує харчову промисловість і заклади громадського харчування використовувати виключно йодовану сіль для виробництва продуктів харчування [5,23–26]. У країнах, де не проводиться масова йодна профілактика, альтернативою є групова та індивідуальна дотація йоду. В Україні для її проведення чинними протоколами надання допомоги дітям із захворюваннями ЩЗ рекомендовані виключно фармакологічні препарати калію йодиду з фізіологічним вмістом йоду [7]. Прийом профілактичних доз калію йодиду для дітей із йододефіцитним зобом повинен бути стабільним і тривалим.

Дози калію йодиду для індивідуальної профілактики йододефіцитного зоба	
Діти до 6 років	50–100 мкг/добу
Діти 6–12 років	100 мкг/добу
Підлітки	150–200 мкг/добу
Вагітні та жінки-годувальниці	200 мкг/добу

Профілактика природженого зоба здійснюється шляхом постійної сапліментації йоду вагітній жінці у вигляді препаратів калію йодиду або лікування захворювань ЩЗ L-тироксином. Крім того, важливим профілактичним інструментом є проведення скринінгу на вроджений гіпотиреоз [7].

Ускладнення

Великі зоби можуть викликати стиснення трахеї, трахеомаліацію, задишку [11].

У деяких пацієнтів використання йоду може викликати гіпертиреоз (йод-базедов ефект). Частіше це дорослі та пацієнти похилого віку, які тривалий час страждали від дефіциту йоду [14].

У пацієнтів із аутоімунними зобами може розвинути лимфома [11].

Пацієнтів із багатовузловим зобом слід спостерігати для виключення можливого розвитку

раку. Крім того, вузлові зоби можуть ускладнитися інтранодулярним некрозом або крововиливом [11,13,22].

Прогноз

Доброякісний зоб має хороший прогноз. Ризик малігнізації є низьким, але підвищується у пацієнтів, які зазнають впливу радіації.

За відсутності лікування зоб може збільшуватися у розмірі. При багатовузловому зобі є ризик розвитку гіпертиреозу. У пацієнтів із хронічним лімфоцитарним тиреоїдитом є ризик атрофії ЩЗ [9–11,25].

ЛІТЕРАТУРА

1. Барышева Е.С. Роль микроэлементов в функциональном и структурном гомеостазе щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование) / Е.С. Барышева // Междунар. эндокринолог. журн. — 2010. — №7(31). — С.15–25.
2. Ефективність монотерапії препаратами калію йодиду дифузного нетоксичного зоба з різним прогнозом перебігу в пацієнтів підліткового віку / С.І. Турчина, О.І. Плехова, Т.П. Костенко, Г.В. Косовцова // Український журн. дитячої ендокринології. — 2015. — №1. — С.19–23.
3. Зелінська Н.Б. Стан надання допомоги дітям з ендокринною патологією в Україні у 2012 році та перспективи її розвитку / Н.Б. Зелінська, А.В. Терещенко, Н.Г. Руденко // Український журн. дитячої ендокринології. — 2012. — №1 — С.31–39.
4. Маменко М.Е. Зоб у детей: что должен знать педиатр и врач общей практики? / М.Е. Маменко // Дитячий лікар. — 2012. — №8(21). — С.16–21.
5. Маменко М.Е. Йодный дефицит и йоддефицитные заболевания: стоит ли ставить знак равенства? / М.Е. Маменко // Дитячий лікар. — 2012. — №3–4. — С.5–13.
6. Особенности клинико-anamnestических данных у детей с диффузным нетоксическим зобом, проживающих в условиях слабого йододефицита / Турчина С.И., Плехова Е.И., Багацкая Н.В. [и др.] // Перинатология и педиатрия. — 2012. — №3. — С.121–124.
7. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. / МОЗ України. — Київ, 2006. — 88 с. — (Нормативний документ МОЗ України).
8. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger / Pinchot S.N., Al-Wagih H., Schaefer S. [et al.] // Arch Surg. — 2009. — Vol.144(7). — P.649–655.
9. Bardin C.W. Endemic goiter / C.W. Bardin // Current Therapy in Endocrinology and Metabolism. — 6th ed. — Mosby-Year Book, 1997. — P.101–112.
10. Becker K.L. Nontoxic goiter / K.L. Becker, J.P. Bilezikian, W.J. Bremner // Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. — 2nd ed. — Lippincott Williams & Wilkins, 1995. — P.338–345.
11. Braverman L.E. Thyroid diseases: nontoxic diffuse and multinodular goiter / L.E. Braverman, R.D. Utiger // The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text / Werner and Ingbar, eds. — 7th ed. Lippincott-Raven, 1996. — P.889–900.
12. Diagnostic performance of thyroid ultrasonography screening in pediatric patients with a hypothyroid, hyperthyroid or euthyroid goiter / Lee S.J., Lim G.Y., Kim J.Y., Chung M.H. // Pediatr Radiol. — 2015. — Aug 23.
13. Epidemiology of thyroid cancer in an area of epidemic thyroid goiter / Cossu A., Budroni M., Paliogiannis P. [et al.] // J. Cancer. Epidemiol. — 2013. — 2013: 584768.
14. Excessive iodine intake and ultrasonographic thyroid abnormalities in schoolchildren / Duarte G.C., Tomimori E.K., de Camargo R.Y. [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol.22(4). — P.327–34.
15. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules / Arda I.S., Yildirim S., Demirhan B., Firat S. // Arch. Dis Chil. — 2001. — Vol.85(4). — P.313–7.
16. Goitre as a determinant of the prevalence and severity of iodine deficiency disorders in populations. who.int/iris/bitstream/10665/133706/1/WHO_NMH_NHD_EPG_14.5_eng.pdf
17. Gross J.L. Ultrasonography in management of nodular thyroid disease / J.L. Gross // Annals of internal medicine. — 2001. — Vol.135(5). — P.383–4.
18. Li Y., Li Y., Zhou X. Total Thyroidectomy versus Bilateral Subtotal Thyroidectomy for Bilateral Multinodular Nontoxic Goiter: A Meta-Analysis. ORL / Y. Li, Y. Li, X. Zhou // J. Otorhinolaryngol Relat Spec. — 2016. — Vol.78(3). — P.167–75.
19. Low Goiter Rate Associated with Small Average Thyroid Volume in Schoolchildren after the Elimination of Iodine Deficiency Disorders / Wang P., Sun H., Shang L. [et al.] // PLoS One. — 2015. — Vol.10(10):e0141552.
20. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders / Triggiani V., Tafaro E., Giagulli V.A. [et al.] // Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. — 2009. — Sep. 1.
21. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency / Rasmussen L.B., Schomburg L., Kohrle J. [et al.] // Eur. J. Endocrinol. — 2011. — Vol.164(4). — P.585–90.
22. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination / Guth S., Theune U., Aberle J. [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. — 2009. — Vol.39(8). — P.699–706.
23. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. — Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT, 2001. — P.1–107.
24. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Third edition. — Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT, 2007. — P. 1–98.
25. Zimmermann M.B. Iodine deficiency and thyroid disorders / M.B. Zimmermann, K. Boelaert // Lancet Diabetes Endocrinol. — 2015. — Vol.3(4). — P.286–95.
26. Zimmermann M.B. Iodine-deficiency disorders / M.B. Zimmermann, P.L. Jooste, C.S. Pandav // Lancet. — 2008. — Vol.372 (9645). — P.1251–1262.

Сведения об авторах:

Маменко Марина Евгеньевна — д. мед. н., проф. каф. педиатрии № 2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044)-412-16-70.

Статья поступила в редакцию 20.03.2017 г.

УДК 616-056.2-053.6

Л.К. Пархоменко

Медико-соціальні проблеми підліткового віку та шляхи їх вирішення

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):16-21; doi 10.15574/SP.2017.84.16

В Україні проблема збереження здоров'я підлітків у сучасних умовах набуває особливого значення. Останнім часом має місце погіршення здоров'я молоді у зв'язку з посиленням негативних чинників та недостатньо ефективною організацією медичної допомоги. Динаміка захворюваності та поширеності хвороб серед дітей різних вікових груп у 2010–2015 рр. демонструє значну перевагу поширеності захворювань у підлітків. На момент закінчення школи здоровим можна визнати лише кожного п'ятого школяра. Погіршення стану здоров'я дітей потребує значної уваги лікарів саме до підліткового віку. Медичне обслуговування підлітків здійснюється у дитячих лікувально-профілактичних закладах. На жаль, наразі у ряді областей України відбувається руйнація підліткової служби. Підлітки більш уразливі до хвороб, пов'язаних з дорослішанням. Ризикована поведінка призводить до безвідповідальності в статевих відносинах, адиктивних явищ тощо. Зростає захворюваність на інфекції, що передаються статевим шляхом. Збільшується частота соціально-небезпечних хвороб (туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, розладів психіки тощо). За підтримки Дитячого Фонду ООН/ЮНІСЕФ в Україні створюються «Клініки, дружні до молоді» — заклади, що надають медичну допомогу підліткам та молоді на засадах дружнього підходу. Це — не альтернатива і не заміна вже існуючих служб. Їх завдання: профілактика і виявлення захворювань репродуктивної системи; інфекцій, що передаються статевим шляхом ВІЛ; профілактика небажаної вагітності, наркоманії, алкоголізму; психокорекція тощо. Підліткові терапевти в Україні повинні існувати як у структурі первинної, так і вторинної ланки медичної допомоги, (Клініки, Центри, дружні до молоді). Керівник закладу охорони здоров'я сьогодні має можливість зберегти або відновити посади лікарів-терапевтів підліткових та забезпечити оздоровлення майбутнього покоління.

Ключові слова: підлітки, здоров'я, лікарі-терапевти підліткові, Клініки, дружні до молоді.

Medical and social problems in adolescence and ways of their solution

L.K. Parkhomenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The problem of adolescents' health preservation under modern conditions is gaining particular importance in Ukraine. Recently, there has been a deterioration in the health of young people due to the strengthening of negative factors and lack of effective organization of medical care. The dynamics of morbidity and prevalence of diseases among children of different age groups in 2010–2015 demonstrates a significant superiority of the prevalence of diseases among adolescents. Only every fifth student can be considered as healthy at the time of leaving school. Deterioration of the health status of children requires the physicians' significant attention to adolescence. Medical care of adolescents is carried out in the children's health care institutions. Unfortunately, there is a degradation of adolescence service in a number of regions of Ukraine.

Adolescents are more vulnerable to diseases associated with growing up. Risky behaviour leads to irresponsibility in sexual relationships, addictive behaviours, etc. There is an ascending morbidity with sexually transmitted infections. The frequency of socially dangerous diseases is increasing (tuberculosis, HIV/AIDS, mental disorders, etc). With the support of the UN Children's Fund/UNICEF the «Youth-Friendly Clinics» (YFCs) are created in Ukraine. These facilities provide medical assistance to adolescents and youth on the principles of friendly approach. They are neither alternative nor substitute for the existing services. The purposes of these centers are the prevention and detection of the reproductive system diseases, sexually transmitted infections, HIV; prevention of unintended pregnancy, drug addiction, alcoholism; correction of psychological status, etc. The adolescents' physicians in Ukraine should be included both in the structure of primary health care link and secondary health care link (Youth Friendly Clinics). A head of healthcare institution has the ability to save or restore the positions of adolescents' physicians and ensure improving of health status of the future generation today.

Key words: adolescents, health, adolescents' physicians, youth-friendly clinics.

Медико-социальные проблемы подросткового возраста и пути их решения

Л.К. Пархоменко

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

В Украине проблема сохранения здоровья подростков в современных условиях приобретает особое значение. В последнее время имеет место ухудшение здоровья молодежи в связи с усилением негативных факторов и недостаточно эффективной организацией медицинской помощи. Динамика заболеваемости и распространенности болезней среди детей различных возрастных групп в 2010–2015 гг. демонстрирует значительное преобладание распространенности заболеваний у подростков. На момент окончания школы здоровым можно признать лишь каждого пятого школьника. Ухудшение состояния здоровья детей требует повышенного внимания врачей именно к подростковому возрасту. Медицинское обслуживание подростков осуществляется в детских лечебно-профилактических учреждениях. К сожалению, сейчас в ряде областей Украины происходит разрушение подростковой службы. Подростки более уязвимы к болезням, связанным со взрослением. Рискованное поведение приводит к безответственности в половых отношениях, адиктивным явлениям и т.п. Растет заболеваемость инфекциями, передающимися половым путем. Увеличивается частота социально-опасных болезней (туберкулеза, ВИЧ/СПИДа, расстройств психики и т.д.). При поддержке Детского Фонда ООН/ЮНІСЕФ в Украине создаются «Клиники, дружественные к молодежи» — учреждения, оказывающие медицинскую помощь подросткам и молодежи на основе дружественного подхода. Это — не альтернатива и не замена существующих служб. Их задача: профилактика и выявление заболеваний репродуктивной системы, инфекций, передающихся половым путем, ВИЧ, профилактика нежелательной беременности, наркомании, алкоголизма; психокоррекция и тому подобное. Подростковые терапевты в Украине должны существовать как в структуре первичного, так и вторичного звена медицинской помощи (Клиники, Центры, дружественные молодежи). Руководитель учреждения здравоохранения сегодня имеет возможность сохранить или восстановить должности врачей-терапевтов подростковых и обеспечить оздоровление будущего поколения.

Ключевые слова: подростки, здоровье, врачи-терапевты подростковые, Клиники, дружественные молодежи.

Економічний та інтелектуальний потенціал будь-якої країни значною мірою визначається здоров'ям її молоді. Україна є однією з найбільших країн Європи, а наші підлітки складають майже чверть від її дитячого населення. Проблема збереження здоров'я підлітків та молоді набуває в сучасних умовах особливого медико-соціального значення, є запорукою економічного відновлення держави, важливою складовою національної безпеки України.

Підлітковий вік — це критичний період онтогенезу, що є перехідним між дитинством та дорослим станом. Характеризується різкими якісними змінами, які стосуються усіх аспектів розвитку. Біологічно належить до етапу статевого дозрівання та інтенсивного, нерівномірного розвитку і росту організму. Комітет експертів ВООЗ у 1977 р. запропонував вважати підлітками осіб у віком 10–20 років. Підлітковий вік включає два періоди: перший — пубертатний (від початку статевого дозрівання до визначення здатності до репродуктивної функції (від 10 р. до 15 р.); другий — етап соціального дозрівання (від 16 р. до 20 р.). Статистика охорони громадського здоров'я вважає підлітками осіб віком 15–17 рр. [6].

Фізичне та психічне здоров'я молоді залежать від змін соціально-економічних умов життя, тривалого періоду соціалізації підлітків, зростання потреб на тлі відсутності соціального статусу, сімейної дезадаптації. Останнім часом має місце тенденція до погіршення здоров'я молоді у зв'язку з помітним посиленням впливу негативних чинників та недостатньо ефективною організацією надання медичної допомоги.

Динаміка захворюваності та поширеності хвороб серед дітей різних вікових груп в Україні у 2010–2015 рр. (табл. 1) демонструє значну перевагу поширеності захворювань у підлітків, що є наслідком їх накопичення протягом дитя-

чого віку [10]. Також має місце значна кількість захворювань, вперше виявлених у 15–17 років (інколи лише під час обстеження у військкоматі). Слід зазначити, що у зв'язку з тимчасовою окупацією АР Крим та проведенням антитерористичної операції на Сході України, статистичні дані з вищенаведених регіонів або відсутні, або неповні за останні роки.

Порівняльна характеристика поширеності хвороб за віком у 2015 р. (табл. 2) визначає характерні особливості підліткового віку: на тлі деякого зменшення хвороб органів дихання, інфекційних та паразитарних хвороб у підлітків реєструються у 3,0–3,7 разу вищі, ніж у дітей, показники поширеності хвороб сечостатевої, нервової систем, хвороб органів травлення, ока та його придаткового апарату, інтенсивними темпами зростають хвороби ендокринної системи та кістково-м'язового апарату.

Динаміка загальної поширеності захворювань серед підлітків 15–17 років (на відміну від дитячого населення) з 2013 р. по 2014 р. має позитивний приріст у переважній більшості областей України. За даними ВООЗ, погіршення умов життя та зниження стабільності у суспільстві обумовлюють зростання стресових станів у підлітковій популяції більше, ніж в інших, що призводить до зростання захворюваності у цій віковій групі [2]. Реалізація генетичної схильності до патологічних відхилень також найчастіше виникає в цьому періоді. Серед підлітків 15–17 років за період 2010–2015 рр. [10] спостерігається приріст поширеності наступних захворювань: новоутворень (+23%), хвороб системи кровообігу (+15%), хвороб крові й кровотворних органів (+13%), природжених вад розвитку, деформацій та хромосомних аномалій (+13%), ендокринних хвороб (+3%). Спостерігається зростання у підлітків вперше виявлених захворювань за такими класами хвороб: новоутворення, хвороби крові й кровотворних органів та окремі пору-

Таблиця 1

Динаміка захворюваності та поширеності хвороб серед дітей різних вікових груп в Україні у 2011–2015 рр. (на 1000 відповідного населення)

Вік		2011	2012	2013	2014	2015
До 1 року	з	1560,6	1479,5	1450,71	1454,45	1429,18
	п	1875,7	1803,3	1780,24	1624,47	1589,9
0–6 років	з	1631,8	1565,7	1545,44	1410,88	1377,24
	п	2023,3	1963,1	1969,05	1801,42	1776,78
7–14 років	з	1348,9	1284,1	1305,81	1206,39	1198,33
	п	2116,9	2109,6	2159,60	2022,28	2083,2
15–17 років	з	1218,9	1188,2	1220,13	1151,06	1188,6

Таблиця 2

**Порівняльна характеристика поширеності хвороб у 2015 р.
за основними класами хвороб та віковими категоріями дітей (на 1000 дітей)**

Клас хвороб	Вік		
	0–6 років	7–14 років	15–17 років
Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	61,73	48,52	42,5
Новоутворення	8,12	7,76	14,95
Хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму	53,56	23,84	21,32
Хвороби ендокринної системи, розлади харчування та порушення обміну речовин	23,36	96,97	150,05
Хвороби нервової системи	31,2	53,86	116,16
Розлади психіки та поведінки	14,83	38,81	35,08
Хвороби ока та його придаткового апарату	50,97	114,6	164,83
Хвороби вуха та соскоподібного відростка	48,08	40,18	42,47
Хвороби системи кровообігу	12,32	41,73	77,74
Хвороби органів дихання	1011,64	924,58	869,45
Хвороби органів травлення	60,00	150,08	190,68
Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	78,48	69,19	95,04
Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	22,72	89,65	161,79
Хвороби сечостатевої системи	33,91	43,0	102,91
Природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії	32,03	25,77	24,91
Травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх чинників	32,59	63,3	69,84

шення із залученням імунного механізму, хвороби ока та його придаткового апарату, хвороби вуха та соскоподібного відростка, хвороби системи кровообігу, хвороби органів дихання, хвороби шкіри, природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії. Індекс накопичення хвороб у підлітків вищий за такий у дітей віком 0–6 та 7–14 років і становить 1,76, переважно за рахунок значного накопичення ендокринних хвороб, розладів харчування та порушень обміну речовин, розладів психіки та поведінки і природжених вад розвитку, деформацій та хромосомних аномалій.

Протягом останніх десяти років захворюваність на туберкульоз збільшилася майже в п'ять разів, набувши форми епідемії. Критично зростає кількість уражених гепатитом В і С. Україна залишається однією з перших у Європейському регіоні за темпами поширення ВІЛ/СНІДу та інших соціально небезпечних хвороб серед молоді.

Відмічаються негативні тенденції щодо здоров'я юнаків [5]. За даними МОЗ України, поширеність захворювань серед юнаків 15–17 років впродовж останніх п'яти років збільшилася майже на 10%. Близько 40,0% захворювань реєструється вперше у житті у 15–17-річному віці. Розлади психіки та поведінки серед юнаків майже вдвічі перевищують відповідний показник у дівчат [8]. Останнім часом загальна захворюваність дівчат підліткового віку перевищує показники хлопців. Так, 75–86% дівчат

страждають на хронічну соматичну патологію. Відмічається вища, ніж у юнаків, захворюваність на хвороби сечостатевої системи, системи крові. За даними ДУ ІОЗДП НАМН, за останні 30 років у дівчат удвічі зросла частота порушень менструальної функції, у 5,7 – частота розвитку первинної аменореї, у три рази – пубертатних маткових кровотеч. 10–15% дівчат мають гінекологічні проблеми, які обмежують їхні фертильні можливості.

За даними епідеміологічних досліджень, істинна поширеність захворюваності серед дітей та підлітків за деякими класами хвороб у декілька разів перевищує офіційні статистичні показники. Найбільші розбіжності спостерігаються під час проведення оцінки психічного здоров'я, хвороб ендокринної системи, серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату. Так, серед дітей та підлітків шкільного віку показник розладів психіки і поведінки перевищує статистичний показник у 11,9 разу [9].

Навчальний процес у загальноосвітніх навчальних закладах здебільшого не адаптований до особливостей розвитку і стану здоров'я підлітків, що призводить до погіршення стану здоров'я протягом років навчання. На момент закінчення школи практично здоровим можна визнати лише кожного п'ятого школяра, понад 40% дітей мають одне або два і більше хронічних захворювань. Але навіть серед здорових учнів більшість мають незадовільну функціональну адаптацію до фізичних навантажень

при недостатній тренуваності і низькому рівні функціонального резерву серцево-судинної системи.

Погіршення стану здоров'я підростаючого покоління потребує значної уваги лікарів саме до підліткового віку. Знання фізіології та патології цього періоду життя необхідне для своєчасної діагностики морфо-функціональних відхилень і захворювань у підлітків, проведення адекватної профілактики і лікування. В Україні необхідним об'ємом знань володіють лікарі-терапевти підліткові. У 1993 р. у перелік номенклатури лікарських спеціальностей введено спеціальність «Підліткова терапія», затверджено програму спеціалізації та атестаційні характеристики. Медичне обслуговування підлітків 15–17 років здійснюється у дитячих лікувально-профілактичних закладах. Функціональними обов'язками підліткового терапевта є: оцінка стану здоров'я підлітків, кваліфікована медична допомога, диспансеризація, участь у підготовці та проведенні профілактичних медичних оглядів, організація лікувально-оздоровчих заходів, оцінка їх ефективності, підготовка медичної документації на юнаків для військкоматів, участь в організації медичного забезпечення підготовки юнаків до приписки та призову, дівчат — до материнства, проведення заходів щодо профорієнтації підлітків тощо. В Україні чітко визначені принципи організації медичної допомоги підліткам, існує цілий ряд нормативно-правових актів, що її регламентують. На жаль, останніми роками, на тлі погіршення соціально-економічних умов життя, незадовільного стану здоров'я дітей підліткового віку, зростання соматичної патології, у ряді областей України відбувається руйнація підліткової служби (рис.). Забезпеченість штатними посадами підліткових терапевтів у цілому в Україні близько 50%. За 2014 р. кількість штатних посад скоротилась з 600 до 402, у 2015 р. — до 367,25. Але й кількість зайнятих посад скорочується щорічно: з 501 (у 2012 р.) до 339 (у 2014 р.) та до 308 (у 2015 р.). В умовах реформування медицини підлітковий вік повинен розглядатися в структурі педіатрії, але визначатися окремо від періоду неонатології та раннього дитинства. Підліткова служба повинна зберегти належне місце на етапі первинної медичної допомоги населенню.

У підлітків відмічається високий рівень соціальної дезадаптації. Вони схильні експериментувати та ризикувати, беручи на себе дорослі функції, взаємовідносини та обов'язки. Під-

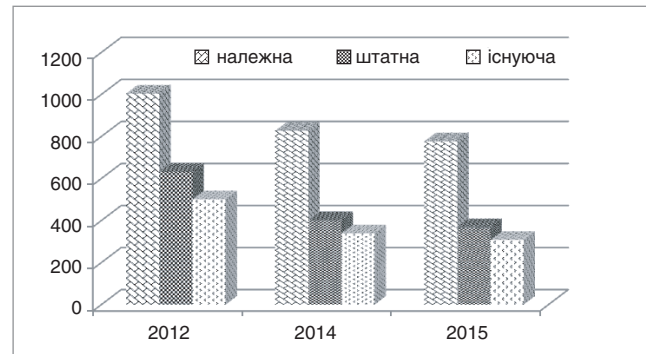


Рис. Забезпеченість підлітковими терапевтами в Україні у 2012–2015 рр.

літки більш уразливі до хвороб, пов'язаних із дорослішанням: ризикована поведінка призводить до безвідповідальності в статевих відносинах, адиктивних явищ тощо. Від 10 до 20% працівників комерційного сексу в Україні — це особи віком до 18 років. Серйозною проблемою залишається непланована вагітність. Серед підліткового контингенту 15–17 років зростає захворюваність на інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) урогенітальний мікоплазмоз, трихомоніаз, хламідійна інфекція. Збільшується частота соціально небезпечних хвороб — туберкульозу та ВІЛ/СНІДу, розладів психіки та поведінки тощо. Більшість випадків інфікування ВІЛ сьогодні реєструється у молодих людей віком від 15 до 29 років. Має певні особливості структура смертності підлітків. Біля 70% її пов'язано з нещасними випадками, вбивством та самогубствами.

Результати міжнародного дослідження ESPAD (2015 р.) [1] показали, що половина 15–17-річних підлітків має досвід тютюнокуріння (12,2% курять щоденно); 83,4% учнів хоча б один раз уживали будь-які алкогольні напої; 11,3% опитаних мають досвід уживання будь-яких наркотичних речовин (переважно марихуани або гашишу, збільшується досвід застосування інших наркотиків); учні вживають галюциногенні гриби, транквілізатори та седативні препарати, анаболічні стероїди та ін. Підлітки демонструють дуже високий рівень користування мережею Інтернет (81% учнів мають Інтернет-залежність на помірному рівні, а 10,6% — сильну Інтернет-залежність). Наразі близько двох третин випадків передчасної смерті та третина глобального тягара хвороб серед дорослих зумовлені станами і формами поведінки в молодості, враховуючи куріння, недостатню фізичну активність, незахищений секс і насилля. Діти підліткового віку часто

Таблиця 3

Особливості організації медичної допомоги підліткам

Медична установа	Клініка, дружня до молоді
Медична допомога розрахована на хворих	Медична допомога розрахована на здорових і хворих
Основний вид діяльності — лікування	Робота над проблемами підлітків, профілактика і лікування
Критерії якості — оцінка за фактом наданої допомоги	Критерії якості — повторні відвідування
Вузька лікувальна спеціалізована допомога	Комплексна допомога (медична, психологічна, соціальна, правова)
«Традиційні» проблеми — лікування соматичних хвороб	«Нетрадиційні» проблеми, з якими не йдуть у звичайні заклади охорони здоров'я
Директивна модель — рішення приймає фахівець	Модель співробітництва — рішення приймається за участю особи, яка звернулася по допомогу

недостатньо об'єктивно оцінюють стан свого здоров'я, не завжди розуміють наслідки та ризики своєї поведінки (зокрема недостатньо обізнані щодо розповсюдження та профілактики інфікування ВІЛ). Це обумовлює необхідність особливого медико-соціального підходу до проблем молоді.

За підтримки Дитячого Фонду ООН/ЮНІСЕФ з 1998 р. в Україні почали створювати «Клініки, дружні до молоді» (КДМ) — заклади, що надають медичну допомогу підліткам та молоді на засадах «дружнього підходу», рекомендованого ВООЗ та ЮНІСЕФ [4]. Ця допомога ґрунтується на розумінні проблем підліткового віку, спільному пошуку шляхів зміни поведінки, спрямованих на збереження здоров'я. Основними принципами роботи КДМ є добровільність, доброзичливість, доступність, конфіденційність, анонімність та неосудливий підхід до відвідувача. КДМ, або Центри, дружні до молоді, не є альтернативою і не повинні замінити для підлітків вже наявні служби, наприклад дитячі поліклініки. Ці служби будуть доповнювати одна одну для забезпечення здоров'я молодого покоління (табл. 3).

Завданнями КДМ є: профілактика і раннє виявлення захворювань репродуктивної системи, ІПСШ, включаючи ВІЛ-інфекцію; надання первинної спеціалізованої лікувальнотерапевтичної допомоги при патології репродуктивної системи; профілактика небажаної вагітності, навчання сучасним методам контрацепції; психокорекція поведінки підлітків; профілактика наркоманії, алкоголізму тощо; пропаганда здорового способу життя; забезпечення соціально-правового супроводу підлітків та молоді. Працює в КДМ мультидисциплінарна команда, об'єднана спільною метою: підлітковий терапевт, гінеколог, уролог, дерматовенеролог, психіатр, нарколог, психолог, соціальний працівник. Цільовою групою для КДМ є діти віком 10–18 років і молоді

люди до 24 років (учні, вихованці дитячих будинків, студенти, працююча молодь, особи, які не працюють та не навчаються, ВІЛ-інфіковані тощо). Особливу увагу КДМ приділяють підліткам і молоді груп ризику: ВІЛ-позитивним, «дітям вулиці», молоді, що залучена до секс-бізнесу, молоді з нетрадиційною сексуальною орієнтацією, молоді, що зазнала насильства, молоді з обмеженими функціональними можливостями, молодим людям у стресовому стані, підліткам із малозабезпечених сімей та ін.

За даними 2015 р. [3], в Україні працює 139 КДМ (48 відділень, 90 кабінетів, 1 мережа в м. Тернопіль). Більшість клієнтів КДМ — це підлітки 14–18 років. 88,9% молодих людей зверталися по консультативну допомогу, з них 60% потребували консультування з питань профілактики ВІЛ-інфекції. На другому місці за зверненнями — лікування захворювань (переважно репродуктивної сфери). Значна кількість клієнтів зверталася по психологічну допомогу (у тому числі за «телефонами довіри»).

Останні дослідження [1] дають підстави зробити висновок, що в Україні формується політика надання підліткам дружніх послуг — більше половини (57,6%) опитаних відзначили, що їм легко звертатися по допомогу у медичні заклади самостійно, без батьків. Суттєво підвищилася поінформованість підлітків щодо закладів, у яких можна пройти тестування на ВІЛ. Найкращим місцем проведення тесту на ВІЛ у 22% випадках були названі КДМ. Залучення до роботи волонтерів із числа підлітків та молоді сприяє кращій обізнаності та особистій зацікавленості у підтримці здорового способу життя.

На етапі реформування служби охорони здоров'я в Україні особливо важливо не загубити позитивні надбання минулих років. Останнім часом велика увага в усьому світі приділяється підлітковій медицині. Підліткові терапевти у нашій країні повинні існувати як

у структурі первинної ланки медичної допомоги (на рівні Центрів первинної медико-санітарної допомоги, багатопрофільних лікарень інтенсивного лікування), так і на вторинному рівні (Клініки, Центри, дружні до молоді, багатопрофільні дитячі лікарні інтенсивного лікування, в складі амбулаторного сектора, лікарні планового лікування з консультативною поліклінікою). Керівник закладу охорони здоров'я, що законодавчо отримав право змінювати штати окремих структурних підрозділів [7], сьогодні має можливість зберегти або відновити посади лікарів-терапевтів підліткових та забезпечити оздоровлення майбутнього покоління.

В Україні існує структура підготовки підліткових терапевтів. У Харківській медичній ака-

демій післядипломної освіти на кафедрі підліткової медицини проводяться цикли спеціалізації та передатестаційні цикли для лікарів-терапевтів підліткових, цикли тематичного удосконалення з особливостей надання медико-соціальної допомоги підліткам для лікарів усіх спеціальностей, лікарів КДМ. У Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика на кафедрі дитячих та підліткових захворювань проводяться цикли тематичного удосконалення з медико-соціальних проблем підліткового віку. Спільні зусилля організаторів охорони здоров'я, системи післядипломного навчання та фахівців на місцях сприятимуть збереженню здоров'я підростаючого покоління.

ЛІТЕРАТУРА

1. Куріння, вживання алкоголю та наркотичних речовин серед підлітків, які навчаються: поширення й тенденції в Україні: За результатами дослідження 2015 року в рамках міжнародного проекту «Європейське опитування учнів щодо вживання алкоголю та інших наркотичних речовин — ESPAD» / О.М. Балакірева (кер. авт. кол.), Т.В. Бондар, Ю.Ю. Приймак, Д.М. Павлова [та ін.]. — Київ: Фоліант, 2015. — 200 с.
2. Маслов Р.В. Соціально-педагогічні передумови створення поняття оздоровчої компетентності в майбутніх фізреабілітологів в умовах модернізації освіти / Р.В. Маслов // Педагогічні науки: теорія, історія, інноваційні технології. — 2013. — №8(34). — С.224—234.
3. Мешкова О.М. Аналіз діяльності Центрів/відділень/кабінетів медичної допомоги підліткам та молоді «Клініки дружні до молоді» в Україні за 2015 рік [Електронний ресурс] / О.М. Мешкова; МОЗ України, Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» — Режим доступу: <http://kdm-idd.org.ua/uploads/files/1465440275Аналіз%20діяльності%20КДМ%20за%202015%20Мешкова.pdf>. — Назва з екрану.
4. Надання медико-соціальних послуг дітям та молоді на основі дружнього підходу (методичні рекомендації) / О.А. Голоцван, С.І. Осташко, О.М. Мешкова [та ін.]. — Київ: Версо-04, 2008. — 179 с.
5. Обсяги лікувально-оздоровчих заходів на етапах підготовки до військової служби юнаків допризовного та призовного віку (методичні рекомендації) / М.М. Коренев, Т.В. Пересипкіна, Т.Ю. Проскуріна [та ін.]. — Київ, 2015. — 47 с.
6. Підліткова терапія: підручник / за ред. Л.К. Пархоменко. — Харків: Факт, 2014. — 863 с.
7. Про внесення змін до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.02.2000 № 33 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я: наказ МОЗ України від 11.05.2016 №427 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
8. Рішення Координаційної Ради МОЗ України з питань впровадження «дружні до молоді» медичних послуг від 21.12.2016 року. Додаток 1. Резолюція III-ї Всеукраїнської наук.-практ. конфер. з міжнарод. участю «Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги та соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.health-loda.gov.ua/files/rishennja%20_1_.pdf. — Назва з екрану.
9. Стратегічні пріоритети молодіжної політики: освіта, зайнятість, житло: щорічна доповідь Президенту України, Верховній Раді України, Кабінету Міністрів України про становище молоді в Україні (за підсумками 2013 р.) [Електронний ресурс] / М-во молоді та спорту України, Держ. ін-т сімейної та молодіжної політики; редкол.: Г.М. Надтока, С.І. Болтівець, В.О. Рябенко [та ін.]. — Режим доступу: http://dsmsu.gov.ua/media/2015/01/15/11/Dopovid_molod_zh_pidsumkamy_2013_all_.pdf. — Назва з екрану.
10. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / за ред. В.В.Шафранського; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». [Електронний ресурс]. — Київ, 2016. — 452 с. — Режим доступу: <http://www.uiph.kiev.ua>. — Назва з екрану.

Сведения об авторах:

Пархоменко Людмила Константиновна — д.мед.н., проф., зав. каф. подростковой медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Подростковая терапия». Адрес: г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел. (0572) 62-70-45.

Статья поступила в редакцию 3.03.2017 г.

УДК 616.216-002-053.3: 616-097: 616-084-001.8

В.М. Писанко

Ефективність застосування препарату Респіброн з метою імунопрофілактики хронічних та рецидивних риносинуситів у дітей

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):22-28; doi 10.15574/SP.2017.84.22

Мета — оцінка ефективності препарату Респіброн при різних варіантах перебігу (хронічний або рецидивний) риносинуситу та оцінка ефективності використання мукозальної вакцини в комплексній терапії у дітей.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходились 60 дітей віком від 6 до 17 років, яким проводилось лікування на попередньому етапі. Діти 1-ї групи отримували імунопрофілактику Респіброном, а 2-ї групи — комбінацією Респіброн та ехінацеї. Діти контрольної групи не отримували плацебо, а імунні показники цих пацієнтів служили для оцінки змін показників імунної відповіді у хворих основної групи під впливом застосування імуномодуляторів. Через 1, 3 та 6 місяців після закінчення імунопрофілактики дітям проводили стандартне отоларингологічне обстеження та ендоскопічне дослідження порожнини носа, оцінювали стан імунної системи.

Результати. Імунопрофілактика риносинуситу з використанням Респіброн була ефективною у 70% пацієнтів. Комбіноване використання рослинного імуномодулятора (ехінацея), що стимулює проліферацію та диференціацію імунокомпетентних клітин, та мукозальної вакцини (Респіброн) забезпечувало позитивний ефект у 95% обстежених.

Висновки. Доведено високу ефективність Респіброн як засобу профілактики загострень та рецидивів риносинуситу у дітей. Імунопрофілактична дія Респіброн значно посилюється при комбінації його з імуномодулятором.

Ключові слова: риносинусит, діти, імунопрофілактика, мукозальна вакцина.

Efficacy of Respibron for the Immunoprophylaxis of Chronic and Recurrent Rhinosinusitis in Children

V.M. Pysanko

SI «Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Objective — to evaluate the efficacy of Respibron usage in children with chronic or recurrent rhinosinusitis and administration of mucosal vaccine in the complex treatment in children.

Materials and methods. A total of 60 children aged 6 to 17 years who treated in the previous stage. Children of the 1st group were administrated Respibron with the purpose of immunoprophylaxis, and the 2nd group were assigned a combination of Respibron and Echinacea. The children of the control group were not administrated placebo, and the immune parameters of these patients served to assess the changes of immune response in patients of the main group under the influence of immunomodulators. During the follow-up examination in one, three and six months after the completed immunoprophylaxis, children were undergoing a standard otolaryngologic inspection and endoscopic examination of nasal cavity, evaluation of the immune system state.

Results. Immunoprophylaxis of rhinosinusitis with Respibron was effective in 70% of patients. The combination of phytoimmunomodulator (Echinacea), which stimulates proliferation and differentiation of immunocompetent cells, and mucosal vaccine (Respibron), provided a positive effect in 95% of the examined patients.

Conclusions The high efficacy of Respibron for prevention of exacerbations and recurrence of rhinosinusitis in children was proved. The immunoprophylactic effects of Respibron is significantly enhanced while combined with the immunomodulator.

Key words: rhinosinusitis, children, immunoprophylaxis, mucosal vaccine.

Эффективность применения препарата Респиброн с целью иммунопрофилактики хронических и рецидивирующих риносинуситов у детей

В.М. Писанко

ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.С. Коломийченка НАМН Украины», г. Киев

Цель — оценка эффективности препарата «Респиброн» при разных вариантах течения (хронический или рецидивирующий) риносинусита и оценка эффективности использования мукозальной вакцины в комплексной терапии у детей.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 6 до 17 лет, которым проводилось лечение на предыдущем этапе. Дети 1-й группы получали иммунопрофилактику Респіброном, а 2-й группы — комбинацией Респіброн и эхинацеи. Дети контрольной группы не получали плацебо, а иммунные показатели этих пациентов служили для оценки изменений показателей иммунного ответа у больных основной группы под влиянием применения иммуномодуляторов. Через 1, 3 и 6 месяцев после окончания иммунопрофилактики детям проводили стандартное отоларингологическое обследование и эндоскопическое исследование полости носа, оценивали состояние иммунной системы.

Результаты. Иммунопрофилактика риносинусита с использованием Респіброн была эффективной у 70% пациентов. Комбинированное использование растительного иммуномодулятора (ехінацея), стимулирующего пролиферацию и дифференциацию иммунокомпетентных клеток, и мукозальной вакцины (Респіброн) обеспечивало положительный эффект у 95% обследованных.

Выводы. Доказана высокая эффективность Респіброн как средства профилактики обострений и рецидивов риносинусита у детей. Иммунопрофилактическое действие Респіброн значительно усиливается при комбинации его с иммуномодулятором.

Ключевые слова: риносинусит, дети, иммунопрофилактика, мукозальная вакцина.

Вступ

Рецидивні та хронічні респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів, у тому числі ЛОР-органів, у дітей є глобальною проблемою охорони здоров'я [6,9,10]. Запальні

ураження біляносових пазух у дитячому віці займають друге місце у структурі захворювань ЛОР-органів [4,8,11,12]. Інфекційний запальний процес у верхніх дихальних шляхах розвивається під впливом вірулентної флори на тлі

недостатньої спроможності захисних систем організму, серед яких головну роль відіграють місцева та загальна імунні системи [3,4].

Під терміном «хронічний риносинусит» розуміють два варіанти перебігу цього захворювання. Перший — хронічний риносинусит із загостреннями (ХРС). При цьому у хворого постійно та тривало (три і більше місяців) спостерігаються маловиразні симптоми захворювання, а загостренню вважається поява нового симптому або різке збільшення виразності існуючих. Другий — хронічний рецидивний риносинусит (РРС) — це не менше трьох епізодів захворювання на рік, які розділені «світлими» проміжками не менше двох місяців [1,10].

Основними бар'єрами на шляху проникнення інфекції у верхні дихальні шляхи є імунна система та мукоциліарний кліренс. Вивченню стану імунної системи при риносинуситах приділялося багато уваги, але переважно це стосувалось хронічних процесів у дорослих. Проведені нами раніше дослідження серед дітей із хронічними та рецидивними риносинуситами показали, що загальними порушеннями імунітету для обох цих захворювань є достовірне підвищення, порівняно зі здоровими дітьми, кількості ЦІК, α -інтерферону (α -ІФН) у сироватці крові та ротоглотковому секреті, зниження кількості sIgA у ротоглотковому секреті. Крім того, при РРС спостерігається підвищення кількості IgM до респіраторно-синцитіального вірусу, а при хронічному перебігу захворювання — зниження рівня лактоферину та підвищення рівня мономерної форми IgA у ротоглотковому секреті [5]. Але у попередньому дослідженні не проводилася оцінка ефективності різних схем імунопрофілактики загострень хронічних та рецидивних риносинуситів у дітей.

Метою даного дослідження була оцінка ефективності препарату Респіброн при різних варіантах перебігу (хронічний або рецидивний) риносинуситу та оцінка ефективності використання мукозальної вакцини в комплексній терапії у дітей.

Вибір препарату для проведення дослідження був продиктований сучасними поглядами на особливості ефекту мукозальних вакцин — ці препарати максимально діють у місці застосування. Тобто пероральний прийом препарату більше впливає на імунну відповідь селезінки, мезентеріальних лимфовузлів, пейєрових пляшок кишечника. Препарати, що розсмоктуються у ротовій порожнині, яка є «вхідними воротами» для інфекції верхніх дихальних шляхів,

більш ефективні щодо місцевого імунітету верхніх дихальних шляхів, порушення якого спостерігаються саме при ХРС.

Матеріал і методи дослідження

На базі дитячого відділення ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» під спостереженням знаходились 60 дітей (27 жіночої та 33 чоловічої статі) віком від 6 до 17 років, яким проводилось лікування на попередньому етапі. У дослідження не включали пацієнтів, що на першому етапі отримували Респіброн у схемі комплексної терапії.

Обстежуваних було розподілено на три групи: 1 група — 20 дітей (серед них 11 з ХРС та 9 з РРС), яким проводилася імунопрофілактика Респіброном; 2 група — 20 дітей (9 з ХРС та 11 з РРС), яким проводилася імунопрофілактика комбінацією Респіброну та ехінацеї; 3 група — 20 пацієнтів (18 — з викривленням носової перегородки, 2 — з хронічним гіпертрофічним ринітом), що склали групу контролю для імунологічних досліджень. Контрольна група не отримувала плацебо, а імунні показники цих пацієнтів служили для оцінки змін показників імунної відповіді у хворих основної групи під впливом застосування імуномодуляторів.

Імунопрофілактику починали через два тижні після закінчення курсу лікування з приводу загострення або рецидиву ХРС. Респіброн призначали за схемою: по 1 табл. на день сублінгвально зранку за 30 хв. до прийому їжі протягом 10 днів, потім перерва 20 днів. Загалом три курси прийому. При комбінації ехінацеї з Респіброном починали з десятиденного призначення ехінацеї (по 1 табл. двічі на день), а потім, після двотижневої перерви, Респіброн за описаною вище схемою.

Хворих обстежували через 1, 3 та 6 місяців після закінчення імунопрофілактики. Проводили стандартне отоларингологічне обстеження, виконували ендоскопічне дослідження порожнини носа, оцінювали стан імунної системи, визначаючи показники, порушення яких виявили на першому етапі досліджень, — титри IgM у сироватці крові до респіраторного вірусу, вміст α -ІФН у сироватці крові та ротоглотковому секреті (РС), рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові, концентрацію секреторного IgA (sIgA).

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті дослідження встановлено, що загострень (при ХРС) та епізодів виникнення

Таблиця 1

Рівень IgM у сироватці крові дітей, хворих на ХРС та РРС, відносні одиниці (DRG) титру

Показник	Група 1 (Респіброн)						Група 2 (Респіброн+ехінація)						Контроль (n=20)
	Через 1 міс.		Через 3 міс.		Через 6 міс.		Через 1 міс.		Через 3 міс.		Через 6 міс.		
	ХРС (n=8)	РРС (n=7)	ХРС (n=7)	РРС (n=6)	ХРС (n=5)	РРС (n=5)	ХРС (n=7)	РРС (n=6)	ХРС (n=6)	РРС (n=6)	ХРС (n=5)	РРС (n=6)	
Рівень IgM	5,24	6,63*	4,95	5,29	4,21	4,73	4,73	4,53	4,59	4,61	4,53	4,62	4,25
МК	3,10-6,92	4,11-7,25	3,44-7,11	3,08-7,03	2,61-6,93	2,61-7,11	2,81-6,69	2,91-7,13	2,86-6,34	2,56-6,92	2,61-6,32	2,59-6,39	2,72-6,54

Примітка. У всіх таблицях n – кількість спостережень, МК – математичне коливання, * – достовірність відмінностей від групи контролю.

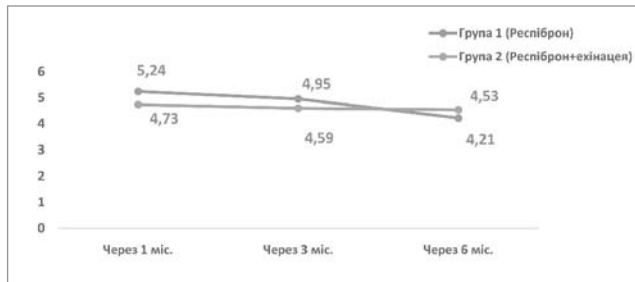


Рис. 1. Рівень IgM у сироватці крові у хворих на ХРС, відносні одиниці (DRG) титру

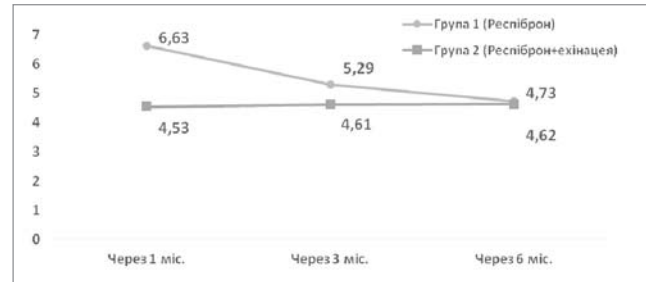


Рис. 2. Рівень IgM у сироватці крові у хворих на РРС, відносні одиниці (DRG) титру

рецидивів захворювання (при РРС) через місяць після проведення курсу Респіброну не спостерігали. Через три місяці після імунопрофілактики виявлено загострення у двох хворих з ХРС та двох із РРС, а через півроку захворіли ще по одному пацієнту в кожній підгрупі, тобто загалом ефект спостерігали у 70% обстежених дітей, що звертались з приводу контрольних обстежень.

Значно ефективнішим виявилось комбіноване використання ехінацеї та Респіброну. При

застосуванні даної схеми лікування загострення хронічного процесу спостерігали лише у 1 (5%) дитини, яка знаходилась під нашим спостереженням. Рецидивів процесу у хворих з РРС протягом періоду спостереження не виявлено.

Імунологічне обстеження хворих, проведене, як і отоларингологічний огляд, через 1, 3 та 6 місяців після закінчення імунопрофілактики, показало, що значно підвищений рівень IgM до респіраторно-синцитіального вірусу

Таблиця 2

Рівень ЦІК у сироватці крові хворих на ХРС та РРС, одиниці оптичної щільності

Показник	Група 1 (Респіброн)						Група 2 (Респіброн+ехінація)						Контроль (n=20)
	Через 1 міс.		Через 3 міс.		Через 6 міс.		Через 1 міс.		Через 3 міс.		Через 6 міс.		
	ХРС (n=8)	РРС (n=7)	ХРС (n=7)	РРС (n=6)	ХРС (n=5)	РРС (n=5)	ХРС (n=7)	РРС (n=6)	ХРС (n=6)	РРС (n=6)	ХРС (n=5)	РРС (n=6)	
Рівень ЦІК у сироватці крові	21,3*	19,2*	15,7*	14,9*	6,1	5,8	7,5*	6,4	5,4	6,4	5,8	5,4	5,2
МК	6,5-74,2	6,1-77,3	5,1-49,8	5,1-47,2	2,1-51,4	1,8-49,8	6,5-74,2	3,0-49,6	2,8-51,1	2,4-48,0	1,8-39,4	2,3-40,2	0,0-53,6

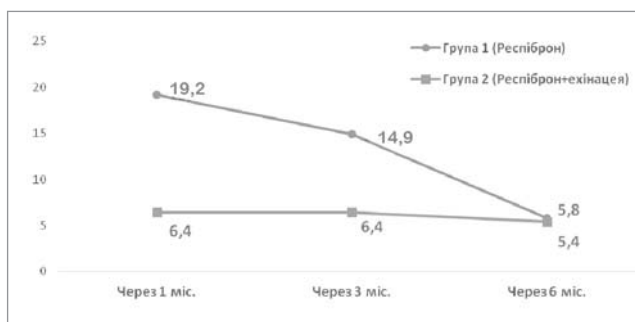


Рис. 4. Рівень ЦІК у сироватці крові у хворих на РРС, одиниці оптичної щільності

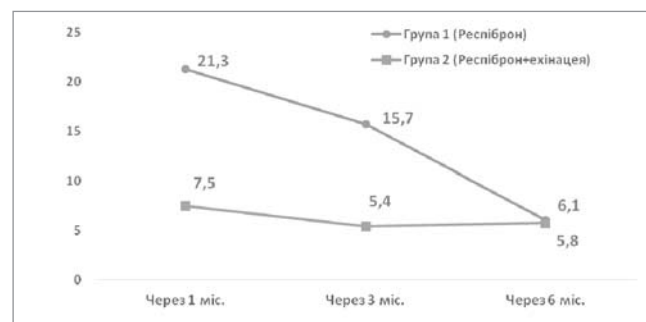


Рис. 3. Рівень ЦІК у сироватці крові у хворих на ХРС, одиниці оптичної щільності

Таблиця 3

Вміст α -ІНФ у сироватці крові дітей з ХРС та РРС, пг/мл

Показник	Група 1 (Респіброн)						Група 2 (Респіброн+ехінація)						Контроль (n=20)
	Через 1 міс.		Через 3 міс.		Через 6 міс.		Через 1 міс.		Через 3 міс.		Через 6 міс.		
	ХРС (n=8)	РРС (n=7)	ХРС (n=7)	РРС (n=6)	ХРС (n=5)	РРС (n=5)	ХРС (n=7)	РРС (n=6)	ХРС (n=6)	РРС (n=6)	ХРС (n=5)	РРС (n=6)	
α -ІНФ у сироватці крові	18,2*	19,4*	11,9*	10,7*	6,9	6,5	6,4	6,7	6,2	6,3	5,7	6,1	5,6
МК	4,2-61,3	3,9-61,2	4,2-43,8	4,5-39,2	3,1-25,3	3,8-26,3	3,1-20,7	3,7-20,3	3,3-21,7	3,8-19,0	3,2-15,9	3,9-13,4	3,4-7,

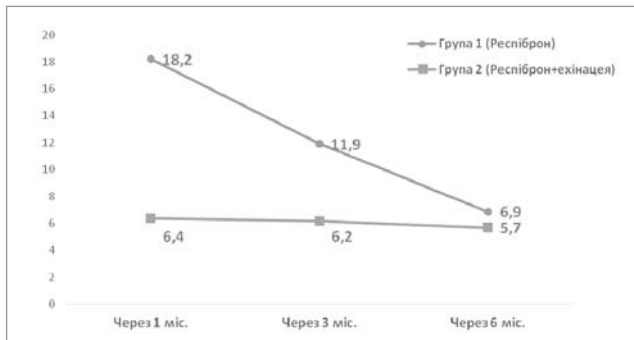


Рис. 5. Вміст α -ІНФ у сироватці крові у хворих з ХРС, пг/мл

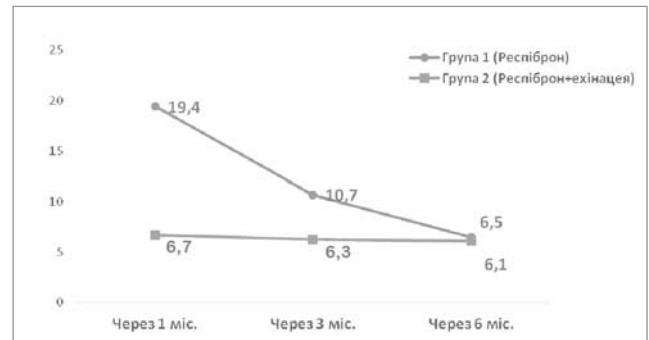


Рис. 6. Вміст α -ІНФ у сироватці крові у хворих з РРС, пг/мл

Таблиця 4

Вміст α -ІНФ у ротоглотковому секреті дітей з ХРС та РРС, пг/мл

Показник	Група 1 (Респіброн)						Група 2 (Респіброн+ехінація)						Контроль (n=20)
	Через 1 міс.		Через 3 міс.		Через 6 міс.		Через 1 міс.		Через 3 міс.		Через 6 міс.		
	ХРС (n=8)	РРС (n=7)	ХРС (n=7)	РРС (n=6)	ХРС (n=5)	РРС (n=5)	ХРС (n=7)	РРС (n=6)	ХРС (n=6)	РРС (n=6)	ХРС (n=5)	РРС (n=6)	
α -ІНФ у ротоглотковому секреті	24,7*	26,1*	18,4*	19,7*	8,1	7,9	9,4*	9,3*	8,8	7,9	8,4	7,6	7,6
МК	7,3-51,8	6,8-52,0	6,9-49,1	7,1-43,4	7,1-32,6	6,8-34,1	6,5-45,3	6,1-38,1	6,6-38,4	6,8-40,5	6,5-37,0	7,1-34,0	6,5-39,7

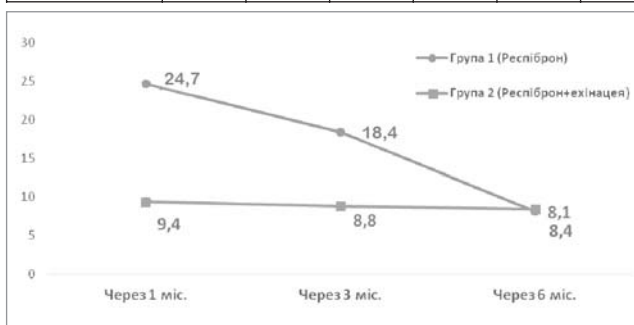


Рис. 7. Вміст α -ІНФ у ротоглотковому секреті дітей на ХРС, пг/мл

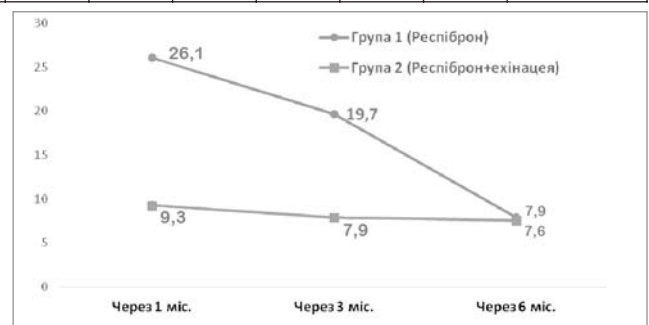


Рис. 8. Вміст α -ІНФ у ротоглотковому секреті дітей на РРС, пг/мл

у хворих на РРС при використанні Респіброну нормалізується через три місяці після закінчення курсу імунопрофілактики. У випадках, коли Респіброн застосовувався в комбінації з ехінацією, вже через місяць рівень IgM у хворих на РРС достовірно не відрізнявся від значень контролю (табл. 1, рис. 1,2).

При оцінці рівня ЦІК у віддалений строк після імунопрофілактики виявлено, що нормалізація цього показника, який був підвищеним після закінчення курсу лікування у дітей з ХРС

та РРС, у хворих основної групи відбувається через півроку після курсу прийому препаратів мукозальних вакцин. Застосування ехінації у комплексі з Респіброном забезпечує подібний ефект вже через місяць після закінчення імунопрофілактики (табл. 2, рис. 3,4).

Динаміка змін вмісту α -ІНФ у сироватці крові та ротоглотковому секреті після проведення імунопрофілактики була аналогічною. Використання мукозальних вакцин призвело до нормалізації цих показників через півроку

Таблиця 5

Концентрація sIgA у ротоглотковому секреті дітей з ХРС та РРС, г/л

Показник	Група 1 (Респіброн)						Група 2 (Респіброн+ехінація)						Контроль
	Через 1 міс.		Через 3 міс.		Через 6 міс.		Через 1 міс.		Через 3 міс.		Через 6 міс.		
	ХРС (n=8)	РРС (n=7)	ХРС (n=7)	РРС (n=6)	ХРС (n=5)	РРС (n=5)	ХРС (n=7)	РРС (n=6)	ХРС (n=6)	РРС (n=6)	ХРС (n=5)	РРС (n=6)	
Концентрація sIgA, г/л	0,3*	0,5*	0,4*	0,6	0,5	0,8	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,8
МК	0,1-0,6	0,2-0,7	0,2-0,6	0,2-0,8	0,3-0,9	0,3-1,0	0,4-0,7	0,1-0,9	0,2-0,9	0,1-1,0	0,4-1,0	0,3-1,2	0,4-1,1

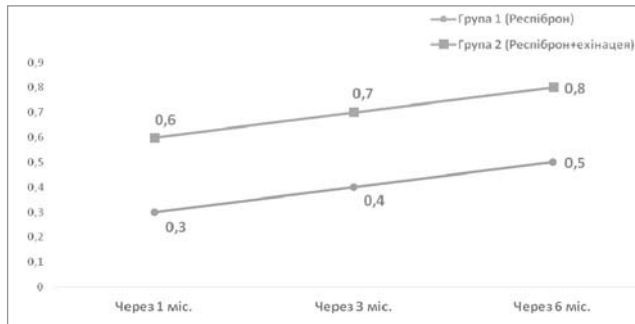


Рис. 9. Концентрація sIgA у ротоглотковому секреті дітей з ХРС, г/л

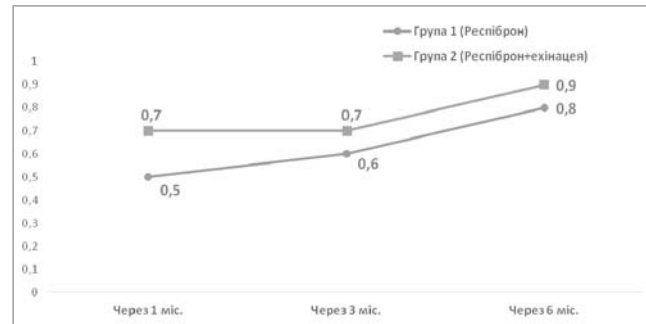


Рис. 10. Концентрація sIgA у ротоглотковому секреті дітей з РРС, г/л

після закінчення курсу. При застосуванні комплексу ехінації та Респіброну уже через місяць рівень α -ІНФ у дітей з обома формами риносинуситу достовірно не відрізнявся від контрольних значень (табл. 3, 4, рис. 5–8).

Використання Респіброну нормалізувало вміст sIgA у ротоглотковому секреті хворих на ХРС через півроку, а у хворих на РРС — вже через три місяці. При прийомі Респіброну з метою імунопрофілактики достовірні розбіжності в рівні sIgA між контрольною групою та хворими на РРС також зникали через три місяці, а у хворих на ХРС ми не спостерігали нормалізації кількості sIgA. Водночас застосування комбінації ехінації та Респіброну призводило до нормалізації рівня секреторного IgA вже протягом першого місяця після закінчення курсу (табл. 5, рис. 9,10).

Висновки

Таким чином, імунопрофілактика загострень ХРС та рецидивів РРС з використанням

Респіброну супроводжувалась позитивною дією у 70% пацієнтів. Комбіноване використання рослинного імуномодулятора (ехінація), що стимулює проліферацію та диференціацію імунокомпетентних клітин, та мукозальної вакцини (Респіброн) забезпечувало позитивний ефект у 95% обстежених.

Нормалізацію виявлених порушень імунного статусу при використанні мукозальних вакцин спостерігали через шість місяців після закінчення курсу імунопрофілактики. Водночас комбіноване використання імуномодулятора, що стимулює проліферацію та диференціацію імунокомпетентних клітин, та мукозальної вакцини забезпечувало подібний ефект вже через місяць. Це свідчить про високу ефективність Респіброну як засобу профілактики загострень та рецидивів ХРС у дітей. Дієвість імунопрофілактики за допомогою Респіброну значно посилюється при комбінації його з імуномодулятором.

РЕСПІБРОН



ПІДТВЕРДЖЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ДІЇ ПРОТИ БАКТЕРІАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ

- **Швидкий початок дії:** сублінгвальний прийом призводить до прямого контакту антигенів з імунними клітинами слизової верхніх дихальних шляхів (1,2)
Активує неспецифічний імунітет (швидкий захист 2–4 тижні від початку прийому) за рахунок антигенів, які входять до складу препарату (5)
- **Тривалий захист** (протягом декількох років): активує специфічний імунітет та захищає слизові від проникнення вірусів та бактерій, забезпечує місцевий захист від інфекції (5)
- **Високий імуногенний потенціал:** полівалентний баклізат отриманий за допомогою механічного лізису дозволяє зберегти цілісність антигенів 13 бактерій (5)
- **Клінічно доведена ефективність:**
достовірно знижує тривалість захворювання у пацієнтів з інфекціями верхніх дихальних шляхів та захищає від розвитку бактеріальних ускладнень (3,4)

Для дорослих та дітей з 2 років



Інформація про лікарський засіб Респіброн. Склад: 1 таблетка містить 7 мг ліофілізованого бактеріального лізату, що відповідає: *Staphylococcus aureus* 6x10⁹ KYO, *Streptococcus pyogenes* 6x10⁹ KYO, *Streptococcus viridans* 6x10⁹ KYO, *Klebsiella pneumoniae* 6x10⁹ KYO, *Klebsiella ozaenae* 6x10⁹ KYO, *Haemophilus influenzae* B 6x10⁹ KYO, *Neisseria catarrhalis* 6x10⁹ KYO, *Streptococcus pneumoniae* 6x10⁹ KYO (містить до останнього компоненту входять по 1x10⁹ KYO наступних типів – TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ24) та 43 мг гліколя для процесу ліофілізації. Форма випуску. Таблетки сублінгвальні. Код АТС: J07AX Імунологічні і біологічні властивості: Респіброн – це імуномодулятор на основі бактеріального лізату, який підвищує опір організму до інфекцій завдяки збільшенню кількості сироваткових та секреторних антитіл, активації клітинних та гуморальних факторів неспецифічного імунітету. Показання для застосування: гострі, підгострі, рецидивуючі або хронічні інфекції та захворювання верхніх дихальних шляхів (ГРВІ, грип, риніт, у тому числі алергічний, фарингіт, назофарингіт, тонзиліт, синусит, ларингіт, епіглотит, ангіна); гострі, підгострі, рецидивуючі чи хронічні інфекції та захворювання нижніх дихальних шляхів, у тому числі обструктивні (трахеїт, трахеобронхіт, бронхіт, бронхоектази, ХОЗЛ та ін.). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Спосіб застосування. Для перорального застосування дорослим і дітям віком від 2 років. Лікування гострих процесів: 1 таблетку розсмоктувати під язиком протягом 1-2 хв. 1 раз на добу (слід утримуватися від прийому їжі протягом не менше 30 хвилин). Приймати щодня до зникнення симптомів протягом щонайменше 10 днів. Курс лікування передбачає прийом 10 таблеток. Профілактичне лікування: 1 таблетку розсмоктувати під язиком протягом 1-2 хв. 1 раз на добу. Курс лікування – 10 днів. Категорія відпуску, без рецепту. Р.П. МОЗ України № UA/13025/01/01 від 12.07.2013. Інформаційне повідомлення для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів медичних та фармацевтичних установ. Перед застосуванням ознайомтесь, будь ласка, з інструкцією для медичного застосування.



Представництво в Україні:
01032, м. Київ, б-р Т. Шевченка, 33-Б,
бізнес-центр «Європа Плаза»
тел/факс (044) 498-13-34, 498-13-35

1. Blasi F. Vaccinoprofilassi delle infezioni respiratorie: efficacia di un lisato batterico per via meccanica // Giorn. It. Mal. Tor. — 2002. — 56. — 85-99.2. Raccomandazioni del Consiglio delle Comunità Europee, sull'uso prudente degli agenti antimicrobici nella medicina umana // Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee. — 2002. — 5, 2. — L34: 13-6. 3. Macchi et al., "Efficacy and tolerability of bacterial lysates by mechanical lysis in the prophylaxis of episodes of infection of the respiratory tract", Unpublished, 2002. 4. Rossi et al., "Efficacy and safety of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of acute lower respiratory tract infections" *Arzneim-forsch/drug*, 2004. 5. Cogo et al., "Prophylaxis for acute exacerbations of chronic bronchitis using an antibacterial sublingual vaccine obtained through mechanical lysis: a clinical and pharmaco-economic study" // ACTA BIO MEDICA 2003; 74: 81-87.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аряев Н.Л. О необходимости некоторых терминологических уточнений в педиатрии / Н.Л. Аряев, Ю.Г. Циунчик // Современная педиатрия. — 2006. — Т.10, №1. — С. 14—17.
2. Балева Л.С. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей / Л.С. Балева, М.П. Коровина // Агентство медицинского маркетинга. — Москва : Агентство медицинского маркетинга, 2006. — 53 с.
3. Дранник Г.Н. Иммунная система слизистых, физиологическая микрофлора и пробиотики / Г.Н. Дранник, А.И. Курченко, А.Г. Дранник. — Киев: Полиграф плюс, 2009. — 143 с.
4. Козлов В.С. Синуситы: современный взгляд на проблему / В.С. Козлов, В.В. Шиленкова, А.А. Шиленков // Consilium medicum. — 2003. — Т.5, №4. — С. 20—24.
5. Можливості імунпрофілактики риносинуситів у дітей. Повідомлення 1. Особливості імунних порушень у дітей з хронічними та рецидивуючими риносинуситами / Писанко В.М. [та ін.] // Ринологія. — 2014. — №1. — С.23—30.
6. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией / Под ред. М.П. Костинова. — Москва, 2002. — 320 с.
7. Симовьян Э.Н. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения / Э.Н. Симовьян, М.В. Денисенко, А.В. Григорян // Педиатрия. — 2007. — №4. — С.79—85.
8. Современная терапия острых респираторных заболеваний у детей / Т.А. Ковтун, Д.В. Усенко, А.В. Тутельян, С.В. Шабалина // Инфекционные болезни. — 2012. — №1. — С.74—79.
9. Carredu F. Role of immunoactivation with pidotimodin recurrent respiratory infection in pediatric patients / F. Carredu // Arzneimittel-Forschung. — 1994. — Vol. 44, №12A. — P. 1506—1511.
10. Graham M.H. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults / M.H. Graham // Epidemiology. Rev. — 1990. — Vol.120, №2. — P.149—178.
11. Hassan H Ramadan. Medical Treatment of Pediatric Sinusitis / Hassan H Ramadan // Otolaryngology and Facial Plastic Surgery — 2017. — Jan. 25.
12. Serial viral infections in infants with recurrent respiratory illnesses / Jartti T., Lee W. M., Pappas T. [et al.] // European Respiratory Journal. — 2008. — Vol. 32, №2. — P. 314—320.
13. Wald E.R. Sinusitis in infant and children / E.R. Wald // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 1992. — Vol. 155, №1. — P.37—41.

Сведения об авторах:

Писанко В.М. — д.мед.н., гл.н.с. отдела ЛОР-патологии детского возраста ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.С. Коломийченка НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Зоологическая, 3; тел. (044) 483-34-96.

Статья поступила в редакцию 13.03.2017 г.

ВНИМАНИЕ!

Подписку журнала (с курьерской доставкой) можно оформить на сайте подписного агентства «АС-Медиа» **web: www.smartpress.com.ua** / или по тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — отдел продаж.
Подписной индекс журнала «СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ» — **09850**

УДК 616.34-002-036-07-085:616.511-053.2

О.В. Усачова

Ентеровірусні інфекції: сучасні уявлення про етіологію, епідеміологію, підходи до діагностики та лікування ентеровірусних екзантем у дітей

Запорізький державний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):29-34; doi 10.15574/SP.2017.84.29

Показано роль ентеровірусної інфекції у захворюваності населення планети. Значний поліморфізм клінічних проявів, відсутність чіткої залежності від серологічного типу збудника, часті безсимптомні форми, тривале вірусоносійство, відсутність специфічних методів профілактики роблять ентеровірусну інфекцію некерованою хворобою. Вірогідність розвитку у дітей важких та ускладнених форм ентеровірусної інфекції з ураженням нервової системи вимагає пошуку шляхів етіопатогенетичного лікування хвороби.

Ключові слова: ентеровірусна інфекція, діти, екзантема, лікування.

Enterovirus infections: modern view on etiology, epidemiology, diagnostic approaches and treatment of enteroviral exanthema in children

O.V. Usacheva

Zaporozhye State Medical University, Ukraine

The morbidity of enterovirus infection in the world population is presented in the article. Due to severe polymorphism of clinical manifestations, failure of accurate interrelation with the certain serotype of pathogen, frequent asymptomatic forms, long-term virus carriage, failure of specific prevention measures, the enterovirus infection is considered as an uncontrolled disease. Probability of severe and complicated forms of enterovirus infection with the nervous system impairment in children requires to find ways and means of the etiopathogenetical treatment of the disease.

Key words: enterovirus infection, children, exanthema, treatment.

Энтеровирусные инфекции: современные представления об этиологии, эпидемиологии, подходы к диагностике и лечению энтеровирусных экзантем у детей

О.В. Усачева

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Показана роль энтеровирусной инфекции в заболеваемости населения планеты. Значительный полиморфизм клинических проявлений, отсутствие четкой зависимости от серологического типа возбудителя, частые бессимптомные формы, длительное вирусоносительство, отсутствие специфических методов профилактики делают энтеровирусную инфекцию неконтролируемой болезнью. Вероятность развития у детей тяжелых и осложненных форм энтеровирусной инфекции с поражением нервной системы требует поиска путей этиопатогенетического лечения болезни.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, дети, экзантема, лечение.

У багатьох країнах світу, у тому числі в Україні, спостерігається чітка тенденція до росту числа дітей із захворюваннями ентеровірусної етіології: їх кількість щорічно збільшується на 4–5%. Це визначає важливість даної патології не лише в аспекті дитячих інфекційних хвороб, але й для клінічної медицини в цілому [2,3].

У науковій літературі описані спалахи ентеровірусної інфекції (асептичного менінгіту) у Франції (2002 р., 559 випадків, віруси ЕСНО 13, 20, 6), Тунісі (2003 р., 86 осіб, представлені вірусами ЕСНО 6, 13), Сингапурі (2000 р., 1 000 випадків, 4 летальні, спалах викликаний ентеровірусом 71-го типу), Німеччині (2001 р., захворіло 70 осіб, вірус Коксакі В5), в Україні (1998 р., захворіло 294 особи, вірус Коксакі В4), а також спалахи ентеровірусної екзантеми в США, Канаді, Південній Америці, Європі [11,12,31]. Щороку в Китаї реєструються епіде-

мічні спалахи ентеровірусних інфекцій (ЕВІ). Так, у 2008 р. було зареєстровано біля 500 тисяч випадків, що були викликані EV71, 126 летальних; у 2009 р. кількість летальних випадків досягла 354; у 2010 р. — 3,4 млн випадків, з них 1384 летальні; у 2015 р. понад 1,7 млн хворих і 107 летальних випадків [36,37].

Ентеровіруси — РНК-вмісні, багато з яких є патогенними (здатними викликати захворювання) для людини. До ентеровірусів належать 23 типи вірусу Коксакі А, 6 типів Коксакі В. У цю групу також входять вірус ЕСНО та ентеровіруси з 68-го по 71-й типи [6]. Кількість нових серотипов ентеровірусів продовжує зростати.

Кожні 3–4 роки реєструються епідемічні спалахи захворювання, викликаного різними серотипами ентеровірусів. Щороку серотипи, які інфікують людину, істотно змінюються. Причини, чому конкретні серотипи вірусів з'являються і зникають, не відомі [9]. Було

висловлено припущення, що накопичення «критичної маси» сприйнятливих дітей є необхідним для підтримки епідемічного процесу. Приклади раніше невідомих серотипів, які з'явилися, аби викликати спалахи захворювань, включають:

- Коксаки А6, який став причиною спалахів атипової форми ентеровірусної висипки у дітей в кількох країнах Європи, Далекого Сходу і у Північній Америці;
- ентеровірус D68, який став причиною зростання числа респіраторних захворювань у Сполучених Штатах та інших країнах з 2008 р., а в кінці літа — на початку осені 2014 р. в штатах Міссурі, Іллінойс та ряді інших штатів. Окремі випадки поліомієлітоподібних захворювань, пов'язаних з ентеровірусом D68, мали місце також у Нью-Гемпширі в 2011 р. і в Каліфорнії у 2012–2013 рр. [14,18].

Дедалі частіше зустрічається на території України, зокрема у Запорізькій області, клінічна форма даної інфекції з ураженням шкіри та слизових оболонок — ентеровірусна екзантема [8].

Резервуаром і джерелом ЕВІ є хвора людина або вірусоносій. У фекаліях збудник може зберігати життєздатність понад півроку. Найчастіше зараження людини відбувається при вживанні в їжу забруднених вірусами овочів і фруктів, питної води (фекально-оральний механізм передачі). Віруси потрапляють на овочі та фрукти при їх підживленні незараженими стічними водами [27]. Деякі ентеровіруси виділяються із секретом слизових оболонок дихальних шляхів, що може сприяти реалізації повітряно-крапельного механізму передачі [30]. Відзначаються випадки зараження контактно-побутовим шляхом — через забруднені руки, предмети побуту, особистої гігієни [30]. У разі зараження ентеровірусами вагітної жінки можлива вертикальна передача збудника плоду. З вродженою ЕВІ пов'язують синдром раптової дитячої смерті, фіброеластоз тощо [25]. Заразний період триває протягом тижнів і місяців, пік виділення збудника припадає на перші дні клінічних проявів. У різних регіонах відсоток співвідношення здорових вірусоносіїв коливається в межах 17–46% [6,17]. Захворювання спостерігаються переважно у дітей молодшого віку (3–10 років). У деяких районах світу понад 90% дітей виявляються імунними до ентеровірусів вже у віці п'яти років. Від 30 до 80% дорослих мають антитіла до найбільш поширених серотипів [5].

Здорове вірусоносійство підтримує епідемічний процес, постійно викликаючи спорадичні форми та масові захворювання. Воно спостерігається не тільки серед дітей молодшого та старшого віку, але й серед дорослих [19,30]. На даний час вже накопичено багато матеріалів про роль ентеровірусів в інфекційній патології, а також у формуванні соматичної патології, що змушує переглянути попередні уявлення про малозначущі патогени [21,32,36].

Природна сприйнятливість людини до ентеровірусів висока. Після перенесеної ЕВІ формується стійкий сероспецифічний імунітет. Отже, дитина може захворіти декілька разів за життя, стикаючись з різними ентеровірусами [19]. Ця особливість не дозволяє розробити вакцину від даного захворювання [21]. Ентеровірусна інфекція має сезонність: спалахи захворювання частіше спостерігаються в літньо-осінній період [13].

«Вхідними воротами» інфекції є слизові оболонки верхніх дихальних шляхів або травного тракту, де відбувається реплікація вірусу. У результаті накопичення вірусів розвивається місцева запальна реакція, що проявляється симптомами герпетичної ангіни, гострого респіраторного захворювання, фарингіту або кишкової дисфункції. У подальшому розвивається вірусемія, занос і фіксація збудника в різних органах і тканинах [20,33].

З огляду на особливості патогенезу, ЕВІ є групою інфекційних захворювань, що характеризуються різноманіттям клінічних проявів: від легких форм і носійства вірусу, до затяжних менінгоенцефалітів, міокардитів, міалгій та інших клінічних форм, обумовлених ураженням центральної нервової системи (ЦНС), серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, м'язів, легень, печінки, нирок та інших органів [13]. За всесвітніми даними, 90% ентеровірусних захворювань перебігають безсимптомно, 6–7% мають середньоважкий перебіг, 3–4% — важкий, з ускладненнями [4,26].

Значний поліморфізм клінічних проявів з відсутністю чіткої залежності від серологічного типу збудника, часті безсимптомні форми ЕВІ, тривале вірусоносійство, відсутність специфічних методів профілактики роблять ЕВІ некерованою хворобою [12,26,29].

Ентеровірусні інфекції останнім часом асоціюються з важким респіраторним синдромом з ураженням слизових оболонок ротоглотки [27], нервової системи [30]. Найбільші епіде-



Рис. 1. Синдром «рука—нога—рот» (Е.П. Кишкурно, Т.В. Амвросьева, 2007 р.)

мічні спалахи ЕВІ останніми роками рееструються в Китаї [25].

Ентеровірус 71 (EV71) — один із сучасних значущих патогенів, що викликає багато вогнищ хвороб серед дітей у всьому світі, про що повідомляється з 1974 року. Механізм патогенезу цього захворювання залишається нез'ясованим [23,25]. Синдром «рука—нога—рот», який пов'язаний з ентеровірусами, насамперед 71 типу, є зростаючою проблемою охорони здоров'я багатьох країн світу (рис. 1).

Проведено кілька метааналізів впливу ентеровірусів на здоров'я дитячого населення [23]. Наводимо результат метааналізу, у який включено 14 досліджень серед 112546 хворих на ЕВІ. У цій групі поєднаний коефіцієнт смертності був 1–7% (95% довірчий інтервал). Найвищий коефіцієнт смертності зареєстровано в Китаї (до 8%).

В Україні у 2013 р. зареєстровано зростання захворюваності на ЕВІ у Львівській області. У 2014 р. у Запорізькій області зареєстровано 42 хворих (у т.ч. 3 дітей віком 5, 6, 8 років та 17 дітей віком від 15 до 17 років) з клінічно встановленим діагнозом «Серозний менінгіт» або з підозрою на серозний менінгіт [27].

За сучасною номенклатурою ЕВІ (МКХ 10) відносять до рубрик:

- B97.1 Ентеровіруси як причина хвороб;
- B34.1 Ентеровірусні інфекції неуточнені [33].

Морфологічно ентеровірусна екзантема, як одна з форм ЕВІ, характеризується великою варіабельністю. Найчастіше спочатку вона має макуло-папульозний характер, що пізніше перетворюється на везикульозний, геморагічний або пустульозний, часто супроводжуючись лихоманкою, слабкістю, головним болем, що ускладнює диференціальну діагностику захворювання [13,27].

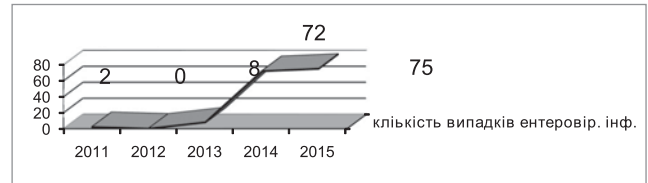


Рис. 2. Госпітальна захворюваність на ентеровірусні інфекції (за даними ОІКЛ Запорізької обласної ради)

У спеціалізованих вірусологічних лабораторіях ентеровіруси виділяють з фекалій, виділень носоглотки, спинномозкової рідини, крові. Типування вірусів виконують у реакції нейтралізації з набором полівалентних антисироваток [4,16,19,20,30,35]. Існує також серологічний метод, що виявляє наростання титру антитіл у різноманітних імунних реакціях (РЗК, РН, ІФА). Останнім часом дедалі частіше використовують молекулярне типування ентеровірусів та метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення загальної нуклеотидної послідовності для всіх ентеровірусів [3,9].

Ми з'ясували, що з розширенням знань лікарів щодо форм ЕВІ та впровадженням методів специфічної діагностики (зокрема ПЛР) впродовж останніх п'яти років в КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» (ОІКЛ) Запорізької обласної ради (головний лікар В.Л. Шинкаренко) відбувалося поступове збільшення частоти реєстрації ЕВІ у дітей та дорослих з 2 випадків у 2011 р. до 8-ми у 2013 р., 72-ох — у 2014 р. та 75-ти — у 2015 р. (рис. 2).

Епідемічне підвищення рівня госпітальної захворюваності мало чітку сезонність — понад 90% хворих було ушпиталено в літньо-осінній період (з липня по жовтень). Серед епідфакторів пацієнти та їхні батьки найчастіше вказували на контакт з відповідним хворим у родині чи колективі (понад 30%) та перебування на Азовському чи Чорному морях (понад 20%).

Аналіз епідеміологічних особливостей ЕВІ у 2014–2015 рр. показав, що в Запорізькій області частіше дана хвороба вражає дітей (84,7% та 82,7% відповідно). При цьому віковий склад змінюється впродовж років. Так, у 2014 р. частіше хворіли діти раннього віку — 50 (69,8%) пацієнтів проти 23 (30,7%) у 2015 р. ($p < 0,05$), тоді як в 2015 р. превалювали хворі 6–18 років — 36 (48%) проти 7 (9,3%). Кожен п'ятий-шостий пацієнт був дорослим. За допомогою методу ПЛР було розшифровано 47 випадків хвороби. У понад 50% позитивних результатів було ідентифіковано ЕКХО 30.

Ми відмітили також зміни у домінуванні форм хвороби. Як що у 2014 р. у понад 70% пацієнтів основним симптомом була екзантема, яка у 45,8% (33 хворих) супроводжувалась ураженням слизової ротоглотки у вигляді герпангінї, то у 2015 р. відповідні прояви зустрічались лише у 38,7% та 13,3% відповідно ($p < 0,05$). У 2015 р. серед хворих на ЕВІ превалював серозний менінгіт — 34 (45,3%) хворих проти 1 (1,4%) у 2014 р. ($p < 0,05$).

Ми проаналізували перебіг ентеровірусних екзантем у пацієнтів, що отримували лікування в умовах ОІКЛ, за період 2014–2015 роки. Під час аналізу особливу увагу приділяли анамнезу захворювання, опису результатів первинного обстеження пацієнта, динаміці клінічних проявів (інтоксикаційний синдром, опис екзантеми та енантеми, диспептичний синдром), особливостям лабораторних даних (ЗАК, ЗАС, біохімічні показники, результати специфічного дослідження біоматеріалів пацієнтів на ентеровіруси).

Докладний аналіз перебігу ентеровірусної екзантеми у 32 дітей різних вікових груп — мешканців Запорізької області — показав, що серед обстежених дітей першого року життя було 5; від 1 до 3 років — 19 дітей; від 3 до 10 — 4 дитини; старші за 10 років — 4 дитини (рис. 3). Отже, домінували діти раннього віку.

Захворювання починалось гостро, і в середньому на $2,5 \pm 0,9$ дня хвороби діти потрапляли до стаціонару. Вже на $1,2 \pm 0,3$ дня максимально підвищувалась температура тіла (в середньому до $38,8 \pm 0,7^\circ\text{C}$). Цей синдром у переважній більшості обстежених був короткочасним (підвищення температури утримувалось впродовж $2,5 \pm 0,9$ дня).

Особливістю перебігу хвороби було те, що на $1,8 \pm 0,9$ дня хвороби на тлі перенесеного «гіпертермічного кризу» з подальшим поступо-

вим зниженням температури тіла у дітей на шкірі та слизових оболонках ротової порожнини з'являвся висип, який утримувався впродовж $5 \pm 1,3$ дня. Висип мав наступний характер: у 20 дітей були наявні плями та папули, переважно на стопах та долонях, розмір яких не перевищував 0,5–0,7 см; у 23% (7) пацієнтів спостерігались явища поліморфізму (в'ялі везикули, папули, ерозії, кірочки); у 4-х — геморагічні елементи, що локалізувались на стопах. У 13% (4) дітей захворювання перебігало без шкірних проявів, лише з ураженням слизової оболонки ротоглотки у вигляді гіперемії та везикул на м'якому піднебінні, мигдаликах, яснах, слизовій оболонці щік, язичку.

Катаральні прояви були невиразними і спостерігались у тих дітей, у яких захворювання перебігало зі специфічним ураженням слизової ротоглотки. У 13% (4) дітей у перший день захворювання було одно- або дворазове блювання, у 16% (5) — діарейний синдром. При аналізі лабораторних даних особливих змін не виявлено.

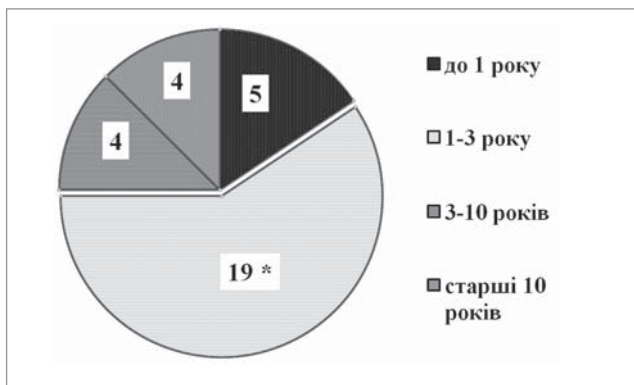
Слід зазначити, що у усіх пацієнтів захворювання мало сприятливий перебіг, і діти були виписані на $4,7 \pm 1,5$ дня лікування, переважно з одужанням (27 із 31 хворого).

Етіотропне лікування ЕВІ не розроблено. У якості етіопатогенетичної терапії використовують рекомбінантні інтерферони, імуноглобуліни з високим титром антитіл у хворих на важкі форми ентеровірусного енцефаліту [8,30]. Переважно призначають симптоматичні засоби. При менінгітах, міокардиті ефективно призначення преднізолону, починаючи з 2–3 мг/кг на добу з подальшим зниженням дози. Курс лікування — 5–7 днів [19,26,37].

Прогноз ЕВІ переважно сприятливий; серйозний при мієліті та енцефаліті, несприятливий при енцефаломіокардитах новонароджених. При серозних менінгітах стаціонарне лікування триває 2–3 тижні [24,28].

У сучасних умовах, особливо в педіатричній практиці, актуальним є використання противірусних препаратів рослинного походження, що пов'язано, передусім, з їх безпечністю, універсальністю противірусної дії, відсутністю резистентності, можливістю використання як з лікувальною, так і з профілактичною метою [10].

«Еребра®» — противірусний препарат рослинного походження, діючою речовиною якого є гіпорамін — сухий очищений екстракт листя обліпихи крушиноподібної (*Hipporhae rhamnoides* L.). Біологічно активними компонентами препарату є галоелаготаніни (не менше



Примітка: * — $p < 0,05$ відносно інших вікових груп.

Рис. 3. Віковий склад хворих на ентеровірусну екзантему

60%), хлорогенова, еохлорогенова, кумарова, аскорбінова кислоти, катехін, епікатехін, рутин, кверцетин, ізорамнетин, елеагнозид, каротиноїди, ефірні масла тощо [4,15].

Т.О. Крючко зі співавт. (2014) провели аналіз даних систематичних оглядів ресурсу PubMed і показали високу зацікавленість науковців щодо вивчення клінічних ефектів речовин, виділених із листя обліпихи крушиноподібної — близько 20 досліджень, що підтверджують великий терапевтичний потенціал із противірусною, протимікробною, протизапальною, протективною, протипухлинною, антиоксидантною, кардіо-, гепато-, радіопротективною, імуномодуючою активністю [17].

Дослідженнями встановлено, що препарат «Еребра®» є активним індуктором інтерферону (ІФН) у культурі клітин периферичної крові людини [1]. Крім того, екстракт з листя обліпихи у дослідях *in vitro* показав бактеріостатичну дію по відношенню до: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Microsporum canis*, *Candida albicans* [22]. А В. Jayashankar та співавт. (2014) підтвердили властивість гіпораміну знижувати прояви ендогенної інтоксикації при інфекційній патології, бути потенційним терапевтичним агентом для лікування ендотоксикозу. Дослідниками встановлено, що активний компонент ізорамнетин пригнічує ліпополісахариди індукованої ендотоксемії,

інгібує продукцію інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлини- α (TNF- α) та експресію CD40. Протизапальні властивості проявлялися у зниженні експресії гена циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) та індукцибельної оксид азоту синтази (INOS) білків [34].

В Україні клінічні дослідження препарату «Еребра®» проводилися у 2013–2015 рр. у багатьох клініках. Була показана ефективність цього засобу у лікуванні та профілактиці гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей [7,10,17].

Виходячи з властивостей препарату «Еребра®» — доведений імуногенний та противірусний ефект, протимікробна дія та здатність знижувати прояви ендогенної інтоксикації, — вважаємо доцільним його використання і при ентеровірусних екзантемах у дітей.

Висновки

1. Ентеровіруси є одним з важливих чинників захворювань, які перебігають з екзантемою.
2. Ентеровірусна екзантема частіше зустрічається у дітей раннього віку, переважно в літньо-осінній період.
3. Типовим проявом ентеровірусної екзантеми є плямисто-везикулярний висип на долонях, стопах та слизових оболонках ротової порожнини.
4. Вірогідність розвитку у дітей важких та ускладнених форм ЕВІ з ураженням нервової системи диктує необхідність вирішення питання про етіопатогенічне лікування хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины — молекулы, переживающие ренессанс (Часть 4) / А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка. — 2012. — №2. — С.154–160.
2. Альмишева А.Ш. Эпидемиологические и экологические аспекты серозных менингитов энтеровирусной природы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Ш. Альмишева. — Москва, 2008. — 23 с.
3. Богодельников И.В. Дифференциальный диагноз инфекционных болезней у детей / И.В. Богодельников. — Донецк: Заславский А.Ю., 2013. — С.160–247.
4. Бортникова В.В. Экспериментальное изучение безопасности гипорамина — нового фитопрепарата противовирусного действия / В.В. Бортникова // Биомедицина. — 2011. — №3. — С.106–108.
5. Демина А.В. Энтеровирусы. Часть 2. Энтеровирусные инфекции: многообразие клинических проявлений / А.В. Демина, А.В. Штейнберг // Бюллетень СО РАМН. — 2009. — №6 (140). — Р.116–125.
6. Доан С.І. Епідеміологічний аналіз захворюваності на ентеровірусні інфекції з урахуванням клінічних проявів, вікового і територіального розподілу / С.І. Доан // Запорожский мед. журн. — 2006. — №2. — С.62–67.
7. Ершова И.Б. Эффективность гипорамина (Эребра) в лечении и профилактики вирусных заболеваний у детей / И.Б. Ершова // Здоровье ребенка. — 2014. — №8. — С.110–113.
8. Кишкурно Е.П. Энтеровирусная инфекция у детей: клиника, диагностика, подходы к терапии / Е.П. Кишкурно, Т.В. Амвросьева // Медицина неотложных состояний. — 2007. — №2(9). — С.24–32.
9. Кожевникова Н.В. Возрастание роли энтеровирусов в современной инфекционной патологии / Н.В. Кожевникова, Т.Н. Караванская, Е.Б. Голубева // Дальневосточный журн. инфекционной патол. — 2007. — №10. — С.52–53.
10. Крамарьов С.О. Іновації у лікуванні та профілактиці гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей / С.О. Крамарьов, О.В. Виговська // Современная педиатрия. — 2016. — №1(73). — С.2–7.
11. Летняя вспышка менингита у детей в Рязанской области Текст. / Л.П. Гребова, Т.В. Крыгина, Н.Н. Фокичева [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: материалы конгр. — 2005. — С.58.
12. Локальная вспышка энтеровирусной инфекции среди школьников в Нижнем Новгороде / Г.Г. Онищенко, Е.И. Ефимов, Н.А. Новикова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — №3. — С.12–15.
13. Марри Д. Инфекционные болезни у детей / Д. Марри. — Москва: Практика, 2006. — 927 с.
14. Михайлов Е.В. Менингиты энтеровирусной этиологии у детей. Современные подходы к диагностике и особенности клинического

- течения / Е.В. Михайлов, А.В. Штейнберг, И.Г. Еремеева // Инфекционные бол. — 2008. — №6(1). — С.31—34.
15. Нові підходи до лікування гострої респіраторної вірусної інфекції у дітей / Герасимов С.В., Белова Г.А., Павук Г.Л. [та ін.] // Современная педиатрия. — 2014. — №4(60). — С.111—114.
 16. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей : наказ МОЗ України № 354 від 09.07.2004 [Електронний документ]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>.
 17. Проблемні питання амбулаторного ведення дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями / Крючко Т.О., Кушнерева Т.В., Остапенко В.П. [та ін.] // Современная педиатрия. — 2014. — №8(64). — С.65—68.
 18. Случай энтеровирусной экзантемы полости рта и конечностей, вызванный вирусом Coxsackie A6 / Демина А.В., Терновой В.А., Нордер Х., Нетесов С.В. // Эпидемиология и инфекционные бол. — 2011. — №3. — С.23—26.
 19. Щукина А.П. Клинико-иммунологическая характеристика серозных менингитов энтеровирусной этиологии / А.П. Щукина, У.П. Косинцева // Вестник Рос. гос. мед. ун-та. — 2006. — Т.2. — С. 312.
 20. Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика : методические указания (МУ 3.1.1.2130—06). — Москва, 2006.
 21. A new enzyme immunoassay of enteroviruses in faecal specimens / E. Terletskaia-Ladwig, Ch. Metzger, G. Schallasta [et al.] // J. Med. Virol. — 2000. — Vol. 60, №4. — P.439—445.
 22. Arimboor R. Effect of polymerization on antioxidant and xanthine oxidase inhibitory potential of sea buckthorn (*H. rhamnoides*) proanthocyanidins [Electronic resource] / R. Arimboor, C. Arumughan // J. Food Sci. — 2012. — Vol.77(10). — P.1036—41. — Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22938149>.
 23. Combination of intratypic and intertypic recombinant events in EV71: a novel evidence for the «triple-recombinant» strains of genotype A viruses in Mainland China from 2008 to 2010 / Liu Y., Zhang F, Fu C. [et al.] // Virus Genes. — 2015. — Feb.8. [Epub ahead of print].
 24. Detection and genotyping of enteroviruses in cerebrospinal fluid in patients in Victoria, Australia, 2007—2013 / Papadakis G., Chibo D., Druce J. [et al.] // J. Med. Virol. — 2014. — Jan. 29. doi: 10.1002/jmv.23885. [Epub ahead of print].
 25. Early growth response-1 facilitates enterovirus 71 replication by direct binding to the viral genome RNA / Song Y., Cheng X., Yang X. [et al.] // J. Biochem. Cell Biol. — 2015. — Feb. 24. pii: S1357-2725(15)00055-2. doi: 10.1016/j.biocel.2015.02.012. [Epub ahead of print]
 26. Enteroviral central nervous system infections in children of the region of monastir, Tunisia: diagnosis, laboratory findings of cerebrospinal fluid and clinical manifestations / El Hiar R., Haddas S., Jadane H. [et al.] // Indian J. Virol. — 2012. — №23(3). — P.294—302.
 27. Enterovirus 71: HFMD-like disease, encephalomyelitis, acute pulmonary edema Epidemiology / Lashkevich V.A., Koroleva G.F., Lukashov A.N. [et al.] // Infect. Bol. — 2011. — №6. — P.38—47.
 28. Epidemiology and clinical findings associated with enteroviral acute flaccid paralysis in Pakistan / Saeed M., Zaidi S., Naeem A. [et al.] // BMC Infect. Dis. — 2007. — Vol. 7. — P. 49.
 29. Epidemiology of enteroviral meningoencephalitis in neonates and young infants / March B., Eastwood K., Wright I.M. [et al.] // J. Paediatr. Child. Health. — 2013. — Dec.23. doi: 10.1111/jpc.12468. [Epub ahead of print].
 30. First Enterovirus D68 (EV-D68) cases detected in hospitalised patients in a tertiary care university hospital in Spain, October 2014 / Gimferrer L., Campins M., Codina M.G. [et al.] // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. — 2015. — Feb. 27. pii: S0213-005X(15)00051—8. doi: 10.1016/j.eimc.2015.01.008. [Epub ahead of print].
 31. Frequent importation of enterovirus 71 from surrounding countries into the local community of Yamagata, Japan, between 1998 and 2003. / K. Mizuta, C. Abiko, T. Murata [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2005. — Vol.43, №12. — P. 9171—9175.
 32. Genetic diversity of coxsackievirus A16 associated with hand-foot-mouth disease epidemics in Japan from 1983 to 2003 / M. Hosoya, Y. Kawasaki, M. Sata [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2007. — Vol.45, №1. — P.112120.
 33. Handbook of non-invasive methods and the skin / edited by Jurgen Serup, Gregor B.E. Jemec, Gary L. Grove. — 2005 — 2nd ed.p.
 34. Jayashankar B. Supercritical extract of Seabuckthorn Leaves (SCE200ET) inhibited endotoxemia by reducing inflammatory cytokines and nitric oxide synthase 2 expression [Electronic resource] / B. Jayashankar, K. P. Mishra, L. Ganju // Int Immunopharmacol. — 2014. — Vol.20(1). — P.89-94. — Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2459—4274/>.
 35. Korhenevich A.V. The clinic-laboratory characteristics of children enterovirus meningitis / E.V. Michaylova, I.G. Eremeeva, A.V. Korzhenevich // 4th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID). — Warsaw, Poland, 2005. — P. 106.
 36. New enteroviruses, EV 93 and EV-94, associated with acute flaccid paralysis in Democratic Republic of the Congo / N. Junttila, N. Levcque, J.P. Kabue [et al.] // J. of Medical Virology. — 2007. — Vol.79. — P. 393—400.
 37. Serologic prevalence of coxsackievirus group B in Greece / M.D. Mavrouli, N. Spanakis, S. Levidiotou [et al.] // Viral Immunol. — 2007. — Vol.20, №1. — P.11—18.

Сведения об авторах:

Усачова Елена Витальевна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Запорожского государственного медицинского университета.

Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26.

Статья поступила в редакцию 27.01.2017 г.

ЕРЕБРА®

erebra



**Еребра® – оригінальний рослинний
противірусний препарат комплексної дії**

- **Пряма противірусна дія^[3]**
- **Антибактеріальна та протигрибкова дія^[3]**
- **Імуномодельююча дія^[3]**
- **Антиоксидантна дія^[6]**

Список літератури:

3. Anti-viral, anti-microbial and toxicological studies on Sea buckthorn (Hippophaerhamnoides)/Shipulina L.D., Tolkachev O.N., Krepkova L.V [et al.]/ Multipurpose Wonder Plant/ Ed. By V. Singh. – Vol.9
6. С.А. Чукаев, О.А. Роднаева/ Оценка спектра антиоксидантной активности гиппопериона in vitro/Улан – Уде, 2009

Виробник ПрАТ «Технолог» 20300, Україна, Черкаська обл., м.Умань, вул. Мануїльського, 8;
РП № UA /12485/01/01, наказ 711 від 10.09.2012

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Перед використанням необхідно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями.



УДК 616.89-008.441.1-053.2

С.Н. Зинченко, В.Г. Козачук, Л.В. Чурсина

Детские страхи (психология и патология)

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
Киевская городская психоневрологическая больница №2, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):36-40; doi 10.15574/SP.2017.84.36

У детей страхи возникают в разном возрасте и от различных причин. Различают психологически обусловленные страхи и страхи, связанные с патологией психики (невроз страха, фобии, эквиваленты эпилепсии). Реабилитация детей и подростков, страдающих страхами, должна проводиться совместно врачом, родителями, психологом.

Ключевые слова: дети, страхи, патологические признаки, реабилитация, родители.

Children's Fears (Psychology and Pathology)

S.N. Zinchenko, V.G. Kozachuk, L.V. Chursina

Shpyuk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine
City Psychoneurological Hospital No.2, Kyiv, Ukraine

Children's fears occur in different age groups and for various reasons. There are psychologically determined fears and fears associated with mental pathology (anxiety reactions, phobias, equivalents of epilepsy). Rehabilitation of children and adolescents who suffer from fears should be conducted jointly by a doctor, parents, and a psychologist.

Key words: children, fears, anxiety, pathological signs, rehabilitation, parents.

Дитячі страхи (психологія і патологія)

С.М. Зінченко, В.Г. Козачук, Л.В. Чурсина

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
Київська міська психоневрологічна лікарня №2, Україна

У дітей страхи виникають у різному віці і з різних причин. Розрізняють психологічно обумовлені страхи і страхи, пов'язані з патологією психіки (невроз страху, фобії, еквіваленти епілепсії). Реабілітація дітей і підлітків, які страждають на страхи, повинна проводитися спільно лікарем, батьками, психологом.

Ключові слова: діти, страхи, патологічні ознаки, реабілітація, батьки.

Страх представляет собой естественную реакцию человека на угрозу, исходящую от окружения, и рассматривается в качестве реакции адаптации и выживания в окружающей среде.

Кроме обычных страхов различают и патологические страхи, связанные с болезненным переживанием. Они возникают на фоне постоянной тревожности и отличаются своей интенсивностью, которая не пропорциональна ситуации, нарушением адаптивности и достаточной устойчивостью. Такие страхи не поддаются произвольному контролю со стороны личности и часто не могут быть объяснены или логически опровергнуты.

В детском возрасте страхи могут проявляться как типичная реакция ребёнка на ситуацию и приобретать под влиянием различных факторов патологические признаки.

Страхи у детей могут возникнуть в самом раннем возрасте.

По данным Норы Ньюкомб, страхи у младенцев более отчётливо проявляются в период между 7–12 месяцами жизни. Если новое событие или предмет обычно вызывают у ребёнка повышенный интерес с оживлением и улыбкой, то более необычные события могут вызвать неуверенность и страх. Например, знакомый

человек, появившись перед ребёнком внезапно и в необычном виде, может вызвать страх. Или внезапный незнакомый звук (пылесоса, телевизора) может испугать ребёнка и в последующем провоцировать страх перед приборами.

Страх перед незнакомыми людьми чаще возникает у детей во второй половине первого года жизни ребёнка, особенно у пугливых детей при обращении к ним громким голосом или на близком расстоянии.

Страх разлуки с матерью или с человеком, который находится с ним постоянно, появляется обычно между 7–12 месяцами жизни ребёнка и достигает своего пика к 15–18 месяцам. Причём страх разлуки проявляется наиболее ярко в ситуации, где всё незнакомо ребёнку: комната, окружающие предметы и люди, незнакомые запахи и вкусовые качества пищи.

Страх перед, так называемым, «визуальным обрывом» — страх перед глубиной и высотой проявляется уже во второй половине первого года жизни. Ребёнок боится упасть, когда приползает к краю, но мать может легко это скорректировать, протянув ему руки. Однако чужой человек этого сделать не сможет, ребёнок ему «не доверяет».

По нашим данным, в период преддошкольного, дошкольного возраста и вплоть до 12 лет

дети могут испытывать страх перед множеством предметов — от 5 до 11 и более. Особенно это касается тревожных детей или детей, которых воспитывают тревожные родители.

Такая готовность к образованию страхов у детей связана с особенностями их эмоционального восприятия мира и недостаточным пониманием ситуации.

Кроме того, у детей 4–5 лет очень богатое воображение, склонность к фантазиям и способность задерживать следовые образы в эмоциональной памяти — эйдейтическая способность. Это играет немаловажную роль в лёгком образовании детских страхов, а в дальнейшем может способствовать, наряду с другими факторами, болезненной фиксации на содержании страха, а также привести к патологическому (болезненному) фантазированию или образованию навязчивых страхов — фобий.

Однажды пережив страх, ребёнок с невротическими чертами личности составляет себе целую систему «страшных» образов. У ребёнка-дошкольника легко возникают вместе со страхом и подпитывают его иллюзорные расстройств. Например, ему кажется, что вместо висящего пальто стоит человек и т. д.

Готовность ребёнка к образованию страхов чаще возникает у детей пассивных, вялых, пугливых. Повышенную готовность к возникновению страхов у ребёнка можно создать и искусственно, т.е. преподать ему уроки страха. Так, некоторые родители для того, чтобы добиться немедленного послушания, намеренно пугают своего маленького ребёнка устрашающими для него символами или персонажами сказок и мультфильмов. Хуже всего, если для устрашения пугают реальным лицом, особенно близким к ребёнку (отцом, матерью и т.д.).

Нередко в семье очень эмоционально, насыщенно и подробно рассказывают о случаях убийств, нападения бандитов, приобщают ребенка к просмотру «ужастиков» и боевиков с реками крови, особенно на ночь. Не думают при этом, что ребёнок всё это впитывает в свою «копилку» тревожности.

Чаще страхи проявляются во второй половине дня, ближе к ночи или ночью.

Причиной страхов может стать и внезапный испуг. При этом ребёнка может напугать совершенно непонятный раздражитель, который в обычной обстановке его не пугает: неожиданно выбежавшая с радостным лаем собачка, внезапно включённый пылесос и т.д.

Фабула, или содержание, страхов может быть различной и зависит от возраста ребёнка, внутрисемейной ситуации и причины испуга.

Так, в дошкольном возрасте страхи чаще повторяют содержание сказок или мультфильмов, наличие устрашающих символов.

В младшем школьном возрасте появляется страх устного ответа, строгого учителя, плохой отметки, непризнания в детском коллективе.

Особое место в содержательной стороне страхов занимают страхи остаться в одиночестве из-за развода родителей — «потеря себя». При этом некоторые дети придумывают себе защитные ритуальные действия или фантазии, игры, которые способны, по их мнению, защитить их от разрыва родителей.

Страх одиночества может проявиться в боязни оставаться сам на сам в квартире, за закрытыми дверями, в закрытом помещении.

Страх перед темнотой у малышей связан с иллюзорным восприятием действительности и недостаточным контролем самосознания. В старшем детском возрасте страх одиночества может возникнуть и по неосознанной причине — «боюсь и всё».

Страхи у детей и, особенно, у подростков могут возникнуть вследствие перенесённой ими посттравматической стрессовой реакции: болезнь или смерть близкого человека, свидетельство автокатастрофы и другие стрессовые ситуации.

Страх, вызванный внезапным испугом, может проявляться по-разному. Одни дети реагируют бурно: кричат, мечутся, краснеют, просят защиты. Другие же, наоборот, замолкают, прячутся, бледнеют, могут обмочиться. Такие разные формы реагирования на стрессовую ситуацию зависят от особенностей нервной системы конкретного ребёнка.

У маленьких детей испуг может возникнуть от внезапного включения бытовых приборов. Так, девочка двух лет некоторое время боялась пылесоса, после того, как мать включила его после пробуждения ребёнка от сна, и девочка очень испугалась. Другая мама, купая под душем ребёнка, залила ему лицо водой. С тех пор звук льющейся воды стал пугать ребёнка, и он долго отказывался купаться любым способом.

В практике врача бывают случаи возникновения страха у ребёнка, которого родители привозят к морю или к речке и буквально насильно заставляют лезть в непривычно холодную для него воду. У него возникает страх перед

необычными ощущениями и восприятием глубины, пространства без края — страх перед «визуальным обрывом». Этого делать нельзя. А нужно, чтобы ребёнок сам заинтересовался и подошел к воде.

В подростковом возрасте страхи могут возникнуть от внезапного ощущения удушья или неприятных ощущений в области сердца. Вспоминается случай из практики врача: Ж., 14 лет, выздоравливал после перенесенного ОРВИ в лёгкой форме, и тут неожиданно пришла тётя, которая вернулась после похорон родственника. В красочных тонах она рассказала, как родственник тяжело умирал от болезни сердца. После её ухода, примерно через час, у мальчика возник впервые тяжёлый приступ страха за свою жизнь. С его слов: «Я начал прислушиваться к работе своего сердца и мне стало казаться, что оно остановилось или часто бьётся, я все время считал пульс и всё время сбивался; мне стало очень страшно, я звал на помощь, но дома никого не было». С приходом родителей страх на какое-то время уменьшился. Но затем ежедневно повторялся на протяжении нескольких дней. Обследование у кардиолога никаких изменений не выявило. После лечения у психотерапевта страхи прошли, мальчик практически здоров, критически оценивает свои прошлые страхи.

Бытует практика, когда детей неоправданно берут на похороны, объясняя это тем, что у него долг перед усопшим, либо считают, что таким образом воспитывают чувство милосердия к ближнему. Но следует помнить, что осмысление смерти, как невозвратимой утраты, осознаётся детьми не ранее 12 лет, а в более раннем возрасте ребёнок вообще может не реагировать на факт смерти. Так что чувство милосердия и сопереживание не появятся. Более вероятно, что ребенок испугается необычного, пугающего вида покойника и плача окружающих. Поэтому к посещению похорон нужно относиться индивидуально и только с согласия ребёнка. Если ребёнок растёт пугливым, робким, то нецелесообразно его подвергать столь мрачной и пугающей процедуре. Лучше пускай у него останется в памяти образ живого близкого ему человека.

Страх может возникнуть внезапно даже под влиянием не ко времени сказанного слова, особенно после болезни ребёнка.

Например, Саша, 11 лет, вернулся в школу после непродолжительной болезни и по дороге в класс он встретил соученика, который удив-

лённо воскликнул: «Саша, это ты? А нам сказали, что ты умер от болезни сердца».

Действительно, в дни болезни нашего Саши умер ученик того же класса по имени Саша. Со слов нашего Саши он к концу урока почувствовал усталость, болела голова, покалывало в области сердца. Вернувшись домой, он стал прислушиваться к работе своего сердца и внезапно ощутил сердцебиение. Это очень его напугало, и к вечеру возник непреодолимый страх тяжёлой болезни сердца. Едва дождавшись прихода матери с работы, он пожаловался на боли в области сердца, не находил себе места, метался по квартире в поисках сердечных капель. Пришлось вызвать скорую помощь, которая отвезла Сашу в больницу. В течение трех дней его тщательно обследовали и признали здоровым, выписали домой. Однако дома к вечеру у мальчика снова повторился приступ страха за свою жизнь и здоровье. Лечение у психолога привело к благоприятному результату — Саша вновь стал весёлым и активным ребёнком, не вспоминал о своих страхах.

Тактика врачей и, особенно, родителей по предупреждению и коррекции страхов начинается обычно с выяснения причин и содержания страхов. При этом необходимо в мягкой, ненавязчивой манере успокоить ребёнка, объяснив, что бояться нечего. Затем убрать пугающие предметы, а лучше осторожно познакомиться с ними, дать поиграть.

Однако если страх фиксируется, и возникает патологическая форма страха — невроз страха, то этого недостаточно. Болезненное состояние как бы держит ребенка «в плену», не даёт ему покоя и лишает радостей детской жизни.

Особенно мучительно переносятся ребёнком приступообразно возникающие страхи. Так, при возникновении страха за свою жизнь и здоровье либо своих близких на высоте приступа ребёнок может дойти до состояния кратковременной невменяемости — не видит и не слышит никого вокруг, не воспринимает уговоров, требует немедленной медицинской помощи. В таких случаях необходимо дать ребёнку успокоительную микстуру, создать вокруг спокойную обстановку, прекратить суету вокруг него, так как такое поведение окружающих только усиливает страх. Желательно добиться условий для засыпания ребёнка: лечь рядом, спеть песенку, погладить. И обязательно обратиться к врачу за успокоительными лекарственными препаратами.

Детские страхи, как уже говорилось выше, представляют собой комплекс отрицательных

переживаний. Врачу и родителям необходимо постараться убрать эти неприятные, пугающие ситуации и объекты. Но главное, это попытаться понять тревоги своего ребёнка, «вчувствоваться» в содержание его переживаний и личностных реакций. Короче говоря, необходимо знать о своём ребёнке если не всё, то многое.

В практике врача может встретиться случай так называемого «школьного невроза». Приведём пример: робкий, застенчивый ребёнок с первых дней обучения в школе боится строгого громкого голоса учительницы, вздрагивает при первом же обращении к нему. От страха и тревожного ожидания он весь учебный день внутренне напрягается и ничего не слышит. Когда его вызывают, то чаще молчит либо отвечает тихим голосом, что раздражает учительницу, и ребёнок получает нелицеприятное замечание. Со временем появляется страх устного ответа. Если такие ситуации повторяются изо дня в день, то ребёнок начинает панически бояться школы и перестаёт её посещать. Иногда просит, чтобы с ним на уроке посидели родители. Лучше этого не делать, потому что создание искусственной ситуации только усугубляет страх. Целесообразно в доверительной форме поговорить с учителем и рассказать об особенностях реагирования ребёнка на школьную ситуацию. Только мягкий, доброжелательный тон учителя, его ласковая улыбка помогут ребёнку преодолеть свой страх и полюбить школу.

Но в практике врача могут встретиться случаи, когда к нему обращаются родители с жалобами на страх ребёнка, который проявляется в школе и по существу не является страхом. Примером может послужить следующий случай. Верочка, 9,5 лет, обратилась по поводу того, что она боится посещать школу без мамы. Оснований со стороны школьного коллектива не было, её никто не обижал. Все относились к ней доброжелательно. Иными словами, в школу она ходить хочет и успешно учится. Но вот на перемене другое дело: она боится, что её могут неправильно понять и тем обидеть, а мама должна идти неподалёку и подсказывать ей, как лучше ответить подружкам, чтобы быть «на высоте» или помочь ей, если сложится ситуация, невыгодная для неё. Страх здесь ни при чём. Просто Верочка привыкла, что за неё всё трудное делает мама, и свалила все свои «ребячьи» трудности на маму, а та не возражала и во всём ей подыгрывала. Такая порочная практика воспитания со стороны матери приводит к дезадаптации ребёнка в привычной среде.

Важно научить ребёнка разбираться самостоятельно со своими трудностями. В противном случае его ждёт беда — он не сможет существовать в этом мире человеческих взаимоотношений самостоятельно, ему всегда нужен будет «социальный костыль».

Но это вовсе не означает, что ребёнка нужно бросить на произвол судьбы. Напротив, необходимо всё знать о своём ребёнке: его тревоги, радости и дела. При этом ненавязчиво научить его находить выход из создавшегося положения, не пугаться его, незаметно подсказывая и направляя ребёнка.

Особое место занимают страхи ребёнка, которые возникают в ночное время, или ночные страхи. Они также имеют различные причины, значимые для ребёнка, и разное качество: от обычных страхов (психологически обусловленных) до болезненных (патологических) страхов.

Ночные страхи чаще носят приступообразный или пароксизмальный характер и относятся к вариантам нарушений сна. Клинико-психологический анализ ночных страхов показывает наличие нескольких их вариантов. Страх ночью может возникнуть после испуга или богатого впечатлениями для ребёнка дня, заполненного как приятными, так и неприятными событиями. Это так называемые «психологически обусловленные» ночные страхи. При этом дети обычно долго не могут уснуть, а после непродолжительной фазы засыпания поверхностный сон прерывается криком и плачем: ребёнок постепенно пробуждается, тянется к близкому человеку, жалуется на «страшилки», просится в туалет. Такой тип ночного испуга может сопровождаться сновидением, по отдельным словам которого можно предположить содержательную сторону страха. Обычно после успокоения ребёнок засыпает и утром не всегда помнит о своих ночных эпизодах. Однако родителям следует при повторных подобных эпизодах обратиться к врачу и тщательно описать все детали поведения ребёнка в период ночного страха. Чаще всего поведение ребёнка отражает пережитое или увиденное накануне днём, и потому картина поведения бывает разной. Следует ли будить ребёнка в период ночного страха? Следует, но очень осторожно и ласково. Это необходимо для диагностики ночных эпизодов и установления врачом их нозологической принадлежности.

Встречаются в практике врача случаи обращения с ребёнком по поводу ночных эпизодов, которые очень напоминают ночные страхи.

Например, среди ночи, чаще во второй её половине, ребёнок внезапно вскакивает с выражением страха на лице. Картина поведения его всегда однообразна (одинаковые действия, слова и т.д.); ребёнка разбудить нельзя — он находится в состоянии помрачённого сознания. Такие пароксизмы обычно кратковременны и не оставляют воспоминаний, могут наблюдаться в любом возрасте. Подобные «ночные страхи» являют собою припадки эпилептического порядка и требуют немедленной специальной диагностики и лечения.

Ночные страхи могут возникнуть как предвестники соматической либо инфекционной болезни. По своей картине они напоминают психологически обусловленные страхи и сами исчезают после лечения основного заболевания.

Реабилитация детей с различными видами страхов включает, прежде всего, психотерапию. Оптимальными методами психотерапии для детского возраста являются игровая терапия и арт-терапия, или терапия искусством (В.Ю. Хайтович, 2003).

Игровую терапию с маленькими детьми родители могут проводить и сами. Например, проиграть ситуацию со страшным пылесосом или пугающим душем. В дошкольном возрасте желательно создавать игровые ситуации, постепенно приближаясь к тому, что напугало ребёнка: делать уколы куклам, изображать

большую шумную машину, игрушечную собачку заставить лаять. И пусть это делает ребёнок самостоятельно, и он «уберёт» свой страх.

Проигрывание незнакомых и неприятных ситуаций также поможет ребёнку преодолеть свой страх, посмотреть с другой стороны на ситуацию, которая его напугала.

Арт-терапия в виде рисования, лепки, музыки помогает прежде всего выявить, чего боится ребёнок. Дети охотно изображают свои страхи и на бумаге борются с ними — зачёркивают, разрывают рисунок, топчут его ногами и т.д. И после нескольких сеансов убеждаются, что их страх преодолён.

Однако целесообразнее заранее предупредить появление страхов. Это достигается несколькими путями. Во-первых, не следует пугать ребёнка страшными сказками и устрашающими символами. Во-вторых, психологически подготовить ребёнка, особенно робкого и неуверенного в себе, к тому, что всякое случается, и он не должен бояться. При этом желательно рассказать ему на примерах его же «ребячьей» жизни, что его предыдущие страхи оказались беспочвенными и побеждёнными. И самое главное, попытаться снизить тревожность ребёнка и научить его с детства не бояться трудных ситуаций и уметь их преодолевать. При этом необходимо способствовать увеличению активности ребёнка, росту его самосознания и самореализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Венар Ч. Психопатология развития детского и подросткового возраста / Ч. Венар, П. Кериг. — Санкт-Петербург: Прайм-Еврознак, 2007. — 670 с.
2. Зинченко С.Н. Страхи у детей / С.Н. Зинченко, Л.В. Чурсина // Журнал сімейного лікаря та сімейної медсестри. — 2010. — №5.
3. Нора Ньюкомб Развитие личности ребёнка / Нора Ньюкомб. — 8-е изд. — Санкт-Петербург: Питер, 2003 — 640 с.
4. Психология развития / под ред. Т.Д. Марцинковской. — Москва: Издательский центр «Академия», 2001. — 352 с.
5. Хайтович М.В. Психотерапія в педіатрії / М.В. Хайтович, В.Г. Майданник, О.А. Ковальова. — Ніжин: ТОВ «Видавництво «Аспект-Поліграф», 2003. — 216 с.

Сведения об авторах:

Зинченко Светлана Николаевна — к.мед.н., проф. психологии, детский психиатр НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. 541-02-60.
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.
Чурсина Людмила Викторовна — детский психиатр высшей категории, зав. отделением Киевской городской психоневрологической больницы №2. Адрес: г. Киев, ул. Миропольская, 8; тел. (044) 517-28-17.

Статья поступила в редакцию 21.03.2017 г.

УДК 616.24-008.41-053.2:615.233

О.М. Охотнікова, О.В. Поночевна

Пріоритетні напрямки підвищення ефективності мукоактивної терапії у лікуванні бронхолегеневих захворювань у дітей

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):41-47; doi 10.15574/SP.2017.84.41

Значній поширеності захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей сприяють анатомо-функціональні особливості дихальної системи і висока обтяженість алергологічного анамнезу. Порушення процесу фізіологічного очищення дихальних шляхів відбувається як за надлишкового утворення мокротиння, так і за його недостатності. Основою терапії захворювань, що супроводжуються кашлем, є етіотропне лікування — протикашльові або відхаркувальні препарати. Пектолван Ц бере участь у формуванні місцевої імунної відповіді, ефективний у гострій фазі запалення, має добру переносимість та безпечність, сприяє скороченню термінів одужання.

Ключові слова: кашель, діти, муколітичні препарати, Пектолван Ц.

Key priority of mucoactive therapy efficiency in children with bronchopulmonary diseases (a literature review)

E. Okhotnikova, E. Ponochevna

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The high prevalence of the lower respiratory tract diseases in children is determined by the respiratory system anatomical and functional properties and high burdened allergic history. Violation of the physiological process of airway clearing is observed in case of both excessive expectoration and insufficient phlegm production. The standard treatment of diseases associated with cough is etiological treatment that includes antitussive drugs or expectorants. Pektolvan C is involved in a local immune response, effective in an acute phase of inflammation, well-tolerated and safety, improves the terms of recovery reduction.

Key words: cough, children, mucolytic agents, Pektolvan C.

Приоритетные направления повышения эффективности комбинированной мукоактивной терапии в лечении бронхолегочных заболеваний у детей (обзор литературы)

Е.Н. Охотникова, Е.В. Поночевная

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

Высокой распространенности заболеваний нижних дыхательных путей у детей способствуют анатомо-функциональные особенности дыхательной системы и высокая отягощенность аллергологического анамнеза. Нарушение процесса физиологического очищения дыхательных путей происходит как при избыточном образовании мокроты, так и при недостаточном. Основой терапии заболеваний, сопровождающихся кашлем, является этиотропное лечение — противокашлевые или отхаркивающие препараты. Пектолван Ц принимает участие в формировании местного иммунного ответа, эффективен в острой фазе воспаления, обладает хорошей переносимостью и безопасностью, способствует сокращению сроков выздоровления.

Ключевые слова: кашель, дети, муколитические препараты, Пектолван Ц.

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є найпоширенішими захворюваннями у дітей усього світу, вони становлять до 90% усієї інфекційної патології у дитячому віці. Щорічно в Україні реєструється 4–4,8 млн випадків ГРВІ та грипу [6]. Рівень захворюваності на ГРВІ перевищує рівень усіх інших інфекцій серед дітей у 7–7,5 разу, це в 1,5–3 рази більше, ніж у дорослих [7]. Аналіз статистичних даних показує, що ураження нижніх дихальних шляхів реєструється у 20% хворих на ГРВІ, причому більшість з них становлять бронхіти різної етіології [7].

Високий поширеності бронхітів сприяють анатомо-функціональні особливості дихальної системи у дітей, такі як інтенсивне кровопостачання, вузький просвіт бронхів, повільний рух слизу в бронхах і низький рівень імунітету. Усе це сприяє швидкому виснаженню захисних

механізмів і розвитку запального процесу на стінках бронхів з частковою або повною їх обструкцією. Висока обтяженість алергологічного анамнезу (до 85%) також сприяє розвитку бронхітів у дітей [1].

Етіологія гострого та рецидивного бронхітів у переважній більшості випадків пов'язана з інфекційними агентами — парагрипом, грипом, респіраторно-синцитіальним вірусом (РСВ), аденовірусами, пневмококом, гемофільною паличкою. Останніми роками спостерігається зростання серед позалікарняних бронхітів етіологічної ролі так званих «внутрішньоклітинних збудників», у тому числі — *Mycoplasma*, *Chlamidophila pneumoniae* — (до 15–25%), здатних до тривалої персистенції в клітинах епітелію [9]. Нові технології визначення респіраторних вірусів показали, що віруси, особливо риновіруси (РВ), є причиною

великої кількості обструктивних порушень. Наявність РВ, як і РСВ, підвищує ризик розвитку астми у дітей, коли перебігає з помірною або важкою інфекцією нижніх дихальних шляхів. Респіраторно-синцитіальний вірус викликає більш важкі захворювання, особливо при поєднанні РСВ і людського бокавірусу [6,9].

У патогенезі бронхітів велике значення має тропність етіологічних чинників до епітелію дихальних шляхів. Відповіддю на їх вплив є розвиток запальної реакції з гіперсекрецією слизу.

Процес фізіологічного очищення дихальних шляхів називається мукоциліарним кліренсом (МЦК). У здорових дітей МЦК є основним механізмом очищення трахеобронхіального дерева. Видалення бронхіального вмісту забезпечується перистальтичними скоординованими рухами дрібних бронхів і війок миготливого епітелію. Здорова людина за добу продукує від 10–15 до 100–150 мл бронхіального секрету. Процес утворення секрету і його видалення є однією із захисних функцій органів дихання. У клінічній практиці зазвичай користуються терміном «мокротиння», яке являє собою суміш бронхіального секрету і слини. Бронхіальний секрет у чистому вигляді можна отримати тільки при бронхоскопії. Порушення МЦК відбувається як при надмірному утворенні мокротиння, так і при недостатньому. Підвищення в'язкості мокротиння порушує скоординовану роботу МЦК. На функцію миготливого епітелію негативно впливають токсини вірусів і бактерій. У результаті порушення дренажної функції бронхів рефлекторно виникає кашель, роль якого полягає у фізіологічному очищенні дихальних шляхів від патологічних речовин. Однак, на відміну від МЦК, кашель має допоміжне значення в очищенні трахеобронхіального дерева. Кашель є першою ланкою в ланцюзі елементів, спрямованих на поліпшення роботи МЦК [1,2].

При пошкодженні миготливого епітелію порушується бар'єрна функція бронхіального дерева, що створює умови для скупчення в бронхах в'язкого слизу. Трофічні розлади, що виникають разом з порушенням місцевої імунної відповіді та обмеженням дренажної функції бронхів різного калібру, полегшують контамінацію дихальних шляхів бактеріальної флорою з розвитком глибоких некротичних процесів у стінці бронха. Поширення запального процесу на підслизовий і м'язовий шари в умовах застою бронхіального секрету та ослаблення

факторів місцевого захисту може призводити до поширення запалення, тобто пневмонії, або до утворення рубців і деформації бронхіального дерева, тобто до хронізації процесу [3].

Лікування бронхітів включає вплив на етіологічний фактор, патогенетичну і симптоматичну терапію. Так, при вірусній етіології гострих простих бронхітів лікування, в основному, спрямоване на розрідження та евакуацію мокротиння. З цією метою, залежно від характеру кашлю, призначають муколітичні препарати і відхаркувальні засоби [5]. З обережністю слід ставитися до застосування у дітей таких препаратів, як йодид калію, натрію гідрокарбонат і термопсис, оскільки вони стимулюють відхаркування за рахунок трансудації плазми і посилення перистальтики дрібних бронхів, що, в свою чергу, провокує розвиток синдрому бронхіальної обструкції. Також не показані в терапії бронхітів засоби, що впливають на кашльовий центр.

Для поліпшення дренажної функції бронхів і реологічних властивостей мокротиння при підвищенні продукції густого в'язкого секрету використовують муколітики і мукорегулятори — амброксол, карбоцистеїн тощо.

Амброксол, як відомо, являє собою активний метаболіт бромгексину, синтетичного похідного алкалоїду вазіцину. Механізм дії амброксолу багатфакторний (рис.).

Амброксол діє безпосередньо на миготливі епітеліоцити, змінюючи реологічні властивості слизу, тим самим поліпшуючи секрецію слизової оболонки дихальних шляхів і збільшує МЦК. Механізм дії амброксолу пов'язаний зі стимуляцією утворення трахеобронхіального секрету зниженої в'язкості за рахунок зміни хімізму його мукополісахаридів. Головною фармакологічною властивістю цієї сполуки є стимулювання виробництва компонентів сурфактанта, тобто синтез фосфатидилхоліну з накопиченням пластинчастих тіл в альвеолярних пневмоцитах 2 типу [15], і, таким чином, здатність стимулювати продукцію сурфактанта, підвищуючи його синтез, секрецію і гальмуючи його розпад. Функціональна роль сурфактанта полягає не тільки в здатності знижувати поверхневий натяг в альвеолах, але й збільшувати легеневиї комплаєнс для запобігання ателектазу в кінці видиху. Крім того, ця поверхнево-активна речовина відіграє важливу роль у «механічному» захисті легень, ефективно очищаючи їх від вдихуваних патогенів та токсичних речовин [6], збільшує актив-

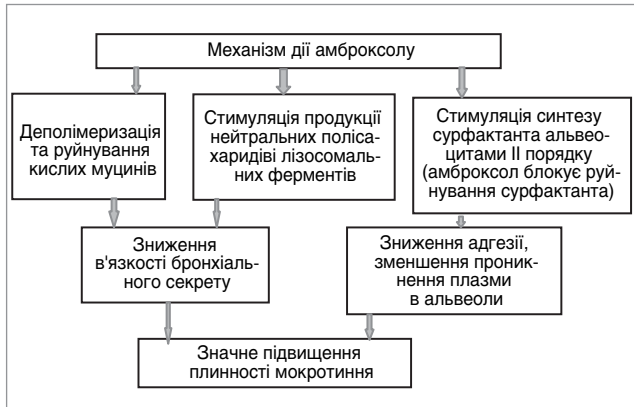


Рис. Механізм дії амброксолу [1]

ність мононуклеарних фагоцитів, є потенційним інгібітором активації протеолітичних ферментів вірусів і містить такі антиоксидантні молекули, як супероксид-дизмутаза і каталаза [15,16]. Ці сурфактант-асоційовані ферменти активують як пряму дію амброксолу на кисневі радикали, так і здатність його впливати на запальні клітини дихальних шляхів і, таким чином, запобігати пошкодженню останніх молекулами перекисного окислення [15].

Сурфактант, як один із компонентів місцевого захисту легень, перешкоджає проникненню в клітини епітелію патогенних мікроорганізмів. Також він посилює активність війок миготливого епітелію, що в поєднанні з поліпшенням реологічних властивостей бронхіального секрету призводить до ефективного очищення дихальних шляхів, допомагаючи хворому добре відкашлюватися [5]. Стимулюючи продукцію сурфактанта, амброксол може давати позитивний ефект при лікуванні захворювань, пов'язаних з дефіцитом сурфактанта, через альтернативні клітино-специфічні модуляції експресії білків сурфактанта.

Останніми роками з'явилися публікації про протизапальні та антиоксидантні властивості амброксолу [4], які можна пояснити його впливом на вивільнення кисневих радикалів і втручанням у метаболізм арахідонової кислоти у вогнищі запалення. Амброксол виявляє антиоксидантну активність, завдяки прямому очищенню і захисту клітинних структур від реактивних видів кисню, інгібує прозапальні медіатори лейкоцитів. Терапевтичний вплив амброксолу на опосередковане нейтрофілами пошкодження тканин при гострому запаленні обумовлений пригніченням виділення еластази, зменшенням накопичення гіпохлорної кислоти, а також пригніченням активності мієлопероксидази і відновленням антиеластазної

активності α 1-антитрипсину [4]. Амброксол здатний інгібувати вивільнення гістаміну, лейкотрієнів та цитокінів з лейкоцитів і опасистих клітин, тим самим впливаючи на розвиток реакції гіперчутливості негайного типу. Взаємодіючи з базофілами, моноцитами і нейтрофілами, амброксол здатний впливати на пізню фазу запалення, у тому числі і в тканинах за межами легень. У базофілах амброксол інгібує не тільки вивільнення гістаміну, але й утворення інтерлейкіну-1 (IL-1) та інтерлейкіну-3 (IL-3). У гранулоцитах препарат здатний зменшувати утворення супероксид-аніону і лейкотрієну B4 [3,9]. У дослідженнях показано [9], що амброксол здатний зменшувати продукцію фактора некрозу пухлини- α (TNF- α), інтерферону- γ мононуклеарними клітинами. Амброксол пригнічує синтез TNF- α , інтерферону- γ і IL-2, IL-12 у бронхоальвеолярній рідині (БАР), максимально на 3–4-у добу захворювання, а також збільшує рівень IL-6 в БАР на 4–6-у добу захворювання [9]. Крім того, амброксол впливає на рівень імуноглобулінів А та G (IgA, IgG) в БАР, здатний інгібувати активацію фосфоліпази A2 [9].

Амброксол пригнічує колонізацію інфекційних агентів, реплікацію деяких вірусів, знижує тропність бактерій до епітеліальних клітин дихальних шляхів і збільшує фармакологічну дію антибіотиків. Одночасне застосування амброксолу збільшує ефективність антибіотиків при лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів. У дослідженні, де вивчалась ефективність лікування дітей із позалікарняною пневмонією з використанням орального еритроміцину та амоксициліну, при додаванні амброксолу гідрохлориду було показано клінічне поліпшення після 3–4 днів прийому комбінованої терапії [14]. Ці результати пов'язувалися не тільки з безпосередньою дією амброксолу на взаємодію фагоцитуючих клітин з бактеріальним агентом, але й зі збільшенням концентрації антибіотика в бронхіальному секреті і легеневій тканині. Цей ефект, як було показано в інших дослідженнях, спостерігається при використанні антибіотиків різних груп (пеніцилінів, цефалоспоринів і макролідів), і це, вірогідно, пов'язано з тим, що амброксол може впливати на альвеолярну і бронхіальну прохідність [15].

Останніми роками був показаний вплив амброксолу на реплікацію вірусів грипу А при експериментальній вірусній інфекції у мишей. Виявилось, що амброксол значно пригнічує

розмноження вірусів і підвищує виживання заражених мишей. При цьому найбільш виразний ефект спостерігався при дозі амброксолу 10 мг/кг на добу, тоді як більш високі дози були менш ефективними [9].

Амброксол також захищає цілісність тканини, пригнічуючи колонізацію інфекційних агентів за рахунок зниження адгезії бактерій до епітеліальних клітин дихальних шляхів. Цей ефект досягається не тільки шляхом активації мукоциліарного транспорту, але й за допомогою модифікації мембранних рецепторів клітин і клітинних поверхневих електричних потенціалів [66, 67]. Цікавою виявилась і здатність амброксолу збільшувати фармакологічну активність антибіотиків і зменшувати утворення біоплівки штамми *P. aeruginosa*, — діючи на їх геном і рівень активності ферментів [12].

Багато досліджень оцінювали клінічну ефективність амброксолу в лікуванні гострих і хронічних захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей та дорослих [4,5,15]. Ефективне та безпечне застосування амброксолу було встановлене у дітей, які страждають на ГРЗ (наприклад, гострий бронхіт), і таких захворювань, як серозний отит і запалення навколососових пазух. Доведено, що амброксол ефективно поліпшує симптоми захворювання і призводить до скорочення тривалості протизапального та антибактеріального лікування. Терапевтична ефективність препарату була продемонстрована як поліпшення респіраторних симптомів, зменшення об'єму мокротиння та його в'язкості. Амброксол не впливав на ОФВ₁. При комбінованій терапії підвищувався вміст деяких антибіотиків у легеневій тканині [15]. Обґрунтованим є використання комбінованих муколітичних засобів, зокрема амброксолу гідрохлориду та карбоцистеїну, що мають різні механізми розрідження в'язкого мокротиння.

Переваги, пов'язані з протизапальною та антиінфекційною дією амброксолу, посилюються також потужними знеболювальними властивостями цієї молекули, що пов'язані з блокуванням натрієвих каналів сенсорних нейронів, як і в інших місцевих анестетиків [14,15]. Враховуючи знеболювальний ефект, амброксол може бути ефективний у послабленні болю, пов'язаному з інфекціями верхніх дихальних шляхів.

Розмаїття залучених механізмів чітко демонструє терапевтичний потенціал цієї молекули, яка на даний час не повинна розглядатися тільки як мукоактивний препарат.

У якості муколітика у педіатричній практиці широко використовується карбоцистеїн. Він має виразний муколітичний ефект, оскільки здатний розривати дисульфідні містки глікопротеїнів, а тому змінює в'язкість бронхіального секрету. Карбоцистеїну притаманна муко-регуляторна дія завдяки збільшенню синтезу сіаломуцинів [5]. Ефект препарату як мукорегулятора пов'язаний також і з активацією сілової трансферази — ферменту келихоподібних клітин слизової оболонки бронхів, що формують склад бронхіального секрету. При цьому відбувається зниження синтезу нейтральних і підвищення продукції кислих муцинів, що відновлює баланс між сілофукомуцинами, збільшуючи плинність слизу і його видалення [8]. Окрім того, мукорегуляторна дія карбоцистеїну зумовлена поліпшенням транспорту іонів хлору в епітелії дихальних шляхів, що впливає на вміст води в слизовому шарі, нормалізує мукоциліарний кліренс і сприяє видаленню слизу [7]. Під дією карбоцистеїну відбувається регенерація слизової оболонки дихальних шляхів і відновлення її структури, зменшення гіперплазії і нормалізація кількості келихоподібних клітин, особливо в термінальних бронхах, а також стимуляція моторної функції миготливого епітелію респіраторного тракту.

Є дані про підвищення рівня секреторного імуноглобуліну А (sIgA) на тлі прийому карбоцистеїну [3]. IgA становить приблизно 15–20% загального пулу імуноглобулінів крові; він також виявляється в слизу, який утворюється у шлунку, легенях і кишечнику, що захищає від зв'язування мікробів з епітеліальними клітинами респіраторного і травного трактів. Він існує у двох формах — IgA1 (90%) і IgA2 (10%), які відрізняються за структурою. IgA1 виявляється в сироватці і продукується В-лімфоцитами кісткового мозку, тоді як IgA2 продукується В-лімфоцитами слизових оболонок і секретується в молозиво, материнське молоко, слизу рідину і слину [5]. Рівень IgA у людини змінюється залежно від її віку, факторів зовнішнього середовища і хвороб. З віком вміст цього показника зменшується. Так, у дітей від 0 до 3 років рівень IgA у слині дорівнює 370–670 мкг/мл, а з вісьми років і у дорослих нормою вважається 115,3–299,7 мкг/мл [9].

Є дані, що вказують на наявність фармакокінетичного синергізму між карбоцистеїном і антибіотиками, що дозволяє останнім легко проникати через гематобронхіальний бар'єр. Асоціація антибіотика (наприклад, амоксициліну) та карбоцистеїну визначає збільшення



АМБРОКСОЛ

розриває дисульфідні містки
глікопротеїнів¹
активує секрецію сіалової
трансферази¹

КАРБОЦИСТЕЇН

стимулює продукцію
сурфактанту¹
активує роботу клітин Клара¹

АМБРОКСОЛ ТА КАРБОЦИСТЕЇН

активують роботу в'язкого
епітелію¹
збільшують концентрацію
антибіотиків у бронхіальному
секреті¹
підвищують рівень IgA у
респіраторному тракті¹

Пектолван Ц

поєднання амброксолу та карбоцистеїну
для підвищення ефективності мукоактивної терапії¹

Ц покращення реологічних властивостей бронхіального слизу¹

Ц значна активізація дренажної функції бронхів¹

Ц підсилення ефектів антибіотиків¹

Ц збільшення інтенсивності роботи мукоциліарного кліренсу¹

Ц поліпшення показників місцевого імунітету респіраторного тракту¹

¹ - Охотнікова О.М. Пріоритетні напрямки підвищення ефективності мукоактивної терапії у лікуванні бронхолегеневих захворювань у дітей. Пектолван Ц. Склад: амброксол, карбоцистеїн. Форма випуску: сироп. АТС Код: R05CB10. Показання: гострі та хронічні захворювання дихальних шляхів, що супроводжуються утворенням секрету, що важко відділяється. Спосіб застосування: дітям від 2 до 6 років - приймати по 2,5 мл 2-3 рази на добу, дітям від 6 до 12 років - приймати по 5 мл 2-3 рази на добу, дорослим та дітям від 12 років - приймати по 10 мл 3 рази на добу. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату. Побічні реакції: реакції гіперчутливості, нудота, шкірний висип. Зберігання: зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. РП № UA/10675/01/01 від 15.05.2015. УКР/ПРОМО/05/2017/ПЕЦ/ПЛ/002

концентрації антибіотика у бронхіальному секреті (у тому числі гнійному), забезпечує антибактеріальну дію в короткий термін, із значущою терапевтичною перевагою [14].

Отже, амброксолу і карбоцистеїну властиві різноманітні механізми дії. Так, амброксол стимулює продукцію сурфактанта, синтез лізосомальних ферментів, що призводить до нормалізації в'язкості бронхіального секрету. Карбоцистеїн, у свою чергу, розріджує густе мокротиння за рахунок розриву дисульфідних містків глікопротеїнів і стимулює виділення сіалової трансферази, наслідком чого є мукорегулюючий ефект.

Проте деякі властивості амброксолу та карбоцистеїну є спільними для обох діючих речовин. Як амброксол, так і карбоцистеїн, за даними проведених досліджень, підвищують вміст антибіотиків у бронхіальному секреті (що сприяє підвищенню ефективності антибіотикотерапії), поліпшують результативність роботи мукоциліарного апарату, збільшують рівні імуноглобулінів та інших імуноактивних факторів, тобто чинять позитивний вплив на діяльність неспецифічного захисту.

Усе це дає змогу успішно поєднувати дані лікарські речовини з метою підвищення ефективності мукоактивної терапії бронхолегеневих захворювань у дітей завдяки комплексному результуючому ефекту.

Таким чином, при поєднаному застосуванні амброксолу та карбоцистеїну можна досягти кращих результатів щодо розрідження та виведення в'язкого мокротиння з легень, покращити реологічні властивості бронхіального слизу, значно активізувати дренажну функцію бронхів, підсилити ефект антибіотиків, інтенсифікувати роботу мукоциліарного транспорту, поліпшити рівень показників місцевого імунітету респіраторного тракту.

Комбінація амброксолу та карбоцистеїну реалізована у сиропі «Пектолван Ц» виробництва вітчизняної фармацевтичної компанії «Фармак».

Усе вищезазначене свідчить про пріоритет застосування комбінації двох потужних препаратів — амброксолу гідрохлориду та карбоцистеїну — у вигляді сиропу «Пектолван Ц» у комплексній терапії ГРЗ бронхолегеневого апарату, які характеризуються утворенням густого секрету, що важко відділяється.

У зв'язку з вищеперерахованим увага лікарів прикута до препарату «Пектолван Ц», який є комбінованим препаратом, до складу

якого входять амброксолу гідрохлорид та карбоцистеїн. Випускається він у вигляді сиропу у флаконі по 100 мл (у 5 мл сиропу міститься 15 мг амброксолу гідрохлориду і 100 мг карбоцистеїну), має приємний аромат полуниці, не містить спирту, що робить його застосування безпечним у дітей. Показаннями для призначення препарату «Пектолван Ц» є гострі та хронічні захворювання дихальних шляхів, що супроводжуються утворенням секрету, який важко відділяється: хронічне обструктивне захворювання легень, пневмонія, бронхоектактична хвороба, респіраторний дистрес-синдром, лікування ускладнень після хірургічних втручань на легенях.

Зважаючи на супровідні речовини (глюкоза, сорбіт, аспартам), що містяться в сиропі, хворим на деякі метаболічні захворювання слід уникати прийому даної форми препарату.

Доступна велика база даних з використання амброксолу і карбоцистеїну, які вважаються безпечними і добре переносяться [7,16]. Їх можливі побічні явища добре відомі, відповідні попередження існують в інструкції. Механізми дії та фармакологічні ефекти амброксолу були широко досліджені, і більшість його терапевтично важливих властивостей були ідентифіковані. Найбільш відомим терапевтичним показанням до застосування амброксолу, яке підтримується поточними настановами, є лікування кашлю.

Зараз здійснюються спроби переглянути терапевтичну ефективність секретолітичних/мукоактивних агентів. Це може бути досягнуто шляхом застосування більш досконалих дизайнів протоколів, добором груп пацієнтів, визначенням цільових показників і формуванням відповідних запитальників. Клінічні випробування також можуть бути спрямовані на оцінку додаткових властивостей амброксолу і карбоцистеїну у якості майбутніх стратегій, які вже привели до застосування цієї комбінації для лікування середнього отиту та синуситів.

Зважаючи на дані європейських досліджень [15], досвід вітчизняних колег [2,4], а також власні дані [10] щодо застосування препарату у комплексній терапії бронхолегеневих захворювань у дітей, слід зазначити, що включення до комплексного лікування цих хворих комбінованого мукоактивного препарату «Пектолван Ц» веде до більш швидкого поліпшення симптомів захворювання та запобігає розвитку ускладнень, пов'язаних із порушенням механізмів евакуації мокротиння.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березняков И.Г. Кашель: диагностика и лечение (Лекция для врачей) / И.Г. Березняков. — Киев, 1998. — 28 с.
2. Буряк В.Н. Особенности терапевтической тактики при остром бронхите у детей / В.Н. Буряк // Здоров'я України. Тематичний номер. — 2014. — вересень. — С.44—45.
3. Горленко О.М. Кашель як симптом, шляхи корекції / О.М. Горленко, О.Ю. Александров, М.Я. Александрова // Клінічна імунол. Алергол. Інфектол. — 2006. — №2(03). — С.51—54.
4. Досвід застосування препарату Пектолван Ц в комплексній терапії бронхолегеневих захворювань у дітей / Марушко Ю.В., Гищак Т.В., Мика М.Ю., Марушко Є.Ю. // Здоров'я України. Тематичний номер, 2015. — грудень. — С.48—50.
5. Зайцева О.В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему / О.В. Зайцева // РМЖ. — 2003. — Т.11, №1. — С.40—42.
6. Зубаренко А.В. Новые подходы в лечении кашля у детей с использованием раствора Флавамед / А.В. Зубаренко, Е.А. Гуриенко, Н.Ю. Горностаева // Клінічна педіатрія. — 2011. — №1(28). — С.32—36.
7. Кривопустов С.П. Комбінована мукоактивна терапія захворювань дихальних шляхів у дітей, що супроводжуються утворенням в'язкого секрету / С.П. Кривопустов // Здоров'я ребенка. — 2017. — Т.12, №2. — С.33—35.
8. Майданник В.Г. Коментар до протоколів лікування гострих бронхітів у дітей / В.Г. Майданник // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2005. — №5. — С.45—48.
9. Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких / С.И. Овчаренко // РМЖ. — 2002. — Т.10, №4. — С.23—27.
10. Поночевна О.В. Ефективність використання Пектолвану Ц в терапії захворювань нижніх дихальних шляхів інфекційного та алергічного генезу у дітей молодшого шкільного віку / О.В. Поночевна // Збірник наук. пр. співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика. — 2014. — Вип.23, кн. 3. — С.353—357.
11. Сорока Ю.А. Муколитическая терапия в педиатрической практике / Ю.А. Сорока, И.Н. Прохорова // Клінічна педіатрія. — 2010. — №1(22). — С. 9—15.
12. Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия: практическое руководство / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлова. — Москва, 2000. — С.89—90.
13. Чучалин А.Г. Кашель / А.Г. Чучалин, В.Н. Абросимов. — Рязань, 2000. — С.5—9.
14. Ambrosial: a multifaceted molecule with additional therapeutic potentials in respiratory disorders of childhood / Paleari D., Rossi G.A., Nicolini G. [et al.] // Expert Opin. Drug Discov. — 2011. — №6(11). — P.1203—1214.
15. Comparison between penetration of amoxicillin combined with carbocysteine and amoxicillin alone in pathological bronchial secretions and pulmonary tissue / Braga P.C., Scaglione F., Scarpazza G. [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol. Res. — 1985. — №5(5). — P.33—40.
16. Malerba M. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update / M. Malerba, B. Ragnoli // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. — 2008. — №4(8). — P.1119—1129.

Сведения об авторах:

Охотникова Елена Николаевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 1 НМАПО имени П.Л. Шупика; НДСБ «ОХМАТДЕТ».

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; ул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 236-21-97.

Поночевная Елена Викторовна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии № 1 НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Статья поступила в редакцию 21.03.2017 г.

НОВОСТИ



EAP Congress and MasterCourse 12–15 October, 2017 Ljubljana, Slovenia

Dear Colleagues

Following the success of the previous EAP Congress and MasterCourses, we are happy to invite you to take part in the next EAP Congress and MasterCourse that will take place in Ljubljana, Slovenia, on 12-15 October, 2017.

With the upcoming event, EAP will continue to fulfill its tasks to train, educate, and bring up to date all professionals taking care of children, while at the same time stimulating and allowing each one of you attending the opportunity to meet and/or create your own professional network of colleagues and friends.

The Scientific Committee is elaborating a programme with topics covering all areas of interest in the field of paediatrics and the congress will provide the most updated, state-of-the-art information on the latest developments in research and clinical practice in the main areas of Paediatrics.

We will continue to dedicate our educational meetings to Young Trainees and promote exchange of information and ideas in the paediatric field. The MasterCourse this time will be focused on infection.

Save the dates in your diary today and we look forward to greeting you in what promises to be an exciting and fruitful meeting with a high scientific standard.

Tom Stiris MD, PhD

EAP President

Department of Neonatology, Oslo University Hospital

More information: <http://2017.eapcongress.com>

СКАЖИ КАШЛЮ СТОП!

www.herbion.ua



СТОП СУХОМУ КАШЛЮ

Гербіон® сироп
Подорожника
і Гербіон® сироп
Ісландського моху

- заспокоють сухий кашель
- для дорослих і дітей
- приємні на смак



СТОП ВОЛОГОМУ КАШЛЮ

Гербіон® сироп
Первоцвіту і Гербіон®
сироп Плюща

- полегшать відхаркування
- для дорослих і дітей
- приємні на смак

Гербіон®

Гербіон для ефективного лікування:
два види кашлю – два рішення.

www.krka.ua



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

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

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З ЛІКАРСЬКОЇ ТЕМАТИКИ. ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКІЙ ЗАСІБ МІСТИТЬСЯ В ІНСТРУКЦІЇ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

УДК 616.24-008.8-053.085

Ю.В. Марушко

Застосування фітотерапевтичних препаратів при кашлі у дітей

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):49-54; doi 10.15574/SP.2017.84.49

Метою роботи було узагальнити дані щодо механізмів розвитку та особливостей кашлю у дітей, його диференціальної діагностики, підходів до терапії. Важливе місце у терапії кашлю займають сучасні фітотерапевтичні засоби, зокрема Гербіон сироп подорожника та Гербіон сироп первоцвіту. Наведений клінічний досвід використання цих фітопрепаратів.

Ключові слова: кашель, фітотерапія, Гербіон сироп подорожника, Гербіон сироп первоцвіту.

The use of phytotherapeutic drugs for coughing in children

Iu.V. Marushko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The aim of the work is to generalize data on the mechanisms of development and features of cough in children, its differential diagnosis, therapeutic approaches. Modern phytotherapeutic agents (Herbion plantain and Herbion cowslip) occupy an important place in the therapy of cough. The clinical experience of these products usage is given.

Key words: cough, phytotherapy, Herbion plantain syrup, Herbion cowslip syrup.

Применение фитотерапевтических препаратов при кашле у детей

Ю.В. Марушко

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

Целью работы было обобщить данные о механизмах развития и особенностях кашля у детей, его дифференциальной диагностике, подходах к терапии. Важное место в терапии кашля занимают современные фитотерапевтические средства, в частности Гербион сироп подорожника и Гербион сироп первоцвета. Приведен клинический опыт использования данных фитопрепаратов.

Ключевые слова: кашель, фитотерапия, Гербион сироп подорожника, Гербион сироп первоцвета.

Вступ

Захворювання органів дихання у дітей є однією з основних проблем сучасної педіатрії та посідають перше місце у структурі дитячої захворюваності в Україні. Захворюваність на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) значно перевищує захворюваність на всі основні інфекційні хвороби. Гострі респіраторні вірусні інфекції — це група гострих інфекційних захворювань, що викликаються РНК- і ДНК-вмісними вірусами і характеризуються ураженням різних відділів дихального тракту, інтоксикацією, частим приєднанням бактерійних ускладнень. У період пандемій хворіє понад 30% населення земної кулі. За статистикою, понад половину серед захворілих на ГРВІ становлять діти. Найвищий рівень захворюваності на ГРВІ відзначають у дітей від 3 до 14 років.

Одним з проявів ГРВІ та респіраторної патології є кашель [1,2,4,7,10,12]. Відомо, що кашель — це захисний рефлекс, який, з одного боку, є складовою нормального функціонування респіраторного тракту, покращуючи муко-

цилярний кліренс, видаляючи надлишок секрету, а з іншого — загальним симптомом захворювання дихальної та інших систем організму. Сьогодні існує потреба в подальшій оптимізації терапевтичних заходів з урахуванням виду кашлю у дітей.

Враховуючи вищенаведене, *метою* роботи стало узагальнення даних щодо застосування фітотерапії при ГРВІ та бронхітах у дітей.

Як уже зазначалося, кашель є захисним механізмом, але за певних умов значно погіршує якість життя. Рецепторною ланкою кашльового рефлексу є два види рецепторів: «швидкі», або ірритативні, мієлінізовані рецептори, що активуються механічними (секрет, пилові частинки, чужорідні тіла) або хімічними подразниками, та «повільні» — немієлінізовані С-рецептори, які активуються медіаторами запалення [3]. У найбільшій кількості кашльові рецептори представлені у респіраторному тракті на рівні від гортані до сегментарних бронхів [7], але кашльовий рефлекс може походити і з інших ділянок організму: слизової середнього вуха, зовнішнього слухового проходу при

подразненні скупченням сірки, навколоносових синусів, глотки, плеври, перикарда тощо. Аферентною ланкою рефлексу є блукаючий нерв, що передає інформацію у кашльовий центр у довгастому мозку, де відбувається її обробка та можлива модуляція низхідними шляхами від кори великих півкуль. Еферентною ланкою кашльового рефлексу є нерви, що іннервують дихальні м'язи, м'язи гортані та голосових зв'язок [3].

Важливим є поняття порогу чутливості кашльового рефлексу, який є найменшою силою подразника, що його викликає. Поріг може змінюватися під час захворювання, під дією фармакологічних препаратів або психогенно. Знижений поріг чутливості кашльового рефлексу залишається протягом деякого часу після перенесення ГРВІ [6].

За результатами проспективного когортного дослідження, кашель присутній протягом 10 днів після початку ГРВІ у 35–40% дітей шкільного віку, а у 10% дошкільнят продовжується до 25 днів після перенесеної респіраторної інфекції [12]. Поріг чутливості кашльового рефлексу знижений також у хворих на бронхіальну астму, гастроєзофагальну рефлюксну хворобу та при лікуванні інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту. Поріг чутливості кашльового рефлексу не відрізняється у хлопчиків та дівчаток до пубертатного періоду, але достовірно нижчий у останніх після досягнення пубертатного віку та у дорослих жінок.

Кашльовий рефлекс присутній з народження. Механічні подразнення викликають кашель майже у 90% доношених новонароджених та у 10% новонароджених 27 тижнів гестації [8]. Але, на відміну від дорослих та дітей старшого віку, у дітей раннього віку кашльовий рефлекс є недостатньо розвиненим, що утруднює відхаркування мокротиння. Ще однією особливістю є те, що у дітей, особливо перших років життя, непродуктивний кашель найчастіше пов'язаний із підвищеною в'язкістю мокротиння, порушенням його проходження по поверхні бронхів та недостатньою роботою бронхіальних м'язів.

Дослідники вказують, що кашель — це не тільки симптом захворювання. Слід зазначити, що поодинокі кашльові поштовхи до 10–15 разів на добу, більше зранку, є фізіологічними, допомагають видалити скупчення слизу з гортані та не повинні непокоїти батьків [3].

За наявності скарг на кашель для диференціальної діагностики важливим є встановлення

його тривалості: гострий (до 3 тижнів), затяжний (3–8 тижнів), хронічний (понад 8 тижнів).

Відомо, що гострий кашель найчастіше виникає при гострому запаленні верхніх дихальних шляхів вірусної етіології, а також трахеїтах, бронхітах, бронхіолітах та пневмонії. Здебільшого він починається як непродуктивний, а з часом при збільшенні секреції стає продуктивним. Бронхіт проявляє себе спочатку сухим «глибоким» кашлем на тлі жорсткого дихання та/або сухих басових хрипів над усією поверхнею легень, з або без підвищення температури. Згодом (до кінця першого тижня хвороби) кашель стає продуктивним на тлі вологих середньо- та/або великопухирчастих хрипів. Обструктивний бронхіт звичайно починається спазматичним кашлем на тлі експіраторної задишки та жорсткого дихання із сухими свистячими хрипами, подовженим видихом та можливими ознаками дихальної недостатності. Типова пневмонія характеризується значними симптомами інтоксикації, підвищенням температури до фебрильної, симптомами дихальної недостатності, кашлем, який дуже швидко (іноді впродовж перших годин) стає вологим, та локальними змінами у легенях (притуплення перкуторного тону, послаблення дихання, крепітації та/або вологі дрібнопухирчасті хрипи). Кашель при сухому плевриті сухий (якщо не виникає на тлі захворювання, яке супроводжується вологим кашлем), із болем у грудній клітці та шумом тертя плеври. Раптовий напад кашлю посеред повного здоров'я дитини раннього віку, без ознак запалення, може вказувати на аспірацію чужорідного тіла.

Затяжний кашель часто спостерігається у дітей після перенесеного гострого бронхіту, що пов'язано з постінфекційною тривалою гіперпродукцією слизу або зниженим порогом кашльового рефлексу. Такий кашель, що триває менше ніж вісім тижнів (винятком може бути кашлюк [10]) та має тенденцію до поступового згасання, є сухим або вологим із виділенням слизового мокротиння. За даними авторів, кашель понад вісім тижнів у менш ніж 5% випадків діагностується як постінфекційний [10]. Не слід забувати, що затяжний кашель може бути наслідком інших причин. Ці причини здебільшого збігаються з причинами хронічного кашлю.

Хронічний кашель у вигляді покашлювання, що підсилюється під час нервування, за відсутності ознак запалення часто має психогенні причини (вокальний тік). Хронічний кашель із

гнійним мокротинням може бути наслідком бронхоектазів або хронічного бронхіту (які у дітей зустрічаються досить рідко). Якщо такий кашель триває з раннього віку, слід запідозрити муковісцидоз, вади розвитку хрящів бронхів, синдром нерухомих війок дихального епітелію. Хронічний нічний кашель часто спостерігається у хворих на бронхіальну астму, а вологий кашель у вигляді «відкашлювання» на ранок — у дітей із синдромом постназального затікання слизу при хронічному аденоїдиті або хронічному гаймориті.

Ретроспективне дослідження, проведене серед дітей (середній вік 3 роки 9 місяців) із хронічним кашлем, виявило, що найчастішою його причиною є затяжний бактеріальний бронхіт (в іноземній літературі визначається як бронхіт із кашлем понад вісім тижнів, що викликається найчастіше *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* або *Moraxella catarrhalis*) [9]. Дослідження, проведене в США (середній вік дітей — 9,2 року), виявило наступні три найчастіші причини хронічного кашлю: гастроєзофагальна рефлюксна хвороба — 28%, синдром постназального затікання слизу — 23%, бронхіальна астма — 13% [5].

Оскільки у 90–92% випадків причиною гострого бронхіту є вірусна інфекція, на сучасному етапі необхідно мінімізувати використання антибіотикотерапії для лікування цього захворювання.

Певне значення має призначення відхаркувальних та муколітичних препаратів синтетичного та рослинного походження [1]. Муколітичні препарати синтетичного походження є високоефективними, але їх призначення потребує диференційованого підходу з урахуванням побічних ефектів [4].

На сьогодні терапія відхаркувальними засобами широко застосовується в педіатрії завдяки безпечності компонентів рослинного походження, можливості раціональної комбінації екстрактів різних рослин та значному досвіду лікування. Крім того, сучасні відхаркувальні рослинні препарати мають точне дозування, на відміну від попереднього покоління грудних фітозборів.

Фармакологічна дія лікувальних засобів залежить від виду рослини та обумовлюється наявністю певних біологічно активних речовин, таких як алкалоїди, глікозиди (сапоніни, флавоноїди), фітонциди ефірних олій та дубильні речовини [4].

Відомо, що сапоніни — безазотисті глікозиди рослинного походження з поверхнево актив-

ними властивостями, що містяться в корені первоцвіту, солодки, аралії та інших рослин, — мають бактерицидну та відхаркувальну дію. При легкій подразливій дії сапонінів на слизову оболонку шлунка відбувається посилення секреції усіх залоз, що сприятливо впливає на бронхи — мокротиння розріджується і легко евакуується з бронхіального дерева. У цілому їх активність призводить до посилення секреції слизу, роботи миготливого епітелію дихальних шляхів та зменшення в'язкості секрету. Разом з тим надлишок сапонінів призводить до подразнення слизової оболонки шлунка і кишечника.

Флавоноїдам властива протиалергічна, протизапальна, цитопротекторна, противірусна та антиоксидантна дія. Такий спектр ефектів флавоноїдів обумовлений здатністю до хелатоутворення, пригнічення локального синтезу медіаторів запалення та активації клітинного імунітету. В окремих дослідженнях показана здатність флавоноїдів помірно інгібувати фосфоліпази, циклооксигеназу і ліпоксигеназу і тим самим гальмувати каскад арахідонової кислоти, синтез простагландинів і лейкотрієнів.

Ефірні олії зменшують набряк, розріджують мокротиння, збільшують мікроциркуляцію, мають бронхолітичний ефект. Фітонциди чинять бактерицидну дію. При виборі протикашльових фітопрепаратів слід враховувати основні механізми їхньої дії. При сухому нав'язливому кашлі, що виникає внаслідок подразнення слизової оболонки верхніх відділів респіраторного тракту, застосовують обволаючі засоби, які належать до периферичних протикашльових засобів аферентної дії. Таку дію має подорожник. Рослинні муцини подорожника зменшують подразнення слизової оболонки трахеї і бронхів, чинять захисну дію на клітини слизової оболонки, проявляють протизапальний ефект, а при атрофічних змінах знижують інтенсивність сухого непродуктивного кашлю [4].

З іншого боку, при переході запалення дихальних шляхів у стадію гіперпродукції в'язкого мокротиння можливе застосування екстракту первоцвіту, сапоніни якого збільшують бронхіальну секрецію, розріджуючи щільний та в'язкий секрет, полегшуючи його відходження.

Чебрець містить ефірну олію, що чинить спазмолітичний ефект на бронхи, розширює їх та призводить до полегшення відходження мокротиння.

Диференційовану патогенетичну терапію кашлю у дітей залежно від ступеня його продуктивності можна проводити завдяки використанню різних комбінацій екстрактів трав у препаратах «Гербіон сироп подорожника» та «Гербіон сироп первоцвіту».

Гербіон сироп подорожника застосовується для лікування сухого кашлю при інфекційно-запальних захворюваннях верхніх відділів дихальних шляхів. Препарат містить водні екстракти листя подорожника, квіток мальви та вітамін С. Активними речовинами трави вузьколистого подорожника є клейковина та іридоїдні глікозиди (аукубін). Завдяки вмісту аукубіну водний розчин листя подорожника чинить бактеріостатичну дію та зменшує прояви інфекції верхніх дихальних шляхів. Антибактеріальний ефект подорожника обумовлений наявністю аглікону аукубігеніну, який вивільнюється з аукубіну завдяки активності рослинних бетаглюкозидаз. Завдяки наявності клейковини екстракт подорожника при сухому подразнювальному кашлі, який супроводжує інфекції верхніх дихальних шляхів, діє як слизовий агент. Клейка речовина утворює тонкий шар і механічно захищає слизові мембрани від подразників, які стимулюють кашльовий рефлекс. У квітках мальви звичайної також міститься клейка речовина, а також танін та антоціаніновий глікозид мальвін. Екстракт мальви чинить місцеву обволікаючу дію на слизові мембрани верхніх дихальних шляхів. Слиз утворює тонкий механічний захисний шар, завдяки чому зменшується кашльовий рефлекс. Це призводить до усунення кашлю, що викликається подразненням слизової оболонки дихальних шляхів при запаленні. Після прийому препарату слизові полісахариди обох активних інгредієнтів метаболічно не розпадаються, а діють місцево на слизову оболонку верхніх дихальних шляхів, утворюючи захисний шар. Вітамін С бере участь у синтезі колагену, утворенні гемоглобіну, стимулює імунну відповідь організму і сприяє регенерації клітин.

Результати використання препарату «Гербіон сироп подорожника» у дітей із гострими респіраторними захворюваннями (ГРЗ) показані у роботі В.В. Бережного та співавторів (2004) [2]. Під спостереженням авторів протягом двох місяців знаходилося 30 дітей віком 2–15 років (16 хлопчиків та 14 дівчаток), що мали ГРЗ: ринофарингіт (50%), трахеїт (40%) та трахеобронхіт (10%). На тлі комплексної терапії, що включала противірусну та симпто-

матичну терапію, у тому числі протикашльовий препарат «Гербіон сироп подорожника», у дітей та підлітків досить швидко спостерігалася позитивна динаміка ГРЗ верхніх дихальних шляхів. На 2–3 добу у всіх пацієнтів поліпшилося самопочуття, нормалізувалася температура тіла. Інтенсивність сухого кашлю зменшилась на 2–3 добу у більшості дітей (90%), сухий кашель став рідшим у нічний час та повністю зник на 4–5 день у 7 (23,3%) дітей, на 7–10 добу ще у 20 дітей (67,7%) та через 12–15 діб у трьох дітей з трахеобронхітом. Усі пацієнти відмічали добрі органолептичні властивості та приємні смакові якості препарату «Гербіон сироп подорожника». Побічних ефектів не було у жодного пацієнта [2].

Інший сироп — Гербіон сироп первоцвіту — рекомендується як відхаркувальний засіб при запаленні дихальних шляхів, що супроводжується тяжким виділенням мокротиння; при ГРЗ, що супроводжуються спастичним кашлем; подразнювачу кашлі при фарингіті, трахеїті. Препарат містить водні екстракти кореня первоцвіту, трави чебрецю і левоментол. Сапоніни, активні складові екстракту первоцвіту, мають відхаркувальну дію. Вони стимулюють слизову оболонку шлунка, що завдяки гастропульмональному рефлексу призводить до збільшення бронхіальної секреції та покращує відхаркування шляхом розріджування мокротиння у бронхах. Слід зазначити, що сапоніни діють локально, розріджуючи густий слиз бронхів і сприяючи його виділенню. Трава чебрецю діє як відхаркувальний засіб і бронхоспазмолітик. Така дія зумовлена вмістом ефірної олії, основна частина якої виділяється легенями. Трава чебрецю сприяє секреції слизу, полегшує відхаркування і водночас чинить спазмолітичну дію на гладкі м'язи дихальних шляхів, усуваючи спазм. Основний компонент ефірної олії тимол також виявляє антисептичну активність. Левоментол має антисептичну та знеболювальну дію, зменшує запалення слизової оболонки, а також підтримує дію ефірної олії чебрецю.

Слід вказати на деякі нові дані щодо властивостей олії чебрецю. Дослідження показали, що ефірна олія чебрецю ефективна щодо антибіотикорезистентних штамів бактерій, таких як MRSA, та резистентних до антимікотиків штамів *Candida* [13]. Крім того, за результатами японських дослідників, компонент олії чебрецю карвакрол пригнічує експресію гена ЦОГ2, що забезпечує протизапальну дію чебрецю [11].

Нами (Ю.В. Марушко та співавт., 2013) було проведено клінічне спостереження, метою якого стало вивчення ефективності використання рослинного відхаркувального препарату «Гербіон сироп первоцвіту» у комплексній терапії гострих бронхітів у дітей різних вікових груп.

Під спостереження знаходилося 75 дітей віком від 4 до 15 років (30 хлопчиків і 45 дівчаток) з клінічними проявами гострого простого бронхіту. Усі хворі були розподілені на дві клінічні групи. Першу групу склали 40 хворих дітей, які в комплексній терапії, відповідно до Протоколу лікування гострих бронхітів у дітей (наказ МОЗ України №18), отримували препарат «Гербіон сироп первоцвіту». Другу групу склали 35 пацієнтів, які на тлі аналогічної базисної терапії гострого бронхіту приймали амброксол у вікових дозах.

Стан пацієнтів за основними ознаками гострого бронхіту оцінювали на момент звернення дітей до стаціонару та на 3-й, 5-й, 7-й, 10-й день терапії. Серед основних діагностичних критеріїв гострого бронхіту у дітей були такі симптоми: підвищення температури тіла, характер кашлю та харкотиння, наявність дихальних розладів, аускультативні дані.

Дослідження показало, що динаміка клінічних проявів гострого простого бронхіту була схожою у дітей обох клінічних груп. На тлі лікування в обох групах спостерігалось покращання загального стану пацієнтів вже на третю добу, значно зменшувалась інтоксикація, температура тіла. Нормалізація температури тіла відбувалася на п'ятий день хвороби у дітей обох клінічних груп. Характер кашлю за інтенсивністю та зменшенням кількості епізодів нічних нападів мав позитивну динаміку вже з 3–4-го дня лікування у всіх хворих. Так, разом зі зменшенням загальної інтоксикації та нормалізацією температури тіла у всіх дітей на 3–4-й день лікування кашель набував продуктивного характеру. Практично повне зникнення кашлю до 7–10 дня лікування відмічалось майже у всіх хворих. Тільки у поодиноких пацієнтів зберігався незначний кашель, що вимагало продовження прийому відхаркувальних засобів.

Привертає увагу, що в обох клінічних групах інтенсивність кашлю, динаміка відходження мокротиння та характер катаральних явищ у

легенях були схожими. На тлі лікування позитивна динаміка аускультативних даних відмічалася у хворих обох груп вже на 3–5-й день лікування. Аускультативна картина в легенях характеризувалась зменшенням активності катаральних явищ у легенях вже з п'ятого дня та повною ліквідацією цих явищ до восьмого дня терапії.

Протягом 10 днів терапії ліквідація усіх симптомів гострого бронхіту спостерігалась у 92,5% дітей, що отримували Гербіон сироп первоцвіту та у 91,7% пацієнтів, що отримували амброксол. Отже, ефективність цих препаратів була однаково високою.

Не було зареєстровано алергічних реакцій при використанні препарату «Гербіон сироп первоцвіту» та амброксолу у всіх обстежених дітей. В обох групах діти задовільно переносили використання лікувальних сиропів.

У 10 дітей у динаміці спостереження при застосуванні препарату «Гербіон сироп первоцвіту» також було проведено дослідження із визначення жирнокислотного спектра у конденсаті видихуваного повітря. Отримані результати дозволили зробити висновок про те, що після лікування відбувалась нормалізація жирнокислотної формули ліпідів за рахунок пальмітинової, олеїнової та арахідонової жирних кислот, що свідчить про покращання властивостей сурфактанту.

Таким чином, препарат «Гербіон сироп первоцвіту» є високоефективним відхаркувальним засобом природного походження для терапії гострих бронхітів у дітей. Препарат добре переносився хворими, під час дослідження побічні явища не спостерігалися.

Висновки

Респіраторна патологія — актуальна проблема сучасної медицини, зокрема педіатрії, а кашель — один з головних симптомів захворювань органів дихання. Знання механізмів виникнення кашлю, його характеристик та особливостей у дітей дозволяє диференційовано підходити до терапії ГРВІ та інших захворювань, що супроводжуються кашлем. При призначенні лікування слід пам'ятати про переваги, що має фітотерапія, зокрема препарати «Гербіон сироп подорожника» та «Гербіон сироп первоцвіту».

ЛІТЕРАТУРА

1. Марушко Ю.В. Эффективность сиропа первоцвета в лечении острых бронхитов у детей / Ю.В. Марушко, О.Д. Московенко, Т.С. Брюзгина // Современная педиатрия. — 2013. — №6(53). — С.80—84.
2. Протикашлевой препарат «Гербион сироп подорожника» в лечении острых респираторных заболеваний у детей и подростков / Бережной В.В. [и соавт.] // Совр. педиатрия. — 2004. — №2(3). — С. 82—84.
3. Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение / В.К. Таточенко // Лечащий врач. — 2008. — №3. — С.16—18.
4. Ярошук Л.Б. Растительные препараты при кашле у детей: целесообразность применения и клиническая эффективность / Л.Б. Ярошук // Здоровье Украины. — 2007. — №18/1. — С.66—67.
5. Associated factors in children with chronic cough / Khoshoo V. [et al.] // Chest. — 2009. — №136. — P. 811—815.
6. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection / O'Connell F., Thomas V. E., Studham J. M. [et al.] // Respiratory Medicine. — 1996. — №90. — P.279—286.
7. Chang A. Cough, cough receptors, and asthma in children / A. Chang // Pediatric Pulmonology. — 1999. — №28. — P.59—70.
8. Chang A. Cough throughout life: children, adults and the senile / A. Chang, J.G. Widdicombe // Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. — 2007. — №20. — P.371—382.
9. Donnelly D. Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis / D. Donnelly, A. Critchlow, M.L. Everard // Thorax. — 2007. — №62. — P.80—84.
10. Goldsobel A.B. Cough in the Pediatric Population / A.B. Goldsobel, B.E. Chipps // The journal of pediatrics. — 2010. — №156 (3). — P.352—358.
11. Hotta M. Carvacrol, a component of thyme oil, activates PPARalpha and gamma and suppresses COX2 expression / M. Hotta, R. Nakata, M. Katsukawa // Journal of Lipid Research. — 2010. — №51. — P.132—139.
12. The duration of acute cough in preschool children presenting to primary care: a prospective cohort study / Hay A.D., Wilson A., Fahey T., Peters T.J. // Family Practice. — 2003. — №20. — P. 696—705.
13. Tohidpour A. Antibacterial effect of essential oils from medical plants against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) / A. Tohidpour, M. Sattari, R. Omidbaigi // Phytomedicine. — 2010. — №17. — P.142—145.

Сведения об авторах:

Марушко Юрий Владимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии Института последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96. Статья поступила в редакцию 2.03.2017 г.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID id».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору.

Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою. Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

УДК 616.2-002.1-018.73-036.8-08-053.5:615.32

І.Л. Височина, О.Є. Абатуров

Ефективність превентивного використання флавоноїдів у дітей шкільного віку в комплексі заходів щодо зниження захворюваності на гострі респіраторні захворювання

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):55-60; doi 10.15574/SP.2017.84.55

Мета: вивчити клініко-імунологічну ефективність превентивного використання флавоноїдів (Імунофлазід®, Протефлазід®) у дітей шкільного віку в комплексі заходів щодо зниження захворюваності на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ).

Пацієнти та методи. 78 дітей віком від 7 до 17 років для профілактики ГРЗ отримували протефлазід (дітям до 9 років застосовувався сироп Імунофлазід, а дітям від 9 і старше — Протефлазід відповідно до вікових доз та інструкції виробника) у сезоні різних календарних років. Тривалість сезонної профілактики ГРЗ для всіх дітей склала два тижні. Клінічну ефективність включення флавоноїдів до сезонної профілактики оцінювали за інтенсивністю та перебігом ГРЗ, динамікою стану біоценозу слизових верхніх дихальних шляхів та за результатами імунологічного обстеження: лейкоцити, лімфоцити, CD25+, IgA, IgM, IgG, TFB₁ (DRG ELISA, Germany), IL-4, IL-10, IL-12p70 і IL-12p40+p70 (ELISA, Diaclone, France), IL-2 (ELISA Kit, Finland) у сироватці крові. Математична обробка результатів дослідження проводилася з використанням статистичних програм Statgraf, Matstat, Microsoft Excel для Windows, з використанням пара- і непараметричних критеріїв достовірності.

Результати. Проведення профілактичних заходів у дітей шкільного віку з використанням протефлазиду (Імунофлазід®, Протефлазід®) дозволяє зменшити кратність ГРЗ у 1,2–1,5 разу, а у випадку захворювання — знизити тривалість гострого респіраторного епізоду на 1,8–2,2 дня. Усі ГРЗ, що виникають, характеризуються більш легким перебігом. Ефективність превентивної профілактики ГРЗ у дітей 7–17 років з використанням сиропу Імунофлазід® або крапель Протефлазід® в середньому складає 82% та характеризується хорошою переносимістю, призводить до формування стану еубіозу слизових ВДШ у 64,1% випадків. Одним з основних імунологічних ефектів протефлазиду (Імунофлазід®, Протефлазід®) є його здатність превентивно контролювати можливість пролонгування запального процесу на імунологічному рівні у дітей шкільного віку.

Висновки. У схемах профілактики сезонних ГРЗ у дітей шкільного віку використанням протефлазиду є ефективним та доцільним.

Ключові слова: гострі респіраторні захворювання, діти, профілактика, протефлазід.

The efficacy of the preventive usage of flavonoids among the school age children in the complex reduction of the acute respiratory diseases incidence

І.Л. Visochina, O.E. Abaturov

SI «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipro

Objective: to study the clinical and immunological efficacy of flavonoids use (Imunoflazid®, Proteflazid®) with preventive purpose in school age children in a complex of measures to reduce the incidence of acute respiratory diseases.

Materials and methods. A total of 78 children aged 7 to 17 years, for the prevention of acute respiratory disease were assigned Proteflazid (children up to the age of 9 used the Imunoflazid syrup, and children older than 9 were administered Proteflazide, in a dose corresponding to the manufacturer's medicinal product label) in the season of different calendar years. The duration of seasonal prevention of ARI for all children was 2 weeks. Clinical efficacy of the flavonoids entry in the seasonal prevention regimen was assessed by the intensity and course of acute respiratory disease, the dynamics of the mucocutaneous biocenosis of the upper respiratory tract. The immunological examination (leukocytes, lymphocytes, CD25+, IgA, IgM, IgG, TFB₁ (DRG ELISA, Germany), IL-4, IL-10, IL-12p70 and IL-12p40 + p70 (ELISA, Diaclone, France), IL-2 (ELISA Kit, Finland) in serum) was used for appraisal as well. Statistical analysis of the research results was carried out by using of the statistical programs Statgraf, Matstat, Microsoft Excel for Windows, and by applying para- and nonparametric reliability criteria.

Results. Carrying out the preventive measures in children of school age using Proteflazide (Imunoflazid®, Proteflazid®) makes it possible to reduce the incidence of acute respiratory infections by 1.2-1.5 times, and in case of disease, reduce the duration of an acute respiratory episode by 1.8-2.2 days. In addition, all emerging acute respiratory infections had low-grade severity. The efficacy of ARI preventive prophylaxis in children aged 7–17 years with Imunoflazid® syrup or Proteflazide® drops made up in average 82%, was characterized as well-tolerated, and provided the formation of eubiosis of the upper respiratory tract mucous membranes in 64.1% of cases. One of the main immunological effects of Proteflazide (Imunoflazid®, Proteflazid®) is its preventive control the possibility of inflammatory process prolonging at the immunological level in school age children.

Conclusions: the use of Proteflazide in the prophylactic regimens of seasonal ARI in school age children is effective and appropriate.

Key words: acute respiratory diseases, children, prophylaxis, Proteflazide.

Эффективность превентивного использования флавоноидов у детей школьного возраста в комплексе мер по снижению заболеваемости острыми респираторными заболеваниями

І.Л. Височина, А.Е. Абатуров

ДУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Цель: изучить клинико-иммунологическую эффективность превентивного использования флавоноидов (Имунофлазид®, Протефлазид®) у детей школьного возраста в комплексе мероприятий по снижению заболеваемости острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ).

Пациенты и методы. 78 детей в возрасте от 7 до 17 лет для профилактики ОРЗ получали протекфлазид (детям до 9 лет применялся сироп Иммунофлазид®, а детям от 9 и старше — Протекфлазид®, в дозе, соответствующей инструкции производителя) в сезоне разных календарных лет. Продолжительность сезонной профилактики ОРЗ у всех детей составила две недели. Клиническую эффективность включения флавоноидов в схему сезонной профилактики оценивали по интенсивности и течению ОРЗ, динамике состояния биоценоза слизистых верхних дыхательных путей и по результатам иммунологического обследования (лейкоциты, лимфоциты, CD25+, IgA, IgM, IgG, TФ₁ (DRG ELISA, Germany), IL-4, IL-10, IL-12p70 и IL-12p40 + p70 (ELISA, Diaclone, France), IL-2 (ELISA Kit, Finland) в сыворотке крови). Математическая обработка результатов исследования проводилась с применением статистических программ Statgraf, Matstat, Microsoft Excel для Windows, с использованием пара- и непараметрических критериев достоверности.

Результаты. Проведение профилактических мероприятий у детей школьного возраста с использованием протекфлазида (Имунофлазид®, Протекфлазид®) позволяет уменьшить кратность ОРЗ в 1,2–1,5 раза, а в случае заболевания — снизить продолжительность острого респираторного эпизода на 1,8–2,2 дня. К тому же все возникающие ОРЗ имели более легкое течение. Эффективность превентивной профилактики ОРЗ у детей 7–17 лет с использованием сиропа Иммунофлазид® или капель Протекфлазид® в среднем составила 82%, характеризовалась хорошей переносимостью, также результатом профилактики было формирование состояния зубиоза слизистых верхних дыхательных путей в 64,1% случаев. Одним из основных иммунологических эффектов протекфлазида (Имунофлазид®, Протекфлазид®) является его способность превентивно контролировать возможность пролонгации воспалительного процесса на иммунологическом уровне у детей школьного возраста.

Выводы. В схемах профилактики сезонных ОРЗ у детей школьного возраста использование протекфлазида является эффективным и целесообразным.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, дети, профилактика, протекфлазид.

Вступ

На сьогодні в практиці роботи лікарів первинної ланки та педіатрів існує багато засобів та схем, які спрямовані на попередження гострих респіраторних захворювань (ГРЗ). Вибір класу препарату найчастіше ґрунтується на даних ефективності та безпеки, зокрема з урахуванням передбачуваного впливу засобу терапії на стан імунної системи дитини [4,8,9]. Одним з кращих методів попередження ГРЗ є імуномодуляція, сутність якої полягає у досягненні збалансованості функціонування імунної системи пацієнта шляхом різноспрямованих впливів складових препарату [1,8,9], що в клініці буде проявлятися попередженням первинних проявів клінічних ознак або рецидиву захворювання [2,3,6,10,11].

Вибір препарату та схеми його використання у дітей для попередження ГРЗ і досі залишається складною задачею, адже перелік діючих речовин та лікарських засобів, які можливо превентивно застосовувати для попередження ГРЗ, є досить великим і постійно зростає, однак вибір практикуючого лікаря повинен ґрунтуватися на даних доказової медицини [2,6,7].

Проведений нами аналітичний огляд літератури та існуюча доказова база досліджень щодо ефективності застосування біофлавоноїдів природного походження, а саме діючої речовини протекфлазиду (лікарські препарати «Імунофлазид сироп»® та «Протекфлазид краплі») [1–4,6–11], дозволяють стверджувати про етіологічно та патогенетично обґрунтоване призначення даних біофлавоноїдів у схемах як лікування, так і профілактики ГРЗ, завдяки наявності прямої противірусної дії та антиоксидантної активності у поєднанні з імунокоригуючими

властивостями, а також доведеній високій ефективності та безпечності застосування при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях у дітей.

Метою дослідження було вивчення клініко-імунологічної ефективності превентивного використання біофлавоноїдів (Імунофлазид®, Протекфлазид®) у дітей шкільного віку в комплексі заходів щодо зниження захворюваності на ГРЗ.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходились 78 дітей віком від 7 до 17 років (середній вік $12,1 \pm 0,3$ року), серед яких 44 (56,4%) хлопчики і 34 (43,6%) дівчинки. Усі діти для профілактики ГРЗ отримували протекфлазид (Імунофлазид®, Протекфлазид®) протягом сезону у різні календарні роки — профілактичну терапію в одному з осінніх сезонів отримали 38 дітей (середній вік $12,2 \pm 0,4$ року), в іншому сезоні — 40 дітей ($12,1 \pm 0,5$ року; $p > 0,90$ між сезонами), спорідненість даних яких дозволяє об'єднати результати для формування остаточних висновків.

Відповідно до поставленої мети, 68 із цих 78 дітей отримували одноразовий курс превентивної терапії, а 10 осіб з рекурентними ГРЗ отримували курс превентивної терапії двічі, з інтервалом 12 місяців.

Дітям до 9 років застосовувався сироп Імунофлазид®, а дітям від 9 і старше — Протекфлазид® відповідно до вікових доз та інструкції виробника. Тривалість сезонної профілактики ГРЗ для всіх дітей склала два тижні.

Клінічну ефективність включення флавоноїдів до сезонної профілактики оцінювали за

інтенсивністю ГРЗ (результати катamnестично-го спостереження впродовж року або двох після закінчення профілактичних заходів), динамікою стану біоценозу слизових верхніх дихальних шляхів (ВДШ), оцінкою клінічних характеристик перебігу ГРЗ у катamnезі спостереження та за результатами імунологічного обстеження в динаміці спостереження.

Усім дітям, що знаходилися під спостереженням, було проведено наступний обсяг дослідження:

- аналіз анамнестичних даних, оцінка даних об'єктивного огляду до та після профілактичного курсу терапії, катamnестичне спостереження за дітьми після проведення профілактичного курсу протекфлазиду;
- мікробіологічне дослідження стану колонізації слизових зів та носа в динаміці лікування двічі: до та після профілактичного використання протекфлазиду;
- імунний статус оцінювався за показниками вмісту лейкоцитів, лімфоцитів, CD25+, IgA, IgM, IgG, рівня $TF\beta_1$ (DRG ELISA, Germany), вмісту цитокінів IL-4, IL-10, IL-12p70 і IL-12p40+p70 (ELISA, Diaclone, France), IL-2 (ELISA Kit, Finland) у сироватці крові до та після профілактичного курсу протекфлазиду.

Математична обробка результатів дослідження проводилася з використанням статистичних програм Statgraf, Matstat, Microsoft Excel для Windows, а при вивченні значущості достовірності статистичних вибірок використовувалися як пара-, так і непараметричні критерії достовірності [5].

Результати дослідження та їх обговорення

Катamnестичне спостереження за всіма дітьми, які були під спостереженням протягом року після включення до сезонної профілактики протекфлазиду (Імунофлазид®, Протекфлазид®), дозволило констатувати, що ефективність превентивної профілактики біофлавоноїдами у дітей у середньому склала 82% за рахунок зменшення кратності ГРЗ в 1,2–1,5 разу та зменшення тривалості гострого респіраторного епізоду від 1,8 до 2,2 дня (рис.1).

Поряд зі зниженням частоти ГРЗ у дітей шкільного віку було зареєстровано зменшення кількості випадків формування ускладненого перебігу ГРЗ на 30%. Також у кожній другій дитини, яка превентивно на початку сезону отримувала протекфлазид (Імунофлазид®, Протекфлазид®), але через деякий час на тлі високої гострої респіраторної захворюваності в популяції все ж таки захворіла на ГРЗ, не спостерігалося формування середньоважкого або важкого перебігу (рис. 1).

Зазначимо, що у групі дітей, які мали рекурентні ГРЗ – (10 (12,8%) осіб) і отримували профілактику протекфлазидом (Імунофлазид®, Протекфлазид®) двічі з інтервалом 12 місяців, у катamnезі спостереження впродовж року після кожного профілактичного використання даних біофлавоноїдів зменшилась кратність ГРЗ до рівня дітей, які епізодично хворіють, що відповідає критеріям захворюваності майже здорової дитини (лише 1–2 епізоди ГРЗ протягом періоду катamnестичного спостереження). А двоє дітей із цих 10 зовсім не хворіли протягом року.

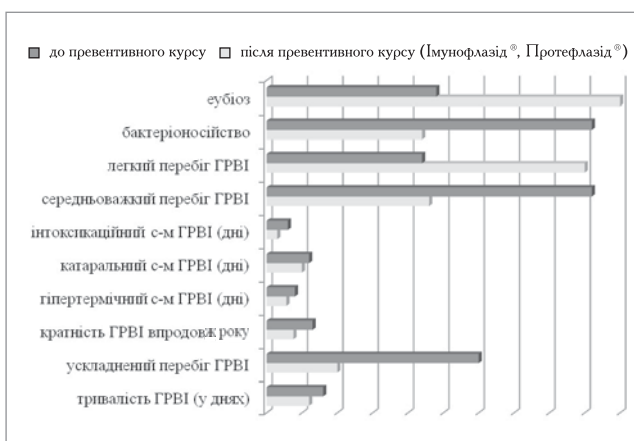


Рис. 1. Клінічна ефективність превентивного курсу біофлавоноїдів (Імунофлазид®, Протекфлазид®) у схемі профілактики сезонних ГРЗ у дітей шкільного віку

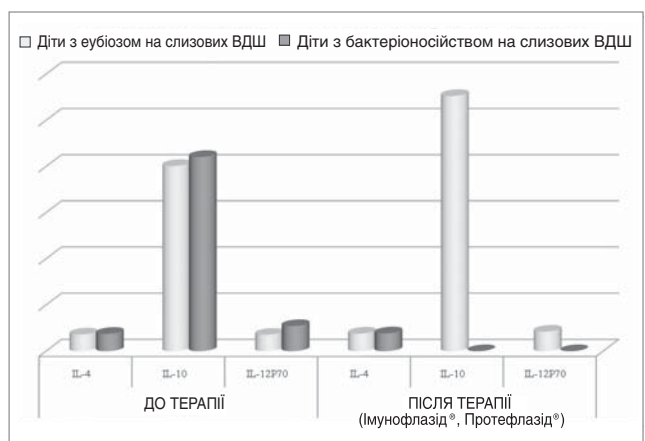


Рис. 2. Імунологічна ефективність терапії біофлавоноїдами (Імунофлазид®, Протекфлазид®) у дітей шкільного віку залежно від стану колонізації слизових ВДШ

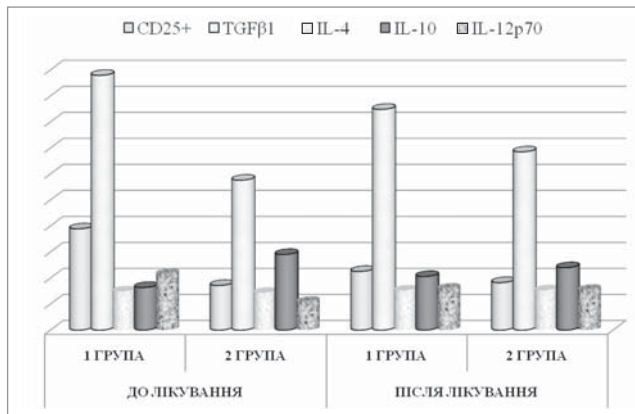


Рис. 3. Динаміка імунологічних показників у дітей шкільного віку залежно від цитокінового балансу на фоні корекції біофлавоноїдами (Імунофлазід®, Протефлазід®)

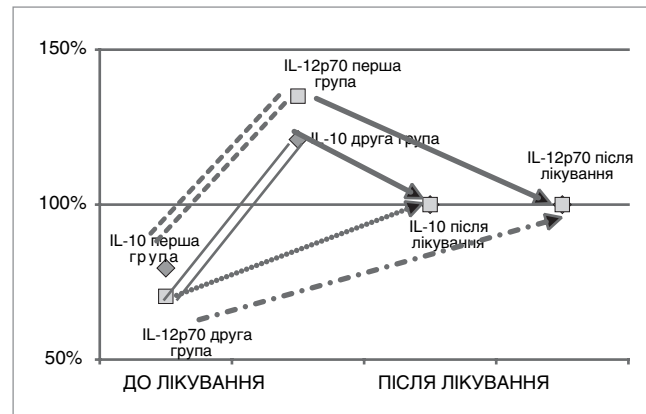


Рис. 4. Вплив біофлавоноїдів (Імунофлазід®, Протефлазід®) на баланс про- та протизапальних цитокінів у групах дітей залежно від початкового рівня IL-12p70 у сироватці крові

Дослідження стану біоценозу слизової зівата носа у всіх дітей шкільного віку в стані клінічного благополуччя напередодні проведення профілактики біофлавоноїдами (Імунофлазід®, Протефлазід®) показало, що тільки у 24 (30,8%) дітей висівалася нормальна флора, що відповідало стану еубіозу верхніх дихальних шляхів, у решті випадків було ідентифіковано наявність умовно-патогенної та патогенної флори на слизових ВДШ, бактеріологічна верифікація яких показала, що на першому місці було зареєстровано виділення *St. aureus* (60,4%), а на другому місці — *Str. haemolyticus* (35,4%).

Контрольні мікробіологічні дослідження стану біоценозу слизових ВДШ (рис. 1) у дітей відразу після закінчення профілактичного застосування біофлавоноїдів (Імунофлазід®, Протефлазід®) показали формування стану еубіозу в більшості спостережень 64,1% (n=50) проти 30,8% (n=24) до початку превентивної терапії (p<0,001).

Наші попередні дослідження щодо впливу порушень мікробіоценозу ВДШ на стан імунної системи у дітей-бактеріоносіїв у вигляді наявності у них пролонгованої низькорівневої запальної Th1-асоційованої відповіді, обумовили проведення порівняльного аналізу імунологічної ефективності дії біофлавоноїдів у дітей, які були під нашим наглядом, залежно від стану колонізації слизових (рис. 2).

За результатами даного дослідження, після закінчення превентивного курсу біофлавоноїдами (Імунофлазід®, Протефлазід®) (рис. 2), імунологічні зміни були зареєстровані у дітей-бактеріоносіїв за рахунок вірогідного підви-

щення вмісту IL-10 (t=2,04; p<0,05) та зниження вмісту IL-12p70 у сироватці крові (t=3,5; p<0,01), що дозволяє стверджувати про модулюючий ефект дії біофлавоноїдів за рахунок регуляції активності про- та протизапальних інтерлейкінів (p<0,01).

Імунний статус дітей шкільного віку в період клінічного благополуччя та до початку профілактичних заходів щодо зниження сезонних ГРЗ, за нашими даними, характеризувався нестійкими проявами недостатності різних ланок імунної системи, які є досить варіабельними та свідчили, насамперед, про розбалансованість рівнів регуляції та напруження механізмів імунного захисту. І тому оцінку імунологічної ефективності включення біофлавоноїдів (Імунофлазід®, Протефлазід®) до превентивної профілактики ГРЗ у дітей шкільного віку проводили у групах дітей, які відрізнялись за характером спрямованості про- та протизапальних інтерлейкінів, а саме у 35 дітей шкільного віку з відносно високим початковим рівнем IL-12p70 (перша група спостереження) та 43 дітей з відносно низьким початковим рівнем IL-12p70 (друга група спостереження). Згідно з отриманим результатом (рис. 3), включення в сезонну профілактику ГРЗ біофлавоноїдів (Імунофлазід®, Протефлазід®) у дітей першої групи спостереження призводило до вірогідного зниження вмісту IL-12p70 (t=4,03; p<0,001), що відбувалось на тлі вірогідного підвищення вмісту протизапального IL-10 (t=2,3; p<0,05), в той час як вміст IL-4 у сироватці крові цих дітей майже не змінювався (p>0,05). У дітей другої групи спостереження (рис. 3) вплив біофлавоноїдів реалізувався за

рахунок вірогідного підвищення вмісту IL-12p70 ($t=2,23$; $p<0,05$), в той час як вміст IL-4 та IL-10 у сироватці крові не змінювався ($p>0,05$).

Порівняння результатів імунного дослідження у дітей шкільного віку після закінчення профілактичного курсу біофлавоноїдами (Імунофлазід[®], Протефлазід[®]) (рис. 3) не виявило вірогідних відмінностей між вмістом інтерлейкінів IL-4, IL-10 та IL-12p70 у сироватці крові дітей обох груп ($p>0,05$), що дозволяє припустити наявність однакового характеру розподілу цитокінів як результуючої характеристики модулюючої дії флавоноїдів, що графічно представлено на рис. 4. Ефект дії сиропу Імунофлазід[®] та крапель Протефлазід[®] на вміст IL-12p70 опосередкований через модуляцію вмісту IL-10 таким чином, що при високому початковому рівні прозапального IL-12p70 біофлавоноїди інгібують, а при низькому його вмісті — активують продукцію протизапального IL-10, який, на нашу думку та з урахуванням теоретичних досліджень молекулярних ефектів цитокінової регуляції, швидше за все, врівноважує Th¹- та Th²-відповідь у дітей шкільного віку через регулювання активності факторів транскрипції STAT-3, що й обумовлює нормалізацію рівня вмісту IL-12p70 у сироватці крові після закінчення імунної корекції біофлавоноїдами.

Тобто протефлазід (Імунофлазід[®], Протефлазід[®]), незалежно від початкового рівня IL-12p70 у сироватці крові, модулює його концентрацію у сироватці крові: якщо його рівень до корекції був високим — він його знижує до середнього, а якщо був низьким — то, навпаки, підвищує після корекції. Враховуючи, що прозапальний IL-12p70 підтримує розвиток запалення в організмі, можна стверджувати, що одним з основних імунологічних ефектів протефлазиду (Імунофлазід[®], Протефлазід[®]) є його здатність превентивно контролювати можливість пролонгування запального процесу на імунологічному рівні у дітей шкільного віку.

За нашими даними, всі діти, які отримували протефлазід (Імунофлазід[®], Протефлазід[®]), добре перенесли прийом препаратів, алергічних та будь-яких побічних реакцій не відмічено у жодної дитини.

Таким чином, включення біофлавоноїдів, створених шляхом природного синтезу (Імунофлазід[®], Протефлазід[®]), до превентивної сезон-

ної профілактики ГРЗ у дітей шкільного віку є безпечним та ефективним заходом, що підтверджується доведеним впливом на показники імунного статусу, супроводжується відновленням мікроекології слизових ВДШ та має клінічно підтверджену ефективність. Це дозволяє рекомендувати використання протефлазиду в схемах сезонної профілактики гострої респіраторної захворюваності.

Висновки

1. Діти шкільного віку в періоді клінічного благополуччя не мають стійких проявів недостатності різних ланок імунної системи, є досить варіабельними, що свідчить про розбалансованість рівнів регуляції та напруження механізмів імунного захисту.

2. У 69,2% дітей шкільного віку в періоді соматичного здоров'я зареєстровано бактеріоносійство за рахунок висівання *St. aureus* та *Str. haemolyticus* на слизових ВДШ.

3. Проведення профілактичних заходів у дітей шкільного віку з використанням протефлазиду (Імунофлазід[®], Протефлазід[®]) дозволяє зменшити кількість ГРЗ у 1,2–1,5 разу, а у випадку захворювання — скоротити тривалість гострого респіраторного епізоду на 1,8–2,2 дня. Усі ГРЗ, що виникають, характеризуються більш легким перебігом (не відзначається формування середньоважкого або важкого перебігу).

4. Превентивне використання біофлавоноїдів (Імунофлазід[®], Протефлазід[®]) призводить до формування стану еубіозу слизових ВДШ у 64,1% випадків.

5. Одним з основних імунологічних ефектів протефлазиду (Імунофлазід[®], Протефлазід[®]) є його здатність превентивно контролювати можливість пролонгування запального процесу на імунологічному рівні у дітей шкільного віку.

6. Ефективність превентивної профілактики ГРЗ у дітей 7–17 років з використанням сиропу Імунофлазід[®] або крапель Протефлазід[®] у середньому становить 82% та характеризується хорошою переносимістю, що свідчить про високу безпеку даних лікарських засобів.

Перспективи подальших досліджень. З огляду на власні дані та дані літератури щодо складових дії біофлавоноїдів (протефлазід) на організм людини, перспективними та обґрунтованими є подальші дослідження щодо адаптуючих властивостей цих сполук на різних рівнях пристосування організму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е. Реализация противовирусного и антиоксидантного действия биофлавоноидов при лечении острых респираторных вирусных инфекций / А.Е. Абатуров, И.Л. Высочина // Здоровье ребенка. — 2016. — С.128—134.
2. Бекетова Г.В. Иммунофлазид в педиатрии: системный анализ эффективности и безопасности применения / Г.В. Бекетова, Н.В. Хайтович, А.И. Гриневич // Педиатрия. Восточная Европа. — 2014. — №3(07). — С.10.
3. Иммунофлазид® сироп: лечение и профилактика ОРВИ и гриппа // Новости медицины и фармации. — 2014. — №21—22 (523—524). — С.8—9.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Імунофлазид®. Затверджено наказом МОЗ України. Реєстраційне посвідчення № UA/5510/01/01 від 21.10.11 № 685. Зміни внесені. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06.10.2014 № 705.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — Киев: Морион, 2000. — 320 с.
6. Метаанализ результатов клинических исследований эффективности флавоноидов при вирусных и вирусно-бактериальных заболеваниях у детей / С.А. Крамарев, А.И. Гриневич, О.Б. Тонковид, О.В. Выговская // Современная педиатрия. — 2014. — №5(61). — С.1—7.
7. Мониторинг клинического применения лекарственного препарата Протефлазид® капли врачами различных специальностей на территории Украины в 2015 г. // Новости медицины и фармации. — 2016. — №14(594). — С.5.
8. Рыбалко С.Л. Изучение механизмов действия биологически активных веществ лечебной субстанции Протефлазид : отчет / С.Л. Рыбалко — 2010 — 84 с.
9. Сокуренько Л.М. Антитоксична дія імунофлазиду при грипі / Л.М. Сокуренько // Таврический медико-биологич. вестн.— 2012.— Т.15, №4(60). — С.339—341.
10. Токарчук Н.І. Досвід використання Імунофлазиду в комплексі лікувально-профілактичних заходів під час сезонного підвищення захворюваності на грип та ГРВІ / Н.І. Токарчук, Л.С. Старинець // Перинатология и педиатрия. — 2012. — Т.49, №1. — С.1—5.
11. Юлиш Е.И. Часто болеющие дети и тактика педиатра / Е.И. Юлиш, С.Я. Ярошенко // Здоровье ребенка. — 2013.— Т.49, №6. — С.101—108.

Сведения об авторах:

Высочина Ирина Леонидовна — д.мед.н., доц., зав. каф. семейной медицины ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.

Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9.

Абатуров Александр Евгеньевич — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.

Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел. (056) 725-06-09.

Статья поступила в редакцию 21.02.2017 г.

НОВОСТИ

Новый метод поможет понять, больно ли младенцу

Младенцы часто плачут, но понять причину не всегда бывает просто. Сейчас врачи определяют, вызван ли плач болью, по гримасам на лицах детей. Но при использовании такого способа высока вероятность ошибки. Сотрудники Оксфордского университета разработали новый метод, пишет *New Scientist*.

Ученые проанализировали данные ЭЭГ 18 детей. ЭЭГ регистрировали во время взятия у младенцев крови из пятки. Специалисты заметили: через 0,5 се-

кунды после укола появлялся характерный сигнал. Затем исследователи оценили точность метода, обследовав больше детей.

Исследователи обнаружили, что уровень болевого сигнала коррелировал с гримасами на лицах младенцев. Болевой сигнал возникал и у доношенных, и у недоношенных детей. Уровень сигнала оказался ниже у младенцев, которым на пятки перед процедурой наносили обезболивающий гель. В настоящее время эксперименты продолжаются.

Источник: www.doktor-med.ru

СИРОП
ІМУНОФЛАЗІД®
IMMUNOFLAZIDUM®

**Оригінальний протівірусний препарат
з антиоксидантною активністю**

МАЄ

**Пряму протівірусну дію та
антиоксидантну активність**

- Етіотропне лікування ГРВІ та грипу [1]
- Інгібує перебіг вільнорадикальних процесів, посилює антиоксидантний статус клітин [1]

ЗАХИЩАЄ

**Слизові оболонки
верхніх дихальних
шляхів**

- Нормалізуючи показники місцевого імунітету (лактоферин, sIgA та лізоцим) [1]

ПІДТРИМУЄ

Імунітет

- Нормалізує синтез ендогенних α - та γ -інтерферонів до фізіологічно активного рівня, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекції [1]

www.immunoflazid.com.ua

1. Інструкція для медичного застосування препарату.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, сиропу ІМУНОФЛАЗІД® (витяг)
(Зміни внесені. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 295 від 20.03.2017)

Склад: 1 мл сиропу містить: 0,02 мл рідкого екстракту Протефлазид, отриманого із суміші трав (1:1) Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa L.*) та Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios L.*) (розчинник екстракції – етанол 96%), що еквівалентно не менше 0,0035 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин; допоміжні речовини: пропіленгліколь, етанол 96%, сорбіт (Е 420), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), натрію сульфід (Е 221), вода очищена. **Код АТХ J05A X. Код АТХ L03A X. Спосіб застосування та дози.** Сироп слід дозувати за допомогою дозуючої ємності та приймати перорально за 20-30 хвилин до їди. Дози та тривалість лікування залежать від характеру захворювання та віку пацієнта. Для лікування грипу та ГРВІ (при неускладненому перебігу захворювання) сироп застосовувати протягом 5 днів. Для профілактики грипу та ГРВІ сироп застосовувати протягом від 1 до 4 тижнів в дозі, яка складає половину лікувальної дози. У разі виникнення бактеріальних ускладнень грипу та інших ГРВІ з метою нормалізації показників імунної системи сироп можна застосовувати протягом 4 тижнів і довше. **Показання.** Етіотропне лікування та профілактика

ГРВІ; етіотропне лікування та профілактика грипу, у тому числі спричиненому вірусами пандемічних штамів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Аутоімунні захворювання. **Діти.** Імунофлазид® застосовувати дітям від народження. **Побічні реакції.** **Алергічні реакції:** в осіб із підвищеною чутливістю можуть мати місце реакції гіперчутливості. Можуть виникати алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, кропив'янку, гіперемію шкіри. **З боку травної системи:** спостерігаються випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея (при наявності даних симптомів необхідно приймати сироп через 1,5-2 години після їди). У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроезофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту). **Загальні розлади:** можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом, головний біль. У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій необхідно звертатися за консультацією до лікаря.

Виробник. ТОВ «Тернофарм».
Україна, 46010, Тернопільська обл.,
м. Тернопіль, вул. Фабрична, 4

Виробник. ПАТ «Фармак».
Україна, 04080,
м. Київ, вул. Фрунзе, 63



Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності працівників медичної та фармацевтичної сфери. Г.С. № 04/351/01/01/01 від 13.09.2016 №973, дієчне до 15.09.2021

УДК 616.24-002.17:616.899.65-053.36-07

**М.О. Гончар¹, О.Л. Логвінова¹, Г.Р. Муратов^{1,2},
Н.М. Яблонська², О.П. Помазуновська^{1,2}, О.М. Цюра¹**

Фактори ризику розвитку інтерстиційного захворювання легень у дітей з трисомією по 21 хромосомі

¹Харківський національний медичний університет, Україна
²КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Харків, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):62-65; doi 10.15574/SP.2017.84.62

Мета: удосконалити діагностику інтерстиційного захворювання легень у дітей з трисомією по 21 хромосомі шляхом визначення та кластеризації факторів ризику захворювання.

Пацієнти і методи. Обстежено 37 дітей з трисомією по 21 хромосомі, серед яких 14 (37,8%) з chILD (основна група) та 23 (62,1%), що не сформували chILD (група порівняння). Середній вік обстежених основної групи склав 9,7±2,4 місяця, групи порівняння — 11,2±3,6 місяця (p>0,05). Обстеження дітей проводилось з 2007 по 2016 рік на кафедрі педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

Результати. При аналізі акушерського анамнезу захворювання дихальної системи у матерів дітей основної групи склали 6,7±1,7%. У II триместрі вагітності гостре респіраторне захворювання спостерігалось у 85,7% матерів основної групи, що було достовірно частіше (p<0,05). Доведений вплив гострого респіраторного захворювання у II триместрі вагітності на формування chILD (ДІ 0,37–0,79; F (1,247)=3,93; p=0,049). Другий триместр вагітності — період, коли утворюються канали в мезенхімі легень, закінчується розвиток термінальних бронхіол і ацинусів.

Висновки. Найбільшу вагу у формуванні chILD у дітей з трисомією по 21 хромосомі мають наявність у дитини комбінованої вади серця або вродженої вади зі збагаченням малого кола кровообігу, використання апарату штучного кровообігу та тривалої штучної вентиляції легень (>7 діб) під час кардіохірургічної операції. Меншу кластерну силу у формуванні chILD у дітей з трисомією по 21 хромосомі має несприятливий перинатальний анамнез (гостре респіраторне захворювання у матері в II триместрі вагітності, внутрішньоутробна пневмонія у новонародженого) та цитомегаловірусна інфекція в анамнезі дитини.

Ключові слова: інтерстиційне захворювання легень, фактори ризику, діти, трисомія по 21 хромосомі.

Risk Factors of the Development of Interstitial Lung Diseases in Children with Trisomy 21

M.O. Gonchar¹, O.L. Logvinova¹, G.R. Muratov^{1,2}, N.M. Yablonska², O.P. Pomazunovska^{1,2}, O.M. Tsura¹

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine

²Communal Healthcare Institution Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

Objective: to improve the diagnosis of children's interstitial lung disease (chILD) in patients with trisomy 21 by determination and clustering the risk factors of a disease.

Material and methods. The 37 children with a trisomy of 21, among them 14 (37.8%) with chILD (the main group) and 23 (62.1%) without chILD (the comparison group), were observed. An average age of patients of the main group was 9.7±2.4 months, and in the comparison group — 11.2±3.6 months (r>0.05). Examination of children was conducted during the period from 2007 till 2016 at the Department of pediatrics No. 1 and the Department of neonatology of the Kharkiv National Medical University based on Kharkiv Regional Children's Hospital.

Results. When analyzing the maternal obstetric history of the main group related to respiratory disease, the latter made up 6.7±1.7%. In the II trimester of pregnancy the acute respiratory disease was observed in 85.7% of the main group mothers that indicated statistically significant increased incidence (r<0.05). The influence of an acute respiratory disease in the II trimester of pregnancy on the formation of chILD was proved (DI 0.37–0.79; F (1.247)=3.93; p=0.049). The 2nd trimester of pregnancy is a the period of the formation of channels in a pulmonary mesenchyme, and completion of terminal bronchioles and acinus development.

Conclusions: The key aspects regarding the chILD formation in children with trisomy 21 were complex heart defects or other congenital heart defects with increased pulmonary blood flow, using of the artificial blood-circulation bypass and long-term artificial lung ventilation (>7 days) during cardiovascular operation. The burdened perinatal history (acute respiratory infection in the II trimester of pregnancy, congenital pneumonia in neonate) and cytomegalovirus infection in child's medical history had less clustered implication in formation of chILD in children with trisomy 21.

Key words: interstitial lung disease, risk factors, children, trisomy of 21 chromosomes.

Фактори риска развития интерстициального заболевания легких у детей с трисомией по 21 хромосоме

М.А. Гончар¹, О.Л. Логвинова¹, Г.Р. Муратов^{1,2}, Н.М. Яблонская², Е.П. Помазуновская^{1,2}, О.Н. Цюра¹

¹Харковский национальный медицинский университет, Украина

²КУЗ «Областная детская клиническая больница», г. Харьков, Украина

Цель: усовершенствовать диагностику интерстиционного заболевания легких у детей с трисомией по 21 хромосоме путем определения и кластеризации факторов риска заболевания.

Пациенты и методы. Обследовано 37 детей с трисомией по 21 хромосоме, среди них 14 (37,8%) с chILD (основная группа) и 23 (62,1%), которые не сформировали chILD (группа сравнения). Средний возраст обследованных основной группы составил 9,7±2,4 месяца, группы сравнения — 11,2±3,6 месяца (p>0,05). Обследование детей проводилось с 2007 по 2016 год на кафедре педіатрії №1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета.

Результаты. При анализе акушерского анамнеза заболевания дыхательной системы у матерей детей основной группы составили 6,7±1,7%. Во II триместре беременности острое респіраторное заболевание наблюдалось у 85,7% матерей основной группы, что было достоверно чаще (p<0,05). Доказано влияние острого респіраторного заболевания во II триместре беременности на формирование chILD (ДИ 0,37–0,79; F (1,247)=3,93; p=0,049). Второй триместр беременности — период, когда образуются каналы в мезенхиме легких, заканчивается развитие терминальных бронхиол и ацинусов.

Выводы. Наибольший вес в формировании chILD у детей с трисомией по 21 хромосоме имеют наличие у ребенка комбинированного порока сердца или врожденного порока с обогащением малого круга кровообращения, использование аппарата искусственного кровообращения и длительной искусственной вентиляции легких (>7 суток) во время кардиохирургической операции. Меньшую кластерную силу в формировании chILD у детей с трисомией по 21 хромосоме имеют неблагоприятный перинатальный анамнез (острое респіраторное заболевание у матери во II триместре беременности, внутриутробная пневмония у новорожденного) и цитомегаловирусная инфекция в анамнезе ребенка.

Ключевые слова: интерстициальное заболевание легких, факторы риска, дети, трисомия по 21 хромосоме.

Вступ

У дитячій пульмонології діагноз «Інтерстиційне захворювання легень» (Interstitial lung disease (ILD)) встановлюється рідко, навіть за наявності результатів високороздільної комп'ютерної томографії та дослідження бронхоальвеолярного лаважу. Низький рівень діагностики ІLD визначають декілька факторів. По-перше, інтерстиційні захворювання легень у дітей (Interstitial lung disease in children (chILD)) в більшості аспектів значно відрізняються від таких у дорослих. Частота спостережень chILD у дітей становить 0,36/100 000 порівняно з 60–80/100 000 у дорослих [1]. По-друге, спектр нозологічних форм у дітей значно вищий, ніж у дорослих, за рахунок процесу розвитку та росту легень, що продовжується після народження [2]. По-третє, 10% нозологічних форм у структурі chILD становлять мальформації альвеол і судин, генетичні дефекти SpB і SpC протеїнів сурфактанту та гена ABCA3, відповідального за синтез ламілярних тілець [3].

Відомо, що дітям з трисомією по 21 хромосомі притаманні мальформації легень, що вже сформувались на момент народження: недорозвинення альвеол, аномальне розташування судин та гіпертрофія м'язового шару артеріол. Останні нерідко поєднуються з природженими вадами серця [4]. Проте досі невідомі особливості росту легень у дітей з трисомією по 21 хромосомі в постнеонатальному періоді, фактори ризику розвитку chILD та патоморфологічні зміни при приєднанні коморбідної патології респіраторної та серцево-судинної систем.

Мета дослідження: удосконалення діагностики інтерстиційного захворювання легень у дітей з трисомією по 21 хромосомі шляхом визначення та кластеризації факторів ризику захворювання.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 37 дітей з трисомією по 21 хромосомі, з них 14 (37,8%) з chILD (основна група) та 23 (62,1%), що не сформували chILD (група порівняння). Середній вік обстежених основної групи становив $9,7 \pm 2,4$ місяця, групи порівняння — $11,2 \pm 3,6$ місяця ($p > 0,05$). Обстеження дітей проводилось з 2007 р. по 2016 р. на кафедрі педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету на базі КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня».

Оцінка фізичного розвитку при народженні, аналіз акушерського, пре- і перинатального анамнезу, впливу коморбідної патології проведені у всіх дітей генеральної сукупності. Джерелами анамнезу були виписки з історій розвитку новонародженого та результати співбесіди з батьками дитини. Діагноз «Інтерстиціальне захворювання легень» встановлювали згідно з критеріями і стандартом, рекомендованим Американським торакальним товариством у 2015 році [5]. Наявність муковісцидозу, агенезії, аплазії, кістозної гіпоплазії легень, трахеобронхомегалії, стенозу трахеї, синдромів Вільямса—Кемпбела, Картагенера, вродженої лобарної емфіземи, дивертикулів і норичь трахеї та бронхів, секвестрації легень, бронхоектатичної хвороби, вад розвитку серця і судин розглядалася як критерій виключення пацієнтів із обстеження. Діагностика захворювань, що входили до критеріїв виключення пацієнтів із обстеження, проводилась на підставі наказів МОЗ України № 18 від 13.01.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» та № 362 від 19.07.2005 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей».

Таблиця 1

Частота соматичних та гінекологічних захворювань у матерів дітей основної групи та групи порівняння

Захворювання	Основна група (n=14)		Група порівняння (n=23)		p-р. т.п.
	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %	
Захворювання дихальної системи:					
— бронхіальна астма	1	7,1±1,6%	0	—	0,678 ⁰
— хронічний бронхіт	1	7,1±1,6%	0	—	0,648 ⁰
ГРЗ:					
— у I триместрі вагітності	1	7,1±1,6%	1	4,3±3,2%	0,816 ⁰
— у II триместрі вагітності	12	85,7±2,3%	1	4,3±3,2%	0,049 ¹
— у III триместрі вагітності	1	7,1±1,6%	1	4,3±3,2%	0,536 ⁰

Примітки: 1. Різниця недостовірна ($\chi^0 - p > 0,05$). 2. Різниця достовірна ($\chi^1 - p < 0,05$).

Таблиця 2

Особливості перебігу вагітності у матерів дітей основної групи та групи порівняння

Патологічний стан	Основна група (n=14)		Група порівняння (n=23)		p _{о.г.-г.п.}
	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %	
Ранній гестоз	6	42,8±3,0%	10	43,5±2,5%	0,727 ⁰
Пізній гестоз	4	28,5±2,8%	5	21,7±2,2%	0,821 ⁰
Гіпертензія вагітних	7	50,0±2,4%	9	39,1±3,9%	0,544 ⁰
Гестаційний цукровий діабет	2	14,3±2,4%	0	—	0,518 ⁰
Анемія вагітних:					
— легкого ступеня	2	14,3±2,4%	7	30,4±2,7%	0,903 ⁰
— середнього ступеня	9	64,3±1,9%	4	17,4±2,5%	0,906 ⁰
— важкого ступеня	0	—	0	—	
Загроза зриву вагітності	12	85,7±2,9%	18	78,2±2,6%	0,00008 ⁴
Маловоддя	12	85,7±2,3%	0	—	0,046 ¹
Багатоводдя	4	28,5±2,8%	2	8,7±2,2%	0,271 ⁰
Багатоплідна вагітність	11	78,6±2,6%	6	26,1±2,3%	0,385 ⁰

Примітки: 1. Різниця недостовірна ($X^0 - p > 0,05$). 2. Різниця достовірна ($X^1 - p < 0,05$; $X^4 - p < 0,0001$).

Обстеження органів дихання та серця проведено за загальноприйнятою методикою і включало пальпацію, перкусію, аускультацию, доплерокардіографію. Статистична обробка даних проводилась з використанням програми STATISTICA-6.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі акушерського анамнезу захворювання дихальної системи у матерів дітей основної групи складали 6,7±1,7%: у однієї матері — хронічний бронхіт, у іншої — бронхіальна астма (табл. 1). Наявність хронічного захворювання дихальної системи у матері не впливала на розвиток chILD у дитини (ДІ 0,02–0,61; $F(1,247)=0,27$; $p=0,603$).

У I і III триместрі вагітності матері з однаковою частотою хворіли на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ). У II триместрі вагітності ГРЗ спостерігалось у 85,7% матерів основної групи, що було достовірно частіше ($p < 0,05$). Доведений вплив ГРЗ у II триместрі вагітності на формування chILD (ДІ 0,37–0,79; $F(1,247)=3,93$; $p=0,049$). II триместр вагітності — період, коли утворюються канали в мезенхімі легенів, закінчується розвиток термінальних бронхіол і ацинусів.

Серед станів, що стосувалися патології вагітності, у дітей основної групи достовірно частіше виявлялося маловоддя ($p=0,046$) та загроза зриву даної вагітності ($p=0,024$) (табл. 2). Залежності формування chILD від багатоплідної вагітності не виявлено ($p > 0,05$). Проте виявлений вплив такої комбінації факторів: багатоплідна вагітність та ЕНМТ/ДНМТ при народженні на формуван-

ня chILD (λ Уїлкса — 0,745; $F(2,765)=8,456$; $p=0,001$).

У матерів основної групи виявлялись АТ класу IgG до *U. urealyticum* (7 матерів; 50,0±2,4%), *Cytomegalovirus* (5 спостережених; 35,7±2,2%). При клінічному обстеженні, імуноферментному аналізі титру специфічних IgM полімеразною ланцюговою реакцією цитомегаловірусна інфекція виявлена у однієї дитини (7,1±2,4%). У матерів групи порівняння IgG до *U. urealyticum* і *Cytomegalovirus* не виявлено. Таким чином, виявлений зв'язок chILD з інфекцією, обумовленою *Cytomegalovirus* ($r=0,567$; $p < 0,05$).

Доведений достовірний взаємозв'язок комбінації ГРЗ у II триместрі вагітності, внутрішньоутробної пневмонії із формуванням chILD (λ Уїлкса — 0,885; $F(3,245)=10,551$; $p=0,00001$) (рис.).

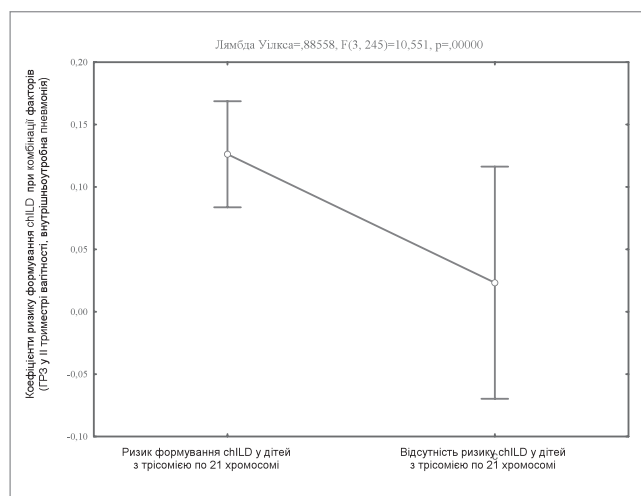


Рис. Графічні результати впливу на формування chILD у дітей з трисомією по 21 хромосомі за комбінації факторів: гостре респіраторне захворювання у II триместрі вагітності, загроза зриву вагітності

Таблиця 3

Структура природжених вад серця у дітей основної групи та групи порівняння

Вада серця	Основна група (n=14)		Група порівняння (n=23)		p-г.-р.п.
	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %	
ДМПП	0	—	3	13,0±2,5%	0,001 ¹
ДМЖП	3	21,4±2,9%	4	17,4±2,5%	0,264 ¹
АВК	4	28,5±2,8%	0	—	0,001 ¹
Транспозиція магістральних судин	2	14,3±2,4%	0	—	0,001 ¹
Інші комбіновані вади серця зі збагаченням малого кола кровообігу	2	14,3±2,4%	2	8,7±2,2%	0,111 ⁰

Примітки: 1. Різниця недостовірна ($X^0 - p > 0,05$). 2. Різниця достовірна ($X^1 - p < 0,05$).

Природжені вади серця мали 11 (85,7±2,9%) дітей основної групи та 9 (39,1±3,9%) групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 3). У дітей з трисомією по 21 хромосомі, що сформували chILD, достовірно частіше виявлялись комбіновані вади: атріовентрикулярна комунікація та транспозиція магістральних судин ($p < 0,05$). Кардіохірургічне втручання з використанням штучної вентиляції легень та апарату штучного кровообігу проведено 9 (64,3±1,9%) дітям основної групи та 4 (17,4±2,5%) групи порівняння ($p < 0,05$).

Штучна вентиляція легень була тривалішою у дітей chILD з трисомією по 21 хромосомі: 11,5±2,13 доби в основній групі та 2,7±0,95 доби у групі порівняння ($p < 0,01$). Виявлений вплив наявності комбінованої вади серця, тривалої штучної вентиляції легень (>7 діб) та викори-

стання апарату штучного кровообігу під час операції на розвиток chILD у дітей з трисомією по 21 хромосомі ($F(5,79)=16,8; p=0,002$).

Висновки

1. Найбільшу вагу у формуванні chILD у дітей з трисомією по 21 хромосомі мають наявність у дитини комбінованої вади серця або вродженої вади зі збагаченням малого кола кровообігу, використання апарату штучного кровообігу та тривалої штучної вентиляції легень (>7 діб) під час кардіохірургічної операції.

2. Меншу кластерну силу у формуванні chILD у дітей з трисомією по 21 хромосомі має несприятливий перинатальний анамнез (ГРЗ у матері в II триместрі вагітності, внутрішньотробна пневмонія у новонародженого) та цитомегаловірусна інфекція в анамнезі.

ЛІТЕРАТУРА

- Clement A, Nathan N, Epaud R, et al. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5:22.
- Clement A. ERS Task Force. Task Force on Chronic Interstitial Lung Disease in Immunocompetent Children. *Eur Respir J.* 2004; 24:686—697.
- Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176:1120—1128.
- Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 34: 23—29.
- Griese M, Haug M, Brasch F, et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4:26.
- Hime NJ, Zurynski Y, Fitzgerald D, et al. Childhood interstitial lung disease: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2015; 50:1383—1392.
- Kornum JB, Christensen S, Grijota M, et al. The incidence of interstitial lung disease 1995—2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med.* 2008; 8:24.
- Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 376—394.
- Nathan N, Taam RA, Epaud R, et al. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network. *Orphanet journal of rare diseases.* 2012; 7:40.

Сведения об авторах:

Гончарь Маргарита Александровна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерьянская, 5; тел. (057) 772-51-77.

Логвинова Ольга Леонидовна — д.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерьянская, 5; тел. (057) 772-51-77.

Муратов Георгий Рафикович — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского НМУ, гл. врач КУОЗ ОДКБ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерьянская, 5; тел.: (057) 372-75-21.

Яблонская Наталья Николаевна — зав. отделением анестезиологии и интенсивной терапии КУОЗ ОДКБ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерьянская, 5; тел.: (057) 376-60-04.

Помазуновская Елена Петровна — д.мед.н., ассистент каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского НМУ, зав. педиатрическим отделением для детей с редчайшими заболеваниями и множественными пороками развития КУОЗ ОДКБ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерьянская, 5; тел. (057) 772-51-77.

Цюра Оксана Николаевна — ассистент каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерьянская, 5; тел. (057) 772-51-77.

Статья поступила в редакцию 28.02.2017 г.

УДК 616-07:616.152.21:616.8:616-053.32:616-084

О.С. Яблонь¹, Н.В. Заичко¹, О.В. Мазулов¹, З.И. Россоха², О.Ф. Попова²

Патогенетична роль сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна²ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):66-71; doi 10.15574/SP.2017.84.66

Мета: встановити патогенетичну роль сурфактантного протеїну В (SFTPB) у формуванні бронхолегеневої патології у дітей.**Пацієнти і методи.** Обстежено 50 дітей (25 хлопчиків та 25 дівчат) на базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Діти, які були включені в дослідження, були європейської раси, члени їхніх родини стало проживали на одній території протягом трьох поколінь. Критеріями виключення з дослідження була будь-яка вроджена патологія.**Результати.** Найвищий вміст SFTPB спостерігався у дітей, у яких в подальшому було діагностовано бронхолегеневу дисплазію (БЛД), у дітей з повторними епізодами обструктивних бронхітів, з діагностованою бронхіальною астмою. Найнижчий вміст SFTPB у сироватці було відмічено у дітей без розвитку значущої бронхолегеневої патології. При вивченні чутливості та специфічності вмісту SFTPB показано його високу діагностичну значущість для прогнозування формування БЛД (площа AUC під ROC-кривою склала 0,775). Окрім того, найнижчий показник середнього вмісту SFTPB було визначено у пацієнтів з генотипом CC, частота розповсюдження якого була зниженою у пацієнтів з БЛД (28,57%) та бронхіальною астмою (16,66%) порівняно з дітьми без бронхолегеневих уражень (50%). Найвищий середній вміст SFTPB був у пацієнтів з бронхолегеневою патологією та генотипом CT, частка цих пацієнтів складала 45% від загального числа обстежених, а серед дітей без легеневих уражень частка осіб з генотипом CT становила 30%.**Висновки.** Виявлено зв'язок між такими факторами, як маса тіла при народженні, гестаційний вік та тривалість ШВЛ, і високим вмістом SFTPB у сироватці крові. Їх комбінація зумовлює вищу ймовірність розвитку БЛД у дітей. Встановлено, що найважливішим фактором, що позитивно впливає на вміст SFTPB у сироватці крові, є маса тіла при народженні; факторами негативного впливу є термін гестації та тривалість ШВЛ у днів. Окрім того, вміст SFTPB у сироватці крові дітей без подальшого розвитку бронхолегеневої патології був значно нижчим. Також було визначено високу діагностичну значущість вмісту SFTPB для прогнозування формування БЛД та відсутність достовірного впливу генетичного поліморфізму на ризик розвитку легеневих захворювань.**Ключові слова:** поліморфізм, сурфактантний протеїн В, діти дошкільного віку, респіраторні захворювання.

The pathogenic role of surfactant protein B in formation of bronchopulmonary pathology in children

O.Yablon¹, N. Zaichko¹, O. Mazulov¹, Z.I. Rossokha², O.F.Popova²¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine²State Institution «Reference-centre for molecular diagnostic of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Kyiv, Ukraine**Introduction.** Respiratory diseases cover a significant part of the somatic diseases of childhood. Most of these pathological conditions started during the neonatal period. The development of respiratory diseases is often the result of various factors that damage the airway epithelium, such as oxygen therapy, infection, and so on. These problems may occur on the background of morphological immaturity, which is characteristic of both premature and term infants. Among the frequent problems that lead to respiratory diseases, a surfactant system disorder has been recently considered. This may be caused due to not only the reduction or complete absence of its components, but also as a result of the insufficient functional active ingredients that are genetically determined.**Objectives.** To identify the pathogenic role of surfactant protein B (SFTPB) and its polymorphisms as predictors for the formation of bronchopulmonary diseases in children.**Materials and methods.** The examination of 50 children (25 boys and 25 girls) at the Vinnytsia Children's Regional Hospital was performed. All children in the study were Caucasians, members of their family have been living in the same area for three generations. The exclusion criterion was any congenital abnormality.**Results.** It was determined that the highest level of SFTPB observed in the children with later diagnosed BPD, recurrent obstructive bronchitis, and asthma. The lowest serum SFTPB value was observed in the children without significant bronchopulmonary diseases. In studying the sensitivity and specificity of surfactant protein content, its high diagnostic significance for predicting the formation of BPD (AUC area under the ROC-curve was 0.775) was showed. In addition, the lowest average content of SFTPB was identified in the patients with genotype CC, which frequency distribution was reduced in the patients with BPD (28.57%) and asthma (16.66%) as compared to the children without bronchopulmonary pathology (50%). The highest average SFTPB value was observed in the patients with BPD and CT genotype, the percentage of the latter made up 45% of the total number of examined children, while the percent of genotype CT among the patients without lung diseases was 30%.**Conclusions.** It was found that the most important factors that positively influence on the content of SFTPB in serum was a birth weight. While reverse dependency was observed for the gestation period and the duration of artificial pulmonary ventilation measured in days. The research results revealed the correlation between such factors as birth weight, gestational age and duration of artificial pulmonary ventilation with the higher serum level of SFTPB that corresponded to the higher probability of BPD in these children. In addition, the serum SFTPB value in the children devoid of the further development of bronchopulmonary pathology was significantly lower. It was also determined a high diagnostic significance of surfactant protein level for predicting the formation of BPD and the genetic polymorphism influence on the risk of lung disease events was non-significant.**Key words:** polymorphism; surfactant protein B; respiratory morbidity; preschoolers.

Патогенетическая роль сурфактантного протеина В в формировании бронхолегочной патологии у детей

О.С. Яблонь¹, Н.В. Заичко¹, О.В. Мазулов¹, З.И. Россоха², О.Ф. Попова²¹Вінницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова, Україна²ГУ «Референс-центр молекулярної діагностики МОЗ України», г. Киев**Цель:** установить патогенетическую роль сурфактантного протеина В (SFTPB) в формировании бронхолегочной патологии у детей.**Пациенты и методы.** Проведено обследование 50 детей (25 мальчиков и 25 девочек) на базе Винницкой областной детской клинической больницы. Дети, которые были включены в исследование, были европейской расы, члены их семей постоянно проживали на одной территории в течение трех поколений. Критериями исключения из исследования была любая врожденная патология.

Результаты. Наибольшее содержание SFTPВ определялось у детей, у которых в дальнейшем была диагностирована бронхолегочная дисплазия (БЛД), у детей с повторными эпизодами обструктивных бронхитов, с диагностированной бронхиальной астмой. Низкое содержание SFTPВ в сыворотке было отмечено у детей без развития значимой бронхолегочной патологии. При изучении чувствительности и специфичности содержания SFTPВ показано его высокую диагностическую значимость для прогнозирования формирования БЛД (площадь AUC под ROC-кривой составила 0,775). Кроме того, низкий показатель среднего содержания SFTPВ определялся у пациентов с генотипом СС, частота распространения которого была снижена у пациентов с БЛД (28,57%) и бронхиальной астмой (16,66%) по сравнению с детьми без бронхолегочных поражений (50%). Самое высокое среднее содержание SFTPВ было у пациентов с бронхолегочной патологией и генотипом СТ, доля этих пациентов составляла 45% от общего числа обследованных, а среди детей без легочных поражений доля лиц с генотипом СТ составляла 30%.

Выводы. Установлена связь между такими факторами, как масса тела при рождении, гестационный возраст и продолжительность ИВЛ, и высоким содержанием SFTPВ в сыворотке крови. Их комбинация обуславливает более высокую вероятность развития БЛД у детей. Наиболее важным фактором, положительно влияющим на содержание SFTPВ в сыворотке крови, была масса тела при рождении; факторами, имевшими негативное влияние, были срок гестации и продолжительность ИВЛ в днях. Кроме того, содержание SFTPВ в сыворотке крови у детей без дальнейшего развития бронхолегочной патологии было значительно ниже. Также установлены высокая диагностическая значимость содержания SFTPВ для прогнозирования формирования БЛД и отсутствие достоверного влияния генетического полиморфизма на риск легочных заболеваний.

Ключевые слова: полиморфизм, сурфактантный протеин В, респираторные заболевания, дошкольники.

Вступ

Легеневий сурфактант є сумішшю фосфоліпідів та специфічних протеїнів, які є необхідними складовими для здійснення його біологічних функцій. Неможливість синтезувати достатню кількість сурфактанта внаслідок незрілості функціональної активності легеневої тканини є основною причиною розвитку респираторного дистрес-синдрому (РДС), який часто зустрічається у передчасно народжених дітей [7]. До складу сурфактанта входять чотири види білків, названих «сурфактантними протеїнами» – сурфактантний протеїн А, сурфактантний протеїн В, сурфактантний протеїн С та сурфактантний протеїн D (SFTPA, SFTPВ, SFTPC та SFTPD відповідно).

Важлива роль SFTPВ доведена у спостереженнях за новонародженими та експериментальними тваринами, які показали розвиток фатальної легеневої недостатності або важкого інтерстиційного ураження легень на тлі дефіциту цього білка [6,11]. Але зниження функціональної активності SFTPВ може відбуватися не тільки за рахунок зменшення його вмісту в загальній масі сурфактанта, але й за рахунок зниження функціональної активності білка, яка може виникнути в результаті однонуклеотидного поліморфізму гена SFTPВ. Доказом цього можуть бути результати спостереження за новонародженими, які показали, що поліморфний варіант у гені, що кодує синтез SFTPВ, частіше зустрічається в когорті новонароджених, які страждають від РДС, ніж у популяції здорових новонароджених [5]. Окрім того, описані ураження дихальної системи новонароджених у вигляді формування інтерстиційної хвороби легень, які також були асоційовані з поліморфізмом SFTPВ [11].

Не тільки неонатальні спостереження виявили закономірність між формуванням брон-

холегеневої патології та функціональними особливостями SFTPВ. Так, американські дослідники, показали, що сплайсингова мутація в 7 екзоні гена SFTPВ, за рахунок зсуву рамки зчитування та синтезу неповноцінного сурфактанта, сприяла розвитку легневих захворювань у дітей. Вказаний ефект посилювався за наявності у дітей поєднання мутації та деяких поліморфних варіантів за різними локусами гена [8]. L. Ge та ін. у експериментальному дослідженні показали, що наявність С алеля у гені SFTPВ є фактором ризику бактеріального ураження дихальної системи, зокрема *Pseudomonas aeruginosa*. Існують дослідження, у яких вивчали асоціацію поліморфного варіанту гена SFTPВ та ризик формування або загострення ХОЗЛ у дорослих пацієнтів [1,12]. Ще одне спостереження показало взаємозв'язок між поліморфним варіантом гена SFTPВ та ризиком розвитку дихальної недостатності у дорослих пацієнтів, які хворіли на негоспітальну пневмонію [9]. Але на даний момент недостатньо даних щодо взаємозв'язку між рівнем SFTPВ або генетичним поліморфізмом SFTPВ та розвитком бронхолегеневої патології у дітей.

Мета дослідження: встановити патогенетичну роль SFTPВ у формуванні бронхолегеневої патології у дітей.

Матеріал і методи дослідження

Було проведено проспективне дослідження на базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Під спостереженням знаходилися 50 передчасно народжених дітей від моменту народження до 5-річного віку. Середній гестаційний вік дітей склав $31,6 \pm 2,6$ тижня, середня вага при народженні – $1743,4 \pm 454,3$ грама. Співвідношення дітей за статтю було однаковим – 25 дівчаток та 25 хлопчиків.

Нами аналізувалися особливості перебігу анте- та неонатального періоду. Надалі, у віці п'яти років, оцінювали стан здоров'я дітей. Залежно від стану здоров'я всіх дітей було розподілено на групи: хворі на астму, діти з повторними епізодами обструктивних бронхітів, бронхолегеневою дисплазією (БДЛ), а також діти без клінічно значущої бронхолегеневої патології. Клінічні діагнози виставляли згідно з Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду. Обстеження дітей проводили відповідно до наказу МОЗ України № 484 «Про затвердження клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами», наказу МОЗ України № 18 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія» та наказу МОЗ України № 767 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей».

Вміст SFTPВ у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору Human HSP-27/HSPB1 (Heart Shock Protein 27) ELISA kit (Elabscience) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Дітям також було проведено генетичне дослідження в молекулярно-генетичній лабораторії ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з кількох крапель периферійної крові, висушеної на неонатальному бланку, за допомогою комерційного набору Quick-DNATM Universal Kit (Zymo Research, USA) відповідно до інструкції. Очищену ДНК використовували для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Для визначення поліморфного варіанту С1580Т гена SP-B (rs1130866) використовували модифіковані протоколи [10] з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу ПЛР та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ).

Специфічні фрагменти гена SP-B ампліфікували із застосуванням комерційного набору DreamTaq Green PCR Master Mix (Thermo Scientific, США). Продукт ампліфікації ДНК гена SP-B підлягав гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції TaaI (Thermo Scientific, США).

Стан рестрикційних фрагментів гена SP-B (С1580Т) аналізували в 3% агарозному гелі (агароза фірми Cleaver Scientific, Великобританія). Для оцінки розміру фрагментів викори-

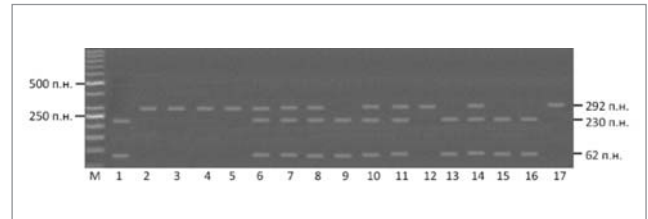


Рис.1. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму С1580Т гена SP-B:

- зразки 2–5, 12, 17 — генотип СС,
- зразки 6–8, 10, 11, 14 — генотип СТ,
- зразки 1, 9, 13, 15, 16 — генотип ТТ,
- М — маркер молекулярної ваги.

стовували маркер молекулярної ваги GeneRuler 50 bp DNA Ladder (Thermo Scientific, США). Гелі візуалізували за допомогою транслюмінатора, обробка отриманого зображення проводилася в комп'ютерній програмі Vitran.

На рис. 1 видно, що амплікони поліморфізму С1580Т гена SP-B підлягали гідролітичному розщепленню за наявності сайту рестрикції 5'-CAN↓GT-3', який з'являється в результаті нуклеотидної заміни С на Т у позиції 1580. Внаслідок цього утворювалися рестрикційні фрагменти з молекулярною вагою 230 п.н. та 62 п.н., що відповідає генотипу ТТ. За відсутності сайту рестрикції фрагмент залишався незмінним — 292 п.н. (генотип СС). У гетерозиготних носіїв поліморфного варіанту (генотип СТ) реєструвалися всі типи фрагментів: 292, 230 та 62 п.н.

Статистична обробка проведена за допомогою пакету даних Statistica 6.0. та SPSS 24.0.0.0. Було проведено оцінку розподілу даних, регресійний аналіз з визначенням коефіцієнта Пірсона, а також визначення чутливості та специфічності вмісту сурфактантного протеїну за допомогою ROC-кривих.

Таблиця 1

Клінічна характеристика дітей групи спостереження

Показник	Середнє значення	Стандартне відхилення	Min	Max
Маса тіла при народженні	1743,412	454,3146	800,0000	2750,0000
Гестація	31,629	2,6312	25,0000	38,0000
Вік матері	27,887	6,5126	16,0000	42,0000
Тривалість ШВЛ (дні)	2,536	5,1681	0,0000	30,0000
Тривалість СРАР (дні)	0,881	1,9599	0,0000	13,0000
Тривалість оксигенотерапії (дні)	7,905	10,8601	0,0000	66,0000
Сурфактантний протеїн, сироватка, нг/мл	90,490	72,5806	17,3000	258,0000

Таблиця 2

Результати регресійного аналізу залежності рівня сурфактантного протеїну В у сироватці крові (нг/мл) від клінічних показників

Показник	β	Стандартна помилка В	В	Стандартна помилка В	t	p
Маса тіла при народженні	0,341443	0,170503	0,0558	0,0279	2,00257	0,048699*
Гестація	-0,477758	0,181755	-14,2971	5,4391	-2,62858	0,010323*
Вік матері	-0,106045	0,108065	-1,1137	1,1349	-0,98131	0,329474
Тривалість ШВЛ (дні)	-0,272474	0,132345	-3,6963	1,7953	-2,05882	0,042850*
Тривалість оксигено терапії (дні)	0,125946	0,134290	0,8131	0,8669	0,93787	0,351207

Примітки: R=0,34391769, R²=0,11827938, об'єднаний R²=0,06175882, F(5,78)=2,0927, p<0,07512; стандартна похибка оцінки: 67,909; * – різниця статистично значуща.

Результати дослідження

Клінічна характеристика групи дітей, які знаходилися під спостереженням, наведена в таблиці 1. Як видно з таблиці, середній вміст SFTPВ у сироватці крові передчасно народжених дітей становив 90,5 нг/мл (мін 17,3 нг/мл – мах 258,0 нг/мл).

Було проаналізовано різноманітні чинники, які мали вплив на організм дитини протягом неонатального періоду, особлива увага приділялася штучній вентиляції легень (ШВЛ) та оксигенотерапії як найбільш впливовим факторам, що сприяють пошкодженню дихальних шляхів та можуть мати значення для подальшого формування та розвитку бронхолегеневої патології у дітей і пов'язані з рівнем SFTPВ. Регресійний аналіз залежності рівня SFTPВ у сироватці крові від клінічних показників наведено у табл. 2.

Надалі було проаналізовано залежність вмісту SFTPВ від нозологічних груп, у які були розподілені всі діти групи спостереження. Як видно з рис. 2, найвищий вміст SFTPВ спостерігався у дітей з діагностованою в подальшому БЛД (164,0 нг/мл), у дітей з повторними

епізодами обструктивних бронхітів (70,8 нг/мл), з діагностованою бронхіальною астмою (49,0 нг/мл). Найнижчий вміст SFTPВ було відмічено у дітей без розвитку значущої бронхолегеневої патології (43,55 нг/мл).

Найважливішим фактором, що мав позитивний вплив на вміст SFTPВ у сироватці крові, за даними спостереження, була маса тіла при народженні ($\beta=0,341443$, $p=0,004$); негативний вплив мали термін гестації ($\beta=-0,477758$, $p=0,001$) та тривалість ШВЛ у днях ($\beta=-0,272474$, $p=0,004$).

У результаті проведеного генетичного дослідження поліморфізму С1580Т гена SFTPВ було виявлено всі три можливі генотипи: СС, СТ і ТТ. Серед усіх дітей генотип СС було визначено у 17 (34%) пацієнтів, генотип ТТ – у 12 (24%) пацієнтів, а генотип СТ – у 21 (42%) пацієнта.

Аналіз вмісту SFTPВ у сироватці крові залежно від генотипу показав, що середнє значен-

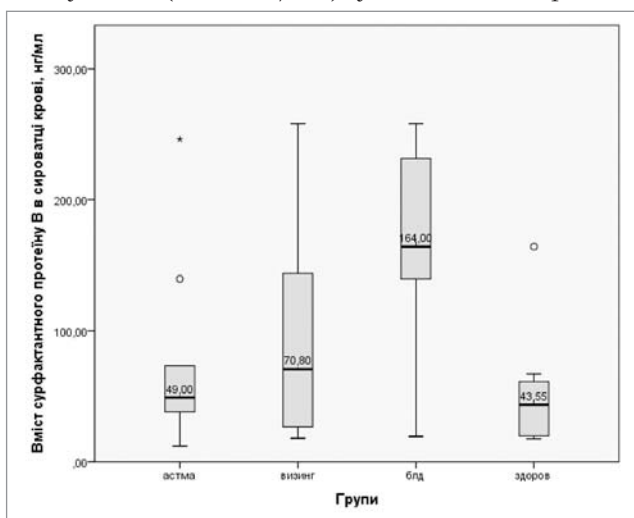


Рис. 2. Вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові (нг/мл) у групах спостереження

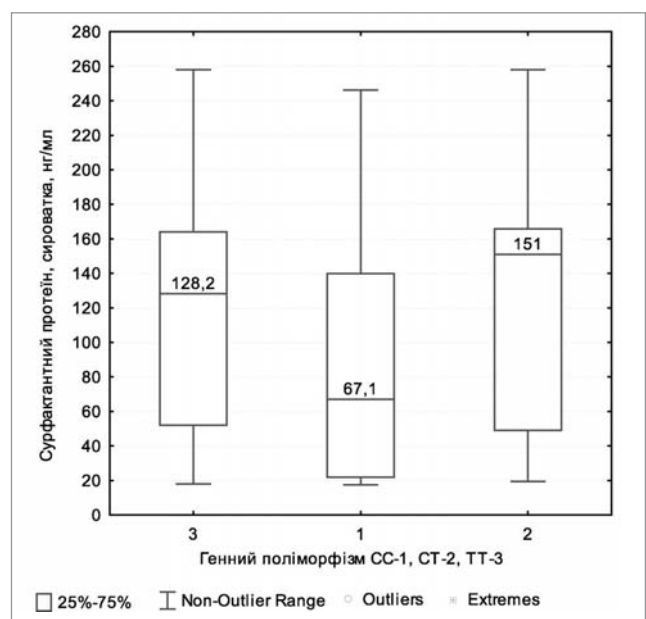


Рис. 3. Рівень сурфактантного протеїну В у сироватці крові (нг/мл) залежно від поліморфізму С1580Т гена сурфактантного протеїну В

Таблиця 3

Стан здоров'я дітей залежно від генотипу за поліморфним варіантом гена SP-B (відношення шансів, 95% довірчий інтервал)

Наявність легеневих захворювань	Генотип СС	Генотип СТ	Генотип ТТ
Астма	0,1953 [0,02227-1,713]	1,022 [0,2393-4,367]	3,886 [0,828-18,23]
Обструктивний бронхіт	3 [0,888-10,18]	1,353 [0,3373-5,426]	1,143 [0,2826-4,622]
БЛД	0,6 [0,1074-3,351]	2,451 [0,5159-11,64]	0,4571 [0,05004-4,176]
Здорові	0,9583 [0,2664-3,448]	1,714 [0,5066-5,801]	0,4444 [0,08363-2,362]

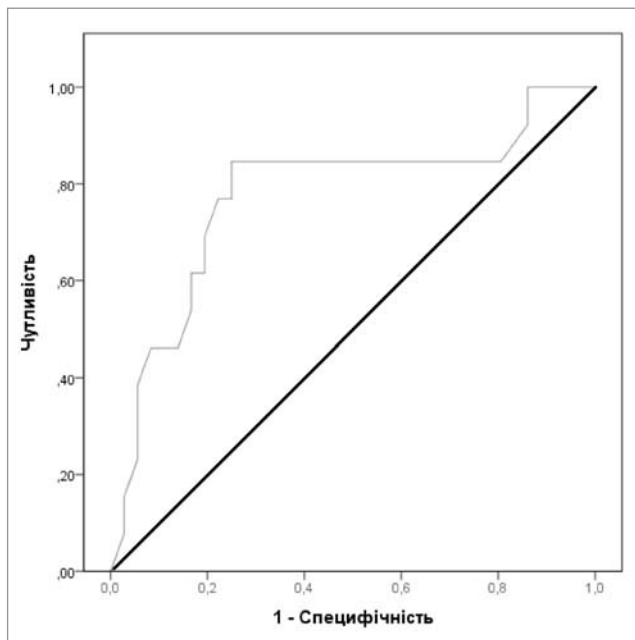


Рис. 4. ROC-крива прогностичної цінності дослідження сурфактантного протеїну В у розвитку БЛД

ня рівня показника у пацієнтів з генотипом СС склало 67,1 нг/мл, з генотипом СТ — 151 нг/мл, а у пацієнтів з генотипом ТТ — 128,2 нг/мл відповідно (рис. 3). Показники середніх значень не мали достовірних відмінностей.

Визначення ризику розвитку бронхолегеневих ускладнень залежно від генотипів за поліморфізмом С1580Т SFTPВ не показало достовірного впливу генетичного поліморфізму на ризик розвитку таких захворювань (табл. 3).

Нами було також проаналізовано показники специфічності та чутливості вмісту SFTPВ для прогнозування розвитку астми, повторних епізодів обструктивних бронхітів, БЛД та відсутності уражень дихальної системи за допомогою ROC-кривих. Результати обчислення площ ROC-кривих (AUC) відповідно до перерахованих станів легеневої системи були наступними: 0,404, 0,458, 0,775 та 0,287 відповідно. Площа ROC-кривої (AUC) для БЛД склала 0,775 [95% ДІ: 0,608–0,941], стандартна помилка 0,085, $p=0,004$.

На рис. 4 наведено ROC-криву, отриману для БЛД. З графічного зображення видно, що

визначення SFTPВ мало прогностичне значення для оцінки ризику майбутнього розвитку БЛД.

Обговорення

Найважливішими факторами, що мали вплив на вміст SFTPВ у сироватці крові, за даними спостереження, були маса тіла при народженні ($\beta=0,341443$, $p=0,004$), термін гестації ($\beta=-0,477758$, $p=0,001$) та тривалість ШВЛ у днях ($\beta=-0,272474$, $p=0,004$). Слід враховувати також, що найвищий вміст SFTPВ у сироватці крові спостерігався у дітей з групи БЛД. Дані літератури свідчать про те, що причиною підвищення вмісту сурфактантних протеїнів у сироватці крові може бути запальний процес, внаслідок чого підвищується проникність бронхолегеневих судин для макромолекул, у тому числі сурфактантних протеїнів [3,4]. Підвищення їх вмісту частково може пояснюватися посиленням локального синтезу сурфактантного протеїну недиференційованими епітеліальними клітинами, які з'являються в результаті запального процесу [13]. Отже, БЛД, як патологія, при якій ураження альвеол та епітелію дихальних шляхів є структурально найбільш значущим, чітко показує найвищий вміст SFTPВ. А виявлений зв'язок між такими факторами, як маса тіла при народженні, гестаційний вік та тривалість ШВЛ, і вищим вмістом SFTPВ у сироватці крові відповідає вищій імовірності розвитку БЛД у цих дітей. Тому закономірно, що площа AUC під ROC-кривою склала 0,775, що свідчить про високе діагностичне значення вмісту SFTPВ для прогнозування формування БЛД. З іншого боку, вміст SFTPВ у сироватці крові дітей, що не мали у подальшому бронхолегеневої патології, був значно нижчим.

Аналіз особливостей взаємозв'язку генетичного поліморфізму SFTPВ та вмісту протеїну в сироватці крові виявив кілька цікавих фактів. По-перше, найнижчий показник середнього вмісту SFTPВ було визначено у пацієнтів з генотипом СС, частота розповсюдження якого

була знижена у пацієнтів з БЛД (28,57%) та бронхіальною астмою (16,66%) порівняно з дітьми без бронхолегеневих уражень (50%). Але протективний ефект до розвитку цих станів у даному дослідженні не був доведений у зв'язку із невеликою кількістю чисельністю пацієнтів у вибірці. Окрім того, середній вміст SFTPВ у сироватці пацієнтів з генотипом ТТ був відповідно вищим, але ці показники достовірно не відрізнялися. Найвищий середній вміст SFTPВ був у пацієнтів з бронхолегеневою патологією та генотипом СТ, частка яких становила 45% від загального числа обстежених, а серед дітей без легеневих уражень частка осіб з генотипом СТ склала 30%.

Перераховані особливості свідчать про те, що середній вміст SFTPВ у пацієнтів пов'язаний з багатьма чинниками, серед яких передчасне народження, знижена маса тіла при народженні та ШВЛ у неонатальному періоді.

Отже, носійство генотипу СС може бути потенційним чинником, який володіє проєктивними властивостями щодо розвитку захворювань бронхолегеневої системи у дітей. Слід зазначити, що проведене нами дослідження мало певні обмеження, оскільки загалом включало лише 50 дітей (мешканців Подільського регіону). Цілком очевидно, що отримані нами результати не можуть бути повністю екстрапольовані на всю українську популяцію дітей,

які були народжені передчасно, та асоційовану з ураженням дихальної системи. Необхідні подальші генетичні дослідження із розширенням групи спостереження та визначенням особливостей інших поліморфних варіантів гена SFTPВ для встановлення факторів спадкової схильності до розвитку бронхолегеневої патології у дітей.

Висновки

1. Найважливішим фактором, який має негативний вплив на вміст SFTPВ у сироватці крові, за даними спостереження, були термін гестації та тривалість ШВЛ у днях.

2. Зв'язок між такими факторами, як маса тіла при народженні, гестаційний вік та тривалість ШВЛ, і вищим вмістом SFTPВ у сироватці крові відповідає вищій імовірності розвитку БЛД у цих дітей.

3. Вміст SFTPВ у сироватці крові дітей без подальшого розвитку бронхолегеневої патології був значно нижчим.

4. Визначено високу діагностичну значущість вмісту SFTPВ для прогнозування формування БЛД.

5. Достовірного впливу генетичного поліморфізму на ризик легеневих захворювань не виявлено.

Автори статті декларують відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Association between surfactant protein B+ 1580 polymorphism and the risk of respiratory failure in adults with community-acquired pneumonia / Quasney M.W. [et al.] // *Critical care medicine*. — 2004. — Т.32, №5. — P.1115—1119.
- Clearance of different-sized proteins from the alveolar space in humans and rabbits / Hastings R.H., Grady M., Sakuma T. [et al.] // *J. Appl. Physiol.* 1992. — Vol.73. — P.1310—1316.
- Dinucleotide repeats in the human surfactant protein-B gene and respiratory-distress syndrome / J. Floros, S.V. Veletza, P. Kotikalapudi [et al.] // *Biochem. J.* — 1995. — Vol.305. — P.583—590.
- Farrell P.M. Hyaline membrane disease / P.M. Farrell, M.A. Avery // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1975. — Vol.111. — P.657—688.
- Holtzman M.J. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens / M.J. Holtzman // *J. Clin. Invest.* — 2012. — Vol.122. — P.2741—2748.
- Nogee L.M. Genetic mechanisms of surfactant deficiency / L.M. Nogee // *Biol. Neonate*. — 2004. — №85. — P.314—318.
- Polymorphic Variation in Surfactant Protein B is Associated with COPD Exacerbations / Foreman M.G., DeMeo D.L., Hersh C.P. [et al.] // *The European respiratory journal?: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. — 2008. — Vol.32(4). — P.938—944. doi:10.1183/09031936.00040208
- Prolonged survival in hereditary surfactant protein B deficiency associated with a novel splicing mutation / Dunbar A.E. 3rd, Wert S.E., Ikegami M. [et al.] // *Pediatr Res.* — 2000. — №48. — P.275—282.
- Rossi F.P. Interstitial lung disease in a child heterozygous for the 1549C → GAA (121ins2) mutation of surfactant protein B / F.P. Rossi // *European Respiratory Journal*. — 2011. — №4. — P.985—987.
- Ruicheng H. Surfactant protein B 1580 polymorphism is associated with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Chinese Han population / H. Ruicheng, X. Yongjian, Z. Zhenxiang // *Journal of Huazhong University of Science and Technology-Medical Sciences*. — 2004. — Vol.24, №3. — P.216—218.
- Surfactant protein B polymorphisms are associated with severe respiratory syncytial virus infection, but not with asthma / Puthothu B., Forster J., Heinze J. [et al.] // *BMC Pulm. Med.* — 2007. — Vol.7. — P.6.
- Xu J. Expression of surfactant protein D in airways of asthmatics and interleukin-13 modulation of surfactant protein D in human models of airway epithelium / J. Xu, G.K. Singhera, D.R. Dorsheid // *Respir. Res.* 2015. — Vol.16. — P.26.

Сведения об авторах:

Яблонь Ольга Степановна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.
Заичко Наталья Валентиновна — д.мед.н., доц., зав. каф. биологической и общей химии Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.
Мазуло Александр Васильевич — ассистент каф. биологической и общей химии Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.
Росоха Зоя Ивановна — к.мед.н., директор ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины». Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9, комн. 701; тел. +38(044) 205-48-13.
Попова Елена Федоровна — зав. молекулярно-генетической лабораторией ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины». Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9, комн. 701; тел. +38(044) 205-48-13.

Статья поступила в редакцию 11.03.2017 г.

Н.В. Банадыга, С.Б. Волошин

Клініко-генетичні паралелі перебігу бронхіальної астми у дітей

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):72-76; doi 10.15574/SP.2017.84.72

Мета — відстежити вплив окремих генетичних маркерів атопії на клінічний перебіг бронхіальної астми (БА) у дітей.**Пацієнти і методи.** В умовах лікувальних закладів проведено поглиблене клініко-лабораторне обстеження 101 хворого на БА. Генотипування Arg16Gly гена β_2 -адренорецепторів rs1042713 та G308A гена TNF α rs1800629 проводили шляхом полімеразної ланцюгової реакції.**Результати.** У 29 (28,71%) хворих діагностовано інтермітуючий перебіг БА, у 72 (71,29%) — персистуючий. У 73 (72,28%) дітей виявлено необхідність у базовій терапії з метою досягнення контролю над перебігом БА. Аналіз складу базової терапії у госпіталізованих з приводу загострення дітей показав, що у 10 (16,13%) пацієнтів застосовували антилейкотрієнові препарати, у 29 (46,77%) — інгалаційні глюкокортикостероїди (ІГКС); 23 (37,10%) дітям була необхідна комбінація цих препаратів. У пацієнтів із контрольованою БА базова терапія здебільшого передбачала застосування антилейкотрієнових препаратів (63,64%) та у незначній кількості (36,36 %) — ІГКС відповідно до важкості перебігу. Дослідження генотипів поліморфізму Arg16Gly гена ADR β_2 -рецепторів та заміни G308A гена TNF α залежно від чутливості до препаратів базової терапії показало переважання Gly/Gly варіанту у пацієнтів, що приймали антилейкотрієнові препарати та комбінацію антилейкотрієнових препаратів з ІГКС, а серед осіб, яким призначалися лише ІГКС, частіше зустрічався гетерозиготний варіант Arg/Gly гена ADR β_2 -рецепторів. Щодо заміни G308A TNF α , незалежно від складу базової терапії, превалював генотип GG.**Висновки.** Досягнути належного контролю за перебігом БА вдається у дітей із генотипом Gly/Gly ADR β_2 -рецепторів, тоді як гетерозиготний генотип Arg/Gly та гомозиготний Arg/ Arg за основною алеллю супроводжував частково контрольований та неконтрольований перебіг хвороби. Встановлена залежність між складом базисної терапії та генотипом ADR β_2 -рецепторів. Гомозиготний за мінорною алеллю генотип Gly/Gly діагностований у пацієнтів, яким достатнім було застосування лише антилейкотрієнових препаратів. Натомість у випадку генотипу Arg/Gly досягнути контролю над астмою вдалось за умови використання ІГКС (54,55%). Діагностовані генотипи TNF α у дітей із БА встановили домінуючий вплив основної алелі G, що підтверджено істотним переважанням гомозиготного варіанту GG незалежно від рівня контролю астми. Базисна терапія БА потребувала перегляду дози ІГКС або застосування комбінованої терапії у пацієнтів із гетерозиготним генотипом GA TNF α .**Ключові слова:** бронхіальна астма, поліморфізм генів, β_2 -адренорецептори, туморнекротизуючий фактор, діти.

Clinical and genetic parallels of bronchial asthma in children

N.V. Banadyha, S.B. Voloshyn

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ivan Horbachevsky Ternopil State Medical University»

Objective — to follow up the impact of certain genetic markers of atopy on the clinical course of bronchial asthma (BA) in children.**Materials and methods.** The in-depth clinical and laboratory examination of 101 inpatients with bronchial asthma (BA) was performed. Genotyping Arg16Gly of gene ADR β_2 -receptors rs1042713 and G308A of gene TNF α rs1800629 was performed by the polymerase chain reaction.**Results.** Intermittent asthma was diagnosed in 29 (28,71%) of examined patients and 72 (71,29%) patients had persistent asthma. The detailed study of anamnesis revealed that 73 (72,28%) children required the administration of basic therapy to achieve asthma control. Analyzing the composition of basic therapy in hospitalized patients with acute exacerbation, it was found that 10 (16,13%) patients were treated with antileukotrienes, 29 (46,77%) patients were administered inhaled glucocorticosteroids, and 23 (37,10%) children needed to combine inhaled glucocorticosteroids and antileukotrienes. The basic therapy in the majority of patients with the controlled asthma included the antileukotrienes (63,64%) and in limited cases (36,36%) inhaled glucocorticosteroids in accordance with the severity of clinical course. Attention was drawn to the study of polymorphism genotypes of Arg16Gly of ADR β_2 -receptors gene and TNF α G308A gene replacement, depending on the drug sensitivity of basic therapy. The obtained data of diagnosed genotypes in inpatients showed a prevalence of Gly/Gly variant in patients who were administered antileukotrienes and the combination of antileukotrienes with inhaled glucocorticosteroids. However, in patients who were assigned inhaled glucocorticosteroids alone, the heterozygous variant of Arg/Gly ADR β_2 -receptors gene was more common. As for the replacement of TNF α G308A, regardless of the basic therapy composition, the genotype GG prevailed.**Conclusions.** 1). It is possible to achieve proper control of BA in children with genotype Gly/Gly of ADR β_2 -receptor, whereas the heterozygous genotype Arg/Gly and homozygous Arg/ Arg allele accompanied partially controlled and uncontrolled disease course. 2). The dependence between the basic therapy composition and the genotype of the ADR β_2 -receptors was established. Homozygous genotype Gly/Gly by the minor allele was diagnosed in patients who were treated only with antileukotrienes. However, in the case of Arg/Gly genotype to achieve asthma control was possible only by using inhaled corticosteroids (54,55%). 3). Diagnosed TNF α genotype in children with BA established a dominant influence of the main G allele, which was confirmed by the significant prevalence of the homozygous variant GG, regardless of the BA control level. 4). The basic therapy of BA demanded the revision of the inhaled glucocorticosteroids dose or the administration of combined therapy in patients with heterozygous genotype GA TNF α .**Key words:** bronchial asthma, genetic polymorphism, β_2 -adrenergic receptors, tumour necrosis factor alpha, children.

Клинико-генетические параллели течения бронхиальной астмы у детей

Н.В. Банадыга, С.Б. Волошин

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины»

Цель — установить влияние отдельных генетических маркеров атопии на клиническое течение бронхиальной астмы (БА) у детей.**Пациенты и методы.** В условиях лечебных учреждений проведено углубленное клинико-лабораторное обследование 101 ребенка с БА. Генотипирование Arg16Gly гена β_2 -адренорецепторов rs1042713 и G308A гена TNF α rs1800629 проводили путем полимеразной цепной реакции.**Результаты.** У 29 (28,71%) больных диагностировано интермиттирующее течение БА, у 72 (71,29%) — персистирующее. У 73 (72,28%) детей была необходимость в назначении базисной терапии с целью достижения контроля над заболеванием. Анализ состава базисной терапии у госпитализированных по поводу обострения детей показал, что у 10 (16,13%) пациентов применяли антилейкотриеновые препараты, у 29 (46,77%) — ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС); 23 (37,10%) детям было необходимо комбинировать ИГКС и антилейкотриеновые препараты. У пациентов с контролируемым течением БА базисная терапия в большинстве случаев включала антилейкотриеновые препараты (63,64%) и в незначительном количестве (36,36%) — ИГКС, в соответствии с тяжестью течения. Исследования генотипов полиморфизма Arg16Gly гена ADR β_2 -рецепторов и заме-

ны G308A гена TNF α в зависимости от чувствительности к препаратам базисной терапии показало преобладание варианта Gly/Gly у пациентов, принимавших антилейкотриеновые препараты и комбинацию антилейкотриеновых препаратов с ИГКС, а среди лиц, принимавших только ИГКС, чаще встречался гетерозиготный вариант Arg/Gly гена ADR β 2-рецепторов. Что касается замены G308A TNF α , то независимо от состава базовой терапии превалировал генотип GG.

Выводы. Достичь должного контроля над течением БА удается у детей с генотипом Gly/Gly ADR β 2-рецепторов, тогда как гетерозиготный Arg/Gly и гомозиготный Arg/Arg генотип по основной аллели сопровождал частично контролируемое и неконтролируемое течение болезни. Установлена зависимость между составом базисной терапии и генотипом ADR β 2-рецепторов. Гомозиготный по минорной аллели генотип Gly/Gly диагностирован у пациентов, которым было достаточно только антилейкотриеновых препаратов. Однако в случае генотипа Arg/Gly достичь контроля над астмой удалось при использовании ИГКС (54,55%). Диагностированные генотипы TNF α у детей с БА установили доминирующее влияние основной аллели G, что подтверждено существенным преобладанием гомозиготного варианта GG независимо от уровня контроля астмы. Базисная терапия БА нуждалась в пересмотре дозы ИГКС или применении комбинированной терапии у пациентов с гетерозиготным генотипом GA TNF α .

Ключевые слова: бронхиальная астма, полиморфизм генов, β 2-адренорецепторы, фактор некроза опухоли альфа, дети.

Вступ

Численні генетичні та епідеміологічні дослідження визначили роль певних генів та факторів середовища у розвитку та особливостях клінічного перебігу бронхіальної астми (БА) [4,6,7,10]. Здебільшого БА є алергічним захворюванням з IgE-залежним механізмом [3], хоча експерти GINA-2016 означили її як мультифакторіальну патологію. У певних випадках запальний процес стає незалежним від контакту власне з алергеном, а більше залежить від взаємодії медіаторів запалення та цитокінів, які вивільняються з прозапальних клітин [1,2]. Тому важливу роль у сучасному розумінні патогенезу та розвитку БА відводять внутрішнім факторам алергічної відповіді. Так, за синтезом цитокінів охарактеризовано дві різні популяції Т-лімфоцитів. Одна з цих субпопуляцій виробляє переважно IL-2, що стимулює проліферацію Т-лімфоцитів та інгібує активацію В-лімфоцитів і синтез IgE, фактор некрозу пухлин (TNF α) [5,9]. Центральним цитокіном алергічної відповіді є також IL-4, що сприяє диференціюванню Т-клітин і переключенню ізотипу В-клітин на синтез IgE. Певною мірою ендогенне утворення прозапальних медіаторів може бути обумовлене генетичними факторами, що особливо активно досліджується останніми роками [6,8]. Саме ці припущення стали основою для пошуку спадкових факторів, які б обумовлювали постійну ендогенну стимуляцію запальної алергічної реакції, навіть за відсутності чітко окреслених зовнішніх алергенів.

Мета дослідження: відстежити вплив окремих генетичних маркерів атопії на клінічний перебіг БА у дітей.

Матеріал і методи дослідження

В умовах педіатричних відділень дитячої міської та пульмонологічного відділення дитячої обласної лікарень проведено поглиблене клініко-лабораторне та генетично-молекуляр-

не обстеження 101 хворого на БА. Верифікація діагнозу у пацієнтів проводилась відповідно до положень наказу МОЗ України від 08.10.2013 р. №868 і міжнародних рекомендацій (GINA-2015).

Генотипування по генах TNF α rs1800629 та β 2-адренорецепторів (ADR β 2-рецепторів)-rs1042713 здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції за модифікованим протоколом, з наступним проведенням аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали у відділі системних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» у програмному пакеті Statsoft STATISTICA. Статистичний аналіз проводили з використанням χ^2 критерію Пірсона (з поправкою Йейтса на безперервність), співвідношення шансів (OR) при 95% довірчому інтервалі (CI), бінарної логістичної регресії (програма SPSS 17.0). Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами обстеження у більшості дітей (72 (71,29%) особи) діагностовано персистуючий та майже у третини хворих (29 (28,71%)) – інтермітуючий перебіг БА. У 23 (22,77%) осіб був легкий персистуючий, у 29 (28,71%) – середньоважкий перебіг та у 20 (19,80 %) – важкий персистуючий перебіг БА. Переважали особи чоловічої статі (71 (70,30%)). Основну групу склали діти молодшого шкільного віку (до 12 років) – 58 (57,43%), пацієнтів старшого шкільного віку було 42,57%. Більшість хворих (67 (66,34%)) обстежені в періоді загострення, 11 (10,89%) – з контрольованим перебігом та 23 (22,77%) особи – в ремісії БА.

З приводу загострення були госпіталізовані 41,79% хворих із середньоважким та 28,36% із важким персистуючим перебігом. Серед

Таблиця 1

Ступінь контролю бронхіальної астми залежно від складу базової терапії

Ступінь контролю БА	Базова терапія					
	Антилейкотрієнові		ІГКС+ антилейкотрієнові		ІГКС	
	n	%	n	%	n	%
Контрольована (n=11)	7	41,18	0	0,00	4	12,12
Частково контрольована (n=39)	10	58,82	6	26,08	23	69,70
Неконтрольована (n=23)	0	0,00	17	73,91	6	18,18

даної групи пацієнтів у 15 (22,39%) осіб встановлено загострення легкого ступеня, у 40 (59,70 %) – середнього ступеня та у 12 (17,91%) – важкого ступеня. У 62 (92,54%) дітей загострення виникли на тлі попередньо призначеної базової терапії. У пацієнтів із контрольованим перебігом БА базова терапія здебільшого передбачала застосування антилейкотрієнових препаратів (63,64%) та у незначної кількості (36,36 %) – ІГКС відповідно до важкості перебігу. У більшості (72,73%) дітей із легким персистуючим перебігом БА вдалося досягнути доброго контролю над перебігом БА. Ремісія БА переважно спостерігалась серед хворих з інтермітуючим перебігом (у 21 (91,30%) випадку) та у 2 (8,70%) осіб із легким персистуючим перебігом.

Аналіз складу базової терапії у госпіталізованих з приводу загострення дітей показав, що у 10 (16,13%) пацієнтів застосовували антилейкотрієнові препарати, у 29 (46,77%) хворих – ІГКС та у 23 (37,10%) дітей була необхідність комбінувати ІГКС та антилейкотрієнові препарати. Здебільшого антилейкотрієнові препарати призначались при інтермітуючому (40,00%) та при легкому персистуючому (30,00%) перебігу. У згаданій групі хворих у 5 (50,00%) осіб спостерігалось загострення легкого ступеня, у 4 (40,00%) – середнього та лише в однієї дитини – тяжкого ступеня важкості. У 29 (46,77%) дітей застосовували ІГКС як основу базової терапії. Найчастіше таких препаратів з метою досягнення контролю над БА потребували діти із середньоважким персистуючим перебігом (15 (51,72%)) та 9 (31,03%) осіб із важким перебігом БА, рідше (5 (17,24%)) – із легким персистуючим перебігом. На тлі даної терапії у 6 (20,69%) осіб спостерігалось загострення легкого, у 17 (58,62%) – середнього та у 6 (20,69%) – важкого ступеня важкості. Поєднання ІГКС та антилейкотрієнових препаратів було призначене 11 (47,83 %) пацієнтам із середньоважким персистуючим перебігом та 9 (39,13 %) – із важким персистуючим перебігом. Лише в 3 (10,34%) осіб із легким персистуючим перебігом застосовувалась дана

комбінація препаратів. Водночас при поєднанні ІГКС та антилейкотрієнових засобів у 17 (73,91%) хворих спостерігалось загострення середнього, у 5 (21,74%) – важкого та у 1 (4,35%) дитини – легкого ступеня важкості.

За результатами проведеного аналізу вдалось виявити, що у 23 (22,77%) обстежених хворих був неконтрольований перебіг БА, у 39 (38,61%) досягнуто часткового контролю над перебігом БА. Лише в 11 (10,89%) пацієнтів досягнуто контролю над перебігом астми.

Надалі було проведено зіставлення складу базової терапії та ступеня досягнення контролю над БА (табл. 1). Досягнення контролю БА відмічено як у дітей, що отримували ІГКС, так і при призначенні антилейкотрієнових препаратів відповідно до важкості перебігу ядухи. Водночас у випадку частково контрольованої чи неконтрольованої БА склад базисної терапії був різним (ІГКС або комбінація ІГКС+антилейкотрієнові засоби), що потребувало перегляду дозування препаратів.

Оскільки ефективність ведення пацієнтів залежить від можливостей подолати активність алергічного запалення та цілеспрямованого вибору терапії загострення у хворих, привернуло увагу дослідження особливостей поліморфізму Arg16Gly гена ADRβ₂-рецепторів, заміни гуаніну на аденін у 308 позиції TNFα (G308A TNFα) у хворих із різним ступенем контролю БА (табл. 2, 3).

При вивченні генотипів дітей із контрольованим перебігом БА (n=11) та пацієнтів із неконтрольованим перебігом БА (n=23) виявлено переважання гомозиготного Gly/Gly варіанту

Таблиця 2

Особливості поліморфізму генотипів гена ADRβ₂-рецепторів у хворих із різними ступенями контролю над перебігом БА

Ступінь контролю БА	Генотип гена ADRβ ₂ -рецепторів					
	Arg/Arg		Arg/Gly		Gly/Gly	
	n	%	n	%	n	%
Контрольована (n=11)	0	0,00	5	45,45	6	54,55
Частково контрольована (n=39)	6	15,38	18	46,15	15	38,46
Неконтрольована (n=23)	5	21,74	8	34,78	10	43,48

Таблиця 3
Особливості заміни G308A TNF α у хворих із різним ступенем контролю над перебігом БА

Ступінь контролю БА	TNF α (G308A)					
	GG		GA		AA	
	n	%	n	%	n	%
Контрольована (n=11)	10	90,91	1	9,09	0	0,00
Частково контрольована (n=39)	21	53,85	16	41,03	2	5,13
Неконтрольована (n=23)	18	78,26	5	21,74	0	0,00

гена ADR β ₂-рецепторів ($\chi^2=0,06$, OR=1,56 95%CI (0,37–6,62), p=0,812) від інших генотипів, які зустрічались зі значно меншою частотою (гомозиготний генотип за основною алеллю Arg/Arg ($\chi^2=1,34$, p=0,247), гетерозиготний варіант Arg/Gly ($\chi^2=0,05$, OR=1,56 95%CI (0,36–6,76), p=0,824)).

Вочевидь генотип Arg16Gly гена ADR β ₂-рецепторів визначає лише чутливість рецепторів до засобів невідкладної терапії та не впливає на активність хронічного запалення. Останнє обумовлено групою факторів, у тому числі й синтезом прозапальних цитокінів, що стало приводом до встановлення поліморфізму TNF α (табл. 3).

При порівняльному аналізі заміни G308A TNF α у випадку контрольованого та неконтрольованого перебігу БА вдалося виявити значне переважання гомозиготного GG варіанту за основною алеллю, рідше зустрічався варіант GA заміни (генотипи GG та GA ($\chi^2=0,18$, p=0,671)).

За результатами подальшого аналізу груп із контрольованим та частково контрольованим перебігом БА діагностованих генотипів заміни G308A гена TNF α вдалося встановити достовірне переважання генотипу GG ($\chi^2=4,05$, OR=8,57 95%CI (1,00–73,58), p=0,048) серед осіб із контрольованим перебігом, в той час як генотипи GA ($\chi^2=2,61$, OR=0,14 95%CI (0,02–1,24), p=0,106) та AA ($\chi^2=0,01$, p=0,917) зустрічались з меншою частотою та без статистично достовірної різниці. Привернуло увагу, що в разі неконтрольованого та частково контрольованого перебігу БА зростає частка

генотипів GA (21,74% і 41,03% відповідно). Генотип AA встановлений лише при частково контрольованій БА в поодиноких випадках. Вищенаведене дає можливість стверджувати, що добра ефективність базової протизапальної терапії відмічається у хворих із генотипом GG TNF α .

Результати дослідження залежності генотипів поліморфізму Arg16Gly гена ADR β ₂-рецепторів та заміни G308A гена TNF α від чутливості до препаратів базової терапії наведені у табл. 4. Отримані дані засвідчили переважання варіанту Gly/Gly ($\chi^2=1,57$, OR=2,59 95%CI (0,77–8,66), p=0,210) у пацієнтів, що приймали антилейкотрієнові препарати, а серед осіб, яких лікували ІГКС, частіше зустрічався гетерозиготний варіант Arg/Gly гена ADR β ₂-рецепторів ($\chi^2=0,36$, OR=0,58 95%CI (0,18–1,91), p=0,550). Гомозиготний варіант Arg/Arg гена ADR β ₂-рецепторів частіше діагностований серед дітей, у яких застосовували комбінацію ІГКС з антилейкотрієновими препаратами ($\chi^2=0,88$, OR=0,23 95%CI (0,02–2,14), p=0,347). Серед хворих, що отримували антилейкотрієнові засоби, та в осіб, яким застосовувалася комбінація ІГКС та антилейкотрієнових препаратів, вдалося виявити переважання Gly/Gly гомозиготного варіанту гена ADR β ₂-рецепторів ($\chi^2=0,07$, OR=1,03 95%CI (0,29–3,62), p=0,785).

Що стосується заміни G308A TNF α виявлено переважання генотипу GG ($\chi^2=0,01$, OR=0,22 95%CI (0,21–2,85), p=0,957) при порівнянні осіб, яким у складі терапії застосовували антилейкотрієнові препарати та ІГКС. У хворих, що отримували антилейкотрієнові засоби, та осіб, в складі базової терапії яких поєднували ІГКС та антилейкотрієнові препарати, також переважав генотип GG заміни G308A TNF α ($\chi^2=0,72$, OR=2,20 95%CI (0,58–8,28), p=0,396). Але у пацієнтів, які отримували комбінацію ІГКС та антилейкотрієнових препаратів, зростала частота гетерозиготного варіанту GA ($\chi^2=0,33$, OR=0,54 95%CI (0,14–2,05), p=0,563) гена TNF α . Генотип AA заміни G308A TNF α ($\chi^2=0,02$, p=0,878) зустрічався в поодиноких випадках.

Таблиця 4
Генотипові особливості у дітей залежно від складу базової терапії бронхіальної астми

Базова терапія	Arg 16Gly ADR β ₂ -рецепторів						TNF α (G308A)					
	Arg/Arg		Arg/Gly		Gly/Gly		308GG		308GA		308AA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Антилейкотрієнові (n=17)	1	5,88	7	41,18	9	52,94	12	70,59	5	29,41	0	0,00
ІГКС (n=33)	5	15,15	18	54,55	10	30,30	25	75,76	7	21,21	1	3,03
ІГКС+ антилейкотрієнові (n=23)	5	21,74	6	26,09	12	52,17	12	52,17	10	43,48	1	4,35

Таблиця 5

Поліморфізм G308A гена TNF α при бронхіальній астмі у дітей в різні періоди захворювання

Період БА	TNF α (G308A)									
	308GG		308GA		308AA		G		A	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Загострення (n=67)	43	64,18	21	31,34	3	4,48	107	79,85	27	20,15
Контроль (n=11)	10	90,91	1	9,09	0	0,00	21	95,45	1	4,55
Ремісія (n=23)	16	69,57	7	30,43	0	0,00	39	84,78	7	15,22

За результатами досліджень, у пацієнтів, які перебували в періоді контролю БА, встановлено вплив генотипу GG ($\chi^2=1,99$, OR=0,18 95%CI (0,02–1,49), p=0,158). Частота гетерозиготної заміни GA гена TNF α була підвищеною у групі дітей, що мали загострення БА ($\chi^2=1,34$, OR=4,57 95%CI (0,55–38,91), p=0,247), так як і гомозиготний варіант AA, який спостерігався лише серед осіб із загостренням БА ($\chi^2=0,02$, p=0,896) (табл. 5). З використанням критеріїв оцінки значущості відмінностей результатів залежно від впливу генетичного поліморфізму G308A гена TNF α отримані дані про незаперечну роль алелю G на перебіг та виникнення БА. В той час як мінорна алелі А діагностувалася істотно рідше, здебільшого у хворих, які госпіталізовані з приводу загострення, що не купірувалося в амбулаторних умовах (χ^2 з поправкою на вірогідність = 4,035, p<0,05).

Висновки

Досягнути належного контролю за перебігом БА вдається у дітей із генотипом Gly/Gly ADR β_2 -рецепторів, тоді як гетерозиготний генотип Arg/Gly та гомозиготний Arg/Arg за основною алеллю супроводжував частково контрольований та неконтрольований перебіг хвороби.

Встановлена залежність між складом базисної терапії та генотипом ADR β_2 -рецепторів. Гомозиготний за мінорною алеллю генотип Gly/Gly діагностований у пацієнтів, яким було достатньо застосування лише антилейкотрієнових препаратів. Натомість у випадку генотипу Arg/Gly досягнути контролю над астмою вдалось за умови використання інгаляційних глюкокортикостероїдів (54,55%).

Діагностовані генотипи TNF α у дітей із БА встановили домінуючий вплив основної алелі G, що підтверджено істотним переважанням гомозиготного варіанту GG незалежно від рівня контролю астми.

Базисна терапія БА потребувала перегляду дози ІГКС або застосування комбінованої терапії у пацієнтів із гетерозиготним генотипом GA TNF α .

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин // Педиатрия. — 2009. — Т.87, №2. — С.6–11.
2. Безруков Л.О. Хронічне запалення дихальних шляхів та атопія — характерні особливості бронхіальної астми в дітей / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова // Здоровье ребенка. — 2008. — №1(10). — С.42–45.
3. Процюк Т.Л. Прогностичні та констатуючі критерії виникнення бронхіальної астми у дітей / Т.Л. Процюк // Клінічна педіатрія. — 2009. — №5(20). — С.5–7.
4. Пузырева В.П. Генетика бронхолегочных заболеваний: монография / Под ред. В.П. Пузырева, Л.М. Огородовой (гл. ред. серии А.Г. Чучалин). — Москва: Холдинг «Атмосфера», 2010. — 160 с.
5. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha and antioxidant enzymes in bronchial asthma / M. Despotovic, T.J. Stoimenov, I. Stankovic [et al.] // Adv Clin Exp Med. — 2015. — Vol.24, №2. — P.251–256.
6. Martinez F.D. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal / F.D. Martinez // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol.29. — P.179–184.
7. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse / D.G. Torgerson, E.J. Ampleford, G.Y. Chiu [et al.] // North American populations // Nat Genet. — 2011. — №43. — P.887–892.
8. Ortega V.E. Pharmacogenetics of beta2 adrenergic receptor agonists in asthma management / V.E. Ortega // Clin Genet. — 2014. — Vol.86, №1. — P.12–20. / J. C. Mak, F. W. Ko, C. M. [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2007. — Vol. 144, №2. — P. 114–122.
9. Polymorphisms in the IL-4, IL-4 receptor alpha chain, TNF-alpha, and lymphotoxin-alpha genes and risk of asthma in Hong Kong Chinese adults.
10. The Bcl1 single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study / T. Pietras, M. Panek, D. Tworek [et al.] // Mol. Biol. Rep. — 2011. — Vol.38(6). — P.3953–3958.

Сведения об авторах:

Банадига Наталья Васильевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии НУИ ПО ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины». Адрес: г. Тернополь, ул. Майдан Воли, 1; тел. (0352) 52-67-47.

Волошин Станислава Богдановна — аспирант каф. педиатрии НУИ ПО ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины». Адрес: г. Тернополь, ул. Майдан Воли, 1; тел. (0352) 52-67-47.

Статья поступила в редакцию 10.03.2017 г.

УДК: 616.516-085:[579.61:615.24]-053.2

**С.М. Недельська¹, О.Д. Кузнєцова¹,
О.О. Шевченко², І.А. Кізілова², О.Я. Колесник²**

Ефективність пробіотиків у комплексній терапії атопічного дерматиту у дітей

¹Запорізький державний медичний університет, Україна²КУ «Запорізька міська багатопрофільна клінічна лікарня №5», Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):77-80; doi 10.15574/SP.2017.84.77

Мета: вивчити ефективність терапії гострого періоду atopічного дерматиту (АД) з включенням у комплексне лікування пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG® — мікроенкапсульованих).

Пацієнти і методи. Під спостереження знаходилися 36 дітей, хворих на АД середнього та важкого ступеня, у періоді загострення. Хворі основної групи (26 дітей, середній вік 8,6±1,3 року) отримували у комплексній терапії Прему, групи порівняння (10 дітей 9,1±2,0 роки) — лише стандартну терапію. Оцінювали динаміку індексу SCORAD та симптоми свербіжів та порушення сну.

Результати. Через два тижні лікування в основній групі дітей індекс SCORAD знизився до 18,52±3,9 бала, у групі порівняння — до 24,3±4,8 бала (р<0,05). Ці відмінності зберігалися і через місяць при контрольному огляді пацієнтів (13,9±3,1 в основній групі проти 19,1±4,5 бала у групі порівняння, р<0,05). Достовірне зменшення свербіжів шкіри у пацієнтів основної групи порівняно з дітьми, які не отримували пробіотик, було відмічено на 7-й та 14-й дні лікування. Через 14 днів терапії в основній групі жодна дитина не відмічала порушень сну, у той час як у 20% хворих групи порівняння сон був порушений (близько 2 балів за суб'єктивною оціночною шкалою), р<0,05.

Висновки. Включення до комплексної терапії АД у дітей пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus GG* у мікроенкапсульованій формі курсом 3–4 тижні достовірно знижує прояви захворювання (оцінка за індексом SCORAD) та сприяє швидкій нормалізації суб'єктивних показників — покращанню сну та усуненню симптомів свербіжів порівняно зі стандартною базисною терапією.

Ключові слова: atopічний дерматит, діти, пробіотики, Према.

Effectiveness of probiotics in combined therapy of atopic dermatitis

S.M. Nedelska¹, O.D. Kuznetsova¹, O.O. Shevchenko², I.A. Kizilova², O.Y. Kolesnik²

¹Zaporozhye State Medical University, Ukraine²Communal Healthcare Institution Zaporizhzhya City Multidisciplinary Clinical Hospital No.5, Ukraine

Objective — to study of therapeutic efficacy of acute period of atopic dermatitis with inclusion of probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG® in microencapsulated form) into the complex treatment.

Materials and methods. A total of 36 children with moderate-to-severe atopic dermatitis (SCORAD more than 20 points) in the exacerbation phase were examined. All patients were divided into 2 groups: the main group consisted of 26 children (average age 8.6±1.3 years old) and were administrated Preema® in complex therapy, the comparison group comprised 10 children (aged 9.1±2.0 years) treated with standard remedies.

Results. After 2-week treatment in the main group SCORAD index reduced to 18.52±3.9 points, which was significantly lower than in the comparison group that made up 24.3±4.8 points (p<0.05). These differences continued to persist in a month follow-up examination (13.9±3.1 in the main group opposite 19.1±4.5 points in comparison group, p<0.05). Statistically significant reduction of skin itching in the 1st group patients was observed on the 7th and the 14th days of treatment. After 2-week therapy none of the main group patients complained of sleep disturbance as opposed to 20% of the comparison group patients (approximately 2 points according to the subjective scale, p<0.05).

Conclusion. Addition of *Lactobacillus rhamnosus GG* strain in microencapsulated form to the 3-4 week complex therapy of atopic dermatitis in children causes the statistically significant symptom reduction according to SCORAD index evaluation. Besides, it normalizes sleep disorders and eliminates the itching more quickly as compared to the standard therapy.

Key words: atopic dermatitis, children, probiotics, Preema®

Эффективность пробиотиков в комплексной терапии атопического дерматита у детей

С.Н. Недельская¹, Е.Д. Кузнєцова¹, Е.А. Шевченко², И.А. Кизилова², О.Я. Колесник²

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина²КУ «Запорожская городская многопрофильная клиническая больница №5», Украина

Цель: изучить эффективность терапии острого периода atopического дерматита (АД) с включением в комплексное лечение пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG® — микроэнкапсулированных).

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 36 детей с АД среднетяжелой и тяжелой степени тяжести в периоде обострения. Больные основной группы (26 детей, средний возраст 8,6±1,3 года) получали в комплексной терапии Прему, группы сравнения (10 детей, 9,1±2,0 года) — только стандартную терапию. Оценивали динамику индекса SCORAD, симптомов зуда и нарушения сна.

Результаты. Через две недели лечения в основной группе детей индекс SCORAD снизился до 18,52±3,9 бала, в группе сравнения — до 24,3±4,8 бала (р<0,05). Эти отличия сохранялись и через месяц в ходе контрольного осмотра пациентов (13,9±3,1 в основной группе против 19,1±4,5 баллов в группе сравнения, р<0,05). Достоверное уменьшение зуда у пациентов основной группы отмечено на 7-й и 14-й дни лечения. Через 14 дней терапии ни один пациент основной группы не отмечал нарушений сна, в то время как во второй группе у 20% пациентов наблюдалось нарушение засыпания (около 2 баллов по шкале субъективной оценки), р<0,05.

Выводы. Включение в комплексную терапию АД у детей пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus GG* в микроэнкапсулированной форме курсом 3–4 недели достоверно уменьшает проявления АД (оценка по индексу SCORAD) и способствует более быстрой нормализации субъективных показателей — улучшения сна и устранения зуда по сравнению с базисной терапией.

Ключевые слова: atopический дерматит, дети, пробиотики, Према.

Вступ

Атопічний дерматит (АД) — одна з найпоширеніших шкірних хвороб дитячого віку, яка зазвичай маніфестує в перші роки життя та вражає 10–20% популяції. Лише у 10% дітей, хворих на АД, симптоми з'являються після п'яти років. У близько 30% пацієнтів з АД у майбутньому формується бронхіальна астма. Свербіж, хронічний рецидивний перебіг, типова морфологія шкірних елементів (переважно на згинальних поверхнях, обличчі, шиї), лихеніфікація, атопія в анамнезі — основні діагностичні критерії АД.

Значна роль у механізмах виникнення АД належить функціональному стану шлунково-кишкового тракту. Поверхня тонкого кишечника контактує з чужорідними речовинами, які потрапляють іззовні, у 10 разів більше, ніж епітелій дихальних шляхів, та в 300 разів більше, ніж поверхня шкіри. У фізіологічних умовах у системі травлення існують анатомічний, фізіологічний та імунологічний бар'єри, які перешкоджають проникненню харчових антигенів у внутрішнє середовище організму. Враховуючи вікові анатомо-фізіологічні особливості шлунково-кишкового тракту, неспроможність зазначених бар'єрів частіше проявляється саме в дитячому віці. Ушкодження бар'єру травного тракту внаслідок запальних, інфекційних, паразитарних захворювань потенціуює харчову сенсibilізацію [3,4].

Мікроорганізми, що заселяють кишечник в ранньому постнатальному періоді, беруть участь в активації вродженого та адаптивного імунітету, вони необхідні для успішного дозрівання імунної системи слизової травного тракту (GALT — gut associated lymphoid tissue). Мікробна експозиція в ранньому періоді життя забезпечує активацію Treg (регуляторних T-клітин) і дендритних клітин і корелює з меншою захворюваністю на харчову алергію. Зменшення контакту з бактеріальними антигенами (у зв'язку зі зменшенням розміру сім'ї, плановими щепленнями, широким використанням антибіотиків, покращенням санітарних умов) перешкоджає переключенню сформованої в антенатальному та неонатальному періодах Th2 імунної відповіді на Th1-клітинну імунну відповідь [3,8]. Результатом цього є збільшення захворюваності на харчову алергію та АД.

До особливостей біоценозу кишечника дітей раннього віку належать: менший кількісний і видовий склад кишкової мікрофлори; низький рівень шлункової і панкреатичної секреції

(слабкий бар'єрний ефект); підвищена кишково-проникність; недостатня стійкість та більша вразливість мікрофлори до зовнішніх впливів; вплив порушення складу мікрофлори на становлення імунної системи [1].

K. Brown (2012) продемонстрував, що у дітей з АД зменшено співвідношення біфідобактерій до клостридій у кишечнику за рахунок зниженої колонізації біфідобактеріями і надлишкового росту *C. difficile* та *E coli* [6]. Підвищений уміст останніх у кишечнику знижує активацію Treg-клітин і збільшує проникність кишкової стінки для алергенів і токсинів. Вміст біфідобактерій у дітей без клінічної маніфестації алергії до двох років достовірно вищий, ніж у пацієнтів з АД. У кишечнику дітей із харчовою алергією відзначається надмірне зростання *Staphylococcus aureus*, *E. coli* зі зміненими властивостями, грибів роду *Candida*, які викликають аутосенсibilізацію з розвитком імуно-алергічних реакцій, переважно за IgE-залежним типом [2,5,8].

Численні експериментальні дані щодо особливостей складу кишкового біоценозу у дітей з АД та його впливу на формування імунної відповіді лягли в основу вивчення профілактичної та лікувальної ефективності пробіотиків у дітей з алергією [7].

Ingrid Pillar і співавт. у 2013 р. провели огляд 187 наукових робіт за результатами пошуку за ключовими словами «атопічний дерматит», «пробіотики» в базах Medline, Lilacs PubMed, відібрали 12 рандомізованих подвійних плацебо-контрольованих досліджень для аналізу ефективності пробіотиків у дітей з АД та алергією на основні алергени: білок коров'ячого молока, яйце, пшеницю/гліадин, тріску, арахіс [10]. З пробіотичних штамів у дослідженнях застосовувалися *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus fermentum VRI-033 PCC*, *Lactobacillus acidophilus NCFM*, суміші *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus LC705 rhamnosus*, *Bifidobacterium breve Bbi99* і *Propionibacterium freudenreichii SSP JS*, а також *Bifidobacterium lactis Bb12* і *Bifidobacterium lactis Bi-07* [15,16]. Тривалість призначення пробіотиків варіювала від 4 до 12 тижнів. Первинною кінцевою точкою виступала клінічна ефективність препаратів і зниження індексу SCORAD. У цілому призначення пробіотиків дає позитивний ефект майже на 80%, при цьому антенатальний прийом пробіотиків більш результативний, ніж постнатальний.

З усіх пробіотичних штамів саме штам *L. rhamnosus GG* є найбільш вивченим та перспективним, він цілком відповідає поняттю «ідеальний штам»: він стійкий до дії кислот, жовчі, панкреатичних ферментів, проявляє високу авідність до епітеліоцитів кишечника та чинить виключно позитивну дію на імунну систему шлунково-кишкового тракту; збільшує кількість IgA та інших імуноглобулін-секретуючих клітин у слизовій оболонці кишечника, стимулює локальну продукцію інтерферонів [1,11].

Препарат «Према®» характеризується відсутністю навіть слідів алергенних часток, що забезпечується особливим процесом виробництва, де кожна партія перевіряється відділом контролю якості продукту на наявність алергену та крос-контамінації за допомогою ультрочутливих методів. Окрім того, бактерії знаходяться у мікроенкапсульованій формі (вкриті мукополісахаридною плівкою), що забезпечує їм виживаність та здатність приживатися у тонкому кишечнику, захист від факторів зовнішнього середовища при зберіганні, високу ступінь колонізації та біологічної активності.

Метою роботи було вивчити ефективність терапії гострого періоду АД з включенням у комплексне лікування пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG® – мікроенкапсульованих) у формі препарату «Према®».

Матеріал і методи дослідження

Для виконання поставленої мети на базі алергологічного відділення КУ «Запорізька міська багатопрофільна клінічна лікарня №5» нами було обстежено 36 дітей, хворих на АД. Середній вік пацієнтів становив $8,6 \pm 1,3$ року. Групу порівняння склали 10 дітей ($9,1 \pm 2,0$ роки) з АД.

Критеріями включення у дослідження були: вік пацієнтів 1–14 років; встановлений діагноз АД з індексом SCORAD більше 20, що відповідає середньоважкому та важкому перебігу захворювання; згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: діти із симптомами алергії, спричиненими іншими чинниками; діти, які протягом останнього місяця приймали пробіотичні препарати або отримали більше одного курсу пробіотиків; важкі супутні соматичні стани та вади розвитку.

Дизайн дослідження. Усі діти отримували базисну терапію загострення АД, насамперед догляд за шкірою – емолієнти у вигляді кремів, емульсії (Ойлатум, Емоліум), місцево глюкокортикостероїди середньої активності курсом

7–10 днів, сорбенти (атоксил) протягом 5 днів, антигістамінні препарати II покоління перорально 7 днів (фенкарол), протопік місцево 2 рази на день після гормональної терапії на 2 тижні. Пацієнти були розподілені на дві групи. Діти першої (основної) групи отримували у якості додаткового лікування препарат «Према®» у дозуванні 10 крапель 1 раз на добу протягом мінімум 14 діб, у середньому $28,8 \pm 4,6$ дня. Оцінка клінічних симптомів за шкалою SCORAD проводилась на початку лікування, на 7-й, 14-й день та через місяць. Також оцінювали переносимість препарату.

Діти групи порівняння отримували лише базисну терапію, без включення пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus GG*.

На початку лікування індекс SCORAD становив $34,7 \pm 4,8$ та $34,9 \pm 5,1$ бала в основній та групі порівняння відповідно. Пацієнти були рандомізовані за статтю та віком.

Статистична обробка результатів проводилась у програмі Statistica for Windows 6.0 з використанням описової статистики, достовірність відмінностей між незалежними групами оцінювалась за критерієм Манна–Вітні, а також критерієм χ^2 Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення

Спостереження за дітьми показало, що через 7 днів від початку терапії індекс SCORAD знизився, однак достовірних відмінностей нами не відмічено. Через два тижні лікування в основній групі дітей індекс SCORAD знизився до $18,52 \pm 3,9$ бала, у той час як у групі порівняння – до $24,3 \pm 4,8$ бала, що достовірно менше ($p < 0,05$). Ці відмінності зберігалися й через місяць під час контрольного огляду пацієнтів ($13,9 \pm 3,1$ в основній групі проти $19,1 \pm 4,5$ бала у групі порівняння, $p < 0,05$).

Як видно з рис. 1, призначення препарату «Према®» у комплексній терапії АД середнього та важкого перебігу (за індексом SCORAD

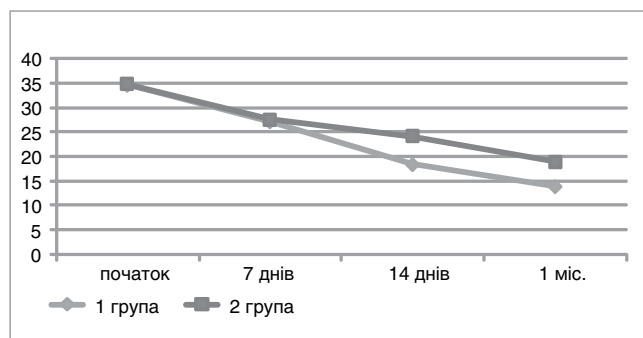


Рис. 1. Динаміка індексу SCORAD за 1 місяць лікування залежно від проведеної терапії

Таблиця 1

Оцінка свербіжів за 10-бальною суб'єктивною шкалою дітьми з АД в динаміці лікування

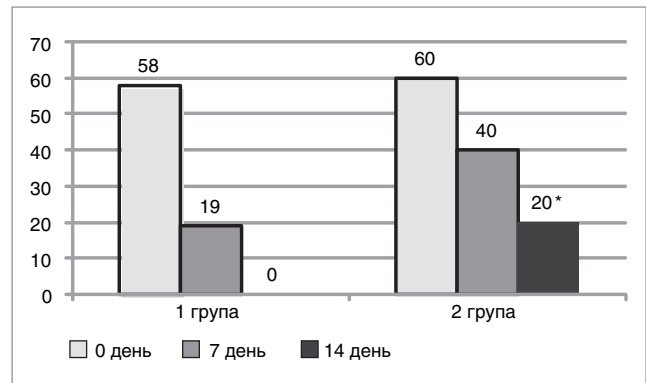
День лікування	1 група (n=26)	2 група (n=10)
До лікування	6,5±1,4	6,3±1,7
7	3,2±0,9*	5,9±1,1
14	2,4±0,75*	5,4±1,37
30	1,1±0,06	2,5±0,4

Примітка: * – достовірні відмінності ($p < 0,05$) у групах обстежених дітей залежно від терапії (додавання пробіотика).

більше 20) сприяє достовірному зменшенню проявів захворювання на 14-й день та через місяць від початку лікування.

Оцінюючи такий суб'єктивний симптом АД, як зменшення свербіжів шкіри, спостерігали достовірні відмінності на 7-й та 14-й дні у дітей, до терапії яких був включений пробіотик. Після третього тижня лікування різниця між групами нівелювалась (табл. 1).

На початку лікування 15 (58%) дітей основної групи та 60% дітей групи порівняння мали порушення сну внаслідок симптомів АД ($p > 0,05$). Через тиждень терапії частка пацієнтів з порушеннями сну зменшилась, з тенденцією до достовірних міжгрупових відмінностей (19% проти 40% відповідно, $p = 0,068$ за результатами аналізу таблиць спряженості 2*2). Через 14 днів терапії в основній групі у жодної дитини не відмічали порушень сну, у той час як



Примітка: * – достовірні відмінності ($p < 0,05$) у групах обстежених дітей.

Рис.2. Частота порушення сну залежно від терапії (додавання пробіотика), %

у другій групі двоє хворих мали порушення сну (близько 2 балів за суб'єктивною оціночною шкалою, $p < 0,05$) (рис. 2).

Висновки

Таким чином, включення до комплексної терапії АД у дітей пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus GG* (Према®) у мікроенкапсульованій формі курсом 3–4 тижні достовірно знижує прояви захворювання (оцінка за індексом SCORAD) та сприяє швидшій нормалізації суб'єктивних показників – покращанню сну та усуненню симптомів свербіжів порівняно зі стандартною базисною терапією.

ЛІТЕРАТУРА

- Кафарская Л.И. Особенности формирования микрофлоры у детей раннего возраста и пути ее коррекции с помощью пробиотиков / Л.И. Кафарская, М.Л. Шуникова, Б.А. Ефимов // Педиатрическая фармакология. — 2011. — Т.8, №2. — С.94–98.
- Макарова С.Г. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? / С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. — 2015. — №12(1). — С.38–45.
- Atopic Dermatitis: An Overview / Rebecca Berke, Arshdeep Singh, M. Guralnick [et al.] // Am Fam Physician. — 2012. — Vol.86(1). — P.35–42.
- Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012 / L. Schneider, S. Tilles, P. Lio [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2013. — Vol.131. — P.295–299.
- Atopic Dermatitis — Disease Etiology and Clinical Management / Jorge Esparza-Gordillo, Itaru Dekio, ISBN 978-953-51-0110-9, 414 pages, — 2012. — P.326–350.
- Brown K. Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease / Kirsty Brown // Nutrients. — 2012. — Vol.4(8). — P.1095–1119.
- Effect of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis / Yesilova Y. [et al.] // Ann. Dermatology. — 2012. — Vol.24. — P.189–193.
- Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period / T. R. Abrahamsson [et al.] // Pediatric Research. — 2015. — Vol.77. — P.214–219.
- Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema / Abrahamsson T.R. [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2012. — Vol.129(2). — P.434–440.
- Pillar I.N. Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis; a literature review / I.N. Pillar, E. Accioly // Nutr Hosp. — 2013. — Vol.28(1). — P.16–26.
- Randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG as treatment of atopic dermatitis in infancy / C. Gruber, M. Wendt, C. Sulser [et al.] // Allergy. — Vol.62, Issue 11. — P.1270–1276.

Сведения об авторах:

Недельская Светлана Николаевна — д.мед.н., проф., зав. каф. факультетской педиатрии Запорожского государственного медицинского университета, главный внештатный детский аллерголог Запорожской области. Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28-а; тел. (061) 224-94-07.

Кузнецова О.Д. — к.мед.н., ассистент каф. факультетской педиатрии Запорожского государственного медицинского университета. Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28-а; тел. (061) 224-94-07.

Шевченко Елена Александровна — врач-аллерголог поликлинического отделения КУ «Запорожская городская многопрофильная клиническая больница №5». Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28А; тел. (061) 224-94-03

Кизилова Инна Артемовна — зав. аллергологического отделения КУ «Запорожская городская многопрофильная клиническая больница №5». Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28А; тел. (061) 224-94-19

Колесник О.Я. — КУ «Запорожская городская многопрофильная клиническая больница №5». Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28А.

Статья поступила в редакцию 2.03.2017 г.



Клінічно
доведено^{1,2}

Якщо тільки дієта при алергії не допомагає, додай Према^{®3}

Лактобактерії, що входять до складу Према[®], – *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG[®])

- підвищують ефективність терапії харчової алергії на 40%³
- мають найбільшу в світі доказову базу ефективності та безпеки при atopічному дерматиті¹

ПРЕМА[®] саше



Якщо алергія супроводжується
закупками, – однократно 1 саше на добу

ПРЕМА[®] для дітей



Дітям від народження –
однократно 10 крапель на добу

ПРЕМА[®] капсули



Дітям з 12 років та дорослим –
однократно 1-2 капсули на добу

Pro Bio Swiss

1. Prebiotics and probiotics: the prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children, N. Foolad and A.W. Armstrong Department of Dermatology, University of California at Davis School of Medicine, 3301 C Street, Suite 1400, Sacramento, CA 95816, USA; Wagneningen Academic Publishers, Beneficial Microbes, 2014; 5(2): 151-160

2. Мається на увазі, що клінічно доведено ефективність та безпеку діючої речовини Према[®] – *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG[®]).

3. Majamaa H., Isolauri E. Пробиотики: современный подход к лечению пищевой аллергии // 1. Allergy Clin. Immunol., 1997; 99 (2): 179-85.

Представництво «Дельта Медікал Промоушнз АГ» (Швейцарія) в Україні, 08132, м. Вишневе, вул. Чорновола, 43, тел. (044) 585-00-41. На правах реклами. Не є лікарським засобом. Према саше висновок ДСЄЕ №05.03.02-03/100841 від 17.07.2011. Према капс. висновок ДСЄЕ №05.03.02-03/115038 від 29.11.2011. Према/Preema, proBioSWISS, SCHONEN – товарні знаки Дельта Медікал Промоушнз АГ (Швейцарія)/Delta Medical Promotions AG (Switzerland). LGG – торговельна марка, що використовується за ліцензією від Valio Ltd., Фінляндія. DM.PREE.15.03.03. Є протипоказання. Дивіться листок-вкладиш та текст етикетки.

УДК 616.12-007-053.3(477.53)

М.Є. Фесенко¹, В.К. Козакевич¹, Л.С. Зюзіна¹, Т.В. Кабыка², М.М. Пеший¹

Клініко-інструментальна характеристика малої аномалії розвитку серця (МАРС) у дітей м. Полтави

¹ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

²КЗ «Центр ПМСД №2» м. Полтава, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):82-85; doi 10.15574/SP.2017.84.82

Мета: виявити фактори ризику формування малої аномалії розвитку серця (МАРС) у дітей та проаналізувати частоту і структуру інших вроджених аномалій у поєднанні з МАРС на основі вивчення клініко-параклінічних особливостей перебігу захворювання.

Пацієнти і методи. Проведено комплексне обстеження 105 дітей віком від 3-х днів до 15 років. Усі діти були розподілені на три вікові групи: I група — діти від народження до 3-х років (73 дитини), II — з 4-х до 7 років (16 дітей), III — з 8 до 15 років (16 дітей). Характеристика обстежених дітей проводилася з урахуванням перебігу вагітності, пологів, екстрагенітальної патології матерів та захворювань під час вагітності. Проводилася інтерпретація ЕКГ, УЗД серця та характеризувалася супутня патологія залежно від віку.

Результати. Клінічна картина у дітей з МАРС характеризувалася відсутністю скарг та клінічної симптоматики. Домінуючими факторами ризику формування МАРС були патологічний перебіг вагітності (65,7%, провідною патологією була загроза переривання вагітності), патологічний перебіг пологів (35,0%, у 15% — за допомогою кесаревого розтину), наявність у вагітних екстрагенітальної патології, а також прояви ГРВІ і загострення TORCH-інфекції в I-му триместрі вагітності (76,4%).

Висновки. Структура захворювань пацієнтів з МАРС безпосередньо залежить від віку дітей. Наявність у дітей з МАРС аритмій, тахікардії, брадикардії, укороченого інтервалу PQ потребує нагляду кардіолога.

Ключові слова: мала аномалія розвитку серця, діти, фактори ризику.

Clinical and instrumental characteristics of minor cardiac anomalies in children of Poltava

M.Ye. Fesenko¹, V.K. Kozakevich¹, L.S. Zyuzina¹, T.V. Kabyka², M.M. Pyeshyi¹

¹Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

²Communal Healthcare Institution Poltava Primary Health Care Centre No.2, Ukraine

Objective. To identify risk factors for the formation of minor cardiac anomalies in children and analyse the incidence and patterns of other congenital anomalies associated with minor cardiac anomalies, based on the study of clinical and paraclinical features of the disease course.

Materials and methods. A comprehensive survey of 105 children aged 3 days to 15 years were carried out. All children were divided into three age groups: I — children from birth to 3 years (73 children), II — from 4 to 7 years (16 children), III — from 8 to 15 years (16 children). Examination of children were conducted with regard to gestation course, childbirth, maternal extragenital pathology and acute diseases across pregnancy. ECG and echocardiography were conducted and comorbidities were characterized depending on age.

Results. The clinical picture in children with minor cardiac anomalies was characterized by no complaints and clinical symptoms. The dominant risk factors for the development of minor cardiac abnormalities are pathologic gestation course (65.7%; a threatened miscarriage prevailed among pathology), abnormal labour (35.0%; in 15% of cases via caesarean section), maternal extragenital pathology, manifestations of acute respiratory viral infection and TORCH-infection exacerbation during 1st trimester of pregnancy (76.4%). The clinical manifestations of arrhythmia, tachycardia, bradycardia, short PQ interval in children with minor cardiac anomalies require follow up by cardiologist.

Conclusions. Patterns of minor cardiac anomalies and their direct dependence on the age were determined in the examined children with minor cardiac anomalies. The clinical manifestations of arrhythmia, tachycardia, bradycardia, and short PQ interval in this group of children require follow up by cardiologist.

Key words: minor cardiac anomalies, children, risk factors.

Клинико-інструментальна характеристика малої аномалії розвитку серця (МАРС) у дітей г. Полтави

М.Є. Фесенко¹, В.К. Козакевич¹, Л.С. Зюзіна¹, Т.В. Кабыка², Н.Н. Пеший¹

¹ВГУЗ України «Українська медичинська стоматологічна академія», г. Полтава

²КУ «Центр ПМСД №2», г. Полтава, Україна

Цель: выявить факторы риска формирования малої аномалії развития сердца (МАРС) у детей и проанализировать частоту и структуру других врожденных аномалий в сочетании с МАРС на основе изучения клинико-параклинических особенностей течения заболевания.

Пациенты и методы. Проведено комплексное обследование 105 детей в возрасте от 3-х дней до 15 лет. Все дети были разделены на три возрастные группы: I группа — дети от рождения до 3-х лет (73 ребенка), II — с 4-х до 7 лет (16 детей), III — с 8 до 15 лет (16 детей). Характеристика обследованных детей проводилась с учетом течения беременности, родов, экстрагенитальной патологии матерей и заболеваний во время беременности. Проводилась интерпретация ЭКГ, УЗИ сердца и характеризовалась сопутствующая патология в зависимости от возраста.

Результаты. Клиническая картина у детей с МАРС характеризовалась отсутствием жалоб и клинической симптоматики. Доминирующими факторами риска формирования МАРС были патологическое течение беременности (65,7%, ведущей патологией была угроза прерывания беременности), патологическое течение родов (35,0%, в 15% — с помощью кесарева сечения), наличие у беременных экстрагенитальной патологии, а также проявления ОРВИ и обострения TORCH инфекции в I-м триместре беременности (76,4%).

Выводы. Структура заболеваний пациентов с МАРС непосредственно зависит от возраста детей. Наличие у детей с МАРС аритмий, тахикардии, брадикардии, укороченного интервала PQ требует наблюдения кардиолога.

Ключевые слова: малая аномалія развития сердца, дети, факторы риска.

Вступ

Термін «малі аномалії розвитку серця» (МАРС) був запропонований Ю.М. Белозеровим (1993 р.) та С.Ф. Гнусаєвим (1995 р.). Під цим терміном автори розуміють анатомічні зміни архітекτονіки серця та магістральних судин, які не призводять до грубих порушень функцій серцево-судинної системи та виразних змін гемодинаміки. Мала аномалія розвитку серця — один із проявів дисплазії сполучної тканини (ДСТ), тому вона може поєднуватися з іншими ознаками ДСТ. Дисплазія сполучної тканини — це вроджена аномалія структури тканини, яка призводить до зниження її міцності [3,7].

Мала аномалія розвитку серця у дітей — доволі поширений стан. За даними різних авторів, МАРС зустрічаються у від 2,2% до 10% випадків, у дітей з патологією серцево-судинної системи — у 10–25% випадків (до 68,9%) залежно від контингенту обстежуваних [2,5,9,11,12]. Часте виявлення МАРС останніми роками пов'язане з широким розповсюдженням ехокардіографії з гарним розрішенням. Виявлення МАРС у дитини ставить перед педіатром цілу низку питань, які стосуються тактики її ведення та обсягу подальших досліджень [1,8,10].

У більшості випадків діагноз МАРС є випадковою знахідкою при проведенні планового УЗД серця новонародженим або дітям раннього віку. Як правило, малі аномалії ніяк себе не проявляють, але у підлітків у період гормональних змін і швидкого росту організму можуть з'являтися скарги з боку серця і судин: прискорене серцебиття, відчуття завмирання, перебоїв у роботі серця, кардіалгії (болі у ділянці серця, зниження толерантності до фізичного навантаження). Також можуть бути прояви вегето-судинної дистонії: запаморочення, нудота, непритомні стани, підвищена пітливість, стомлюваність, слабкість, незначне підвищення температури. У тих випадках, коли у пацієнта спостерігаються кілька аномалій одночасно, це може впливати на функції серця.

У новонароджених дітей разом з аномаліями серця можуть виявлятися пупкові і пахові кили, вроджені вивихи кульшових суглобів. При огляді підлітка може відзначатися високий зріст, подовжені кінцівки і пальці, викривлення грудної клітки, підвищена рухливість (гіпермобільність) суглобів. Аускультативно у дітей з МАРС вислуховують систолічні шуми. З інструментальних методів

обстеження призначаються ЕКГ та УЗД серця. Ехокардіографія є найбільш інформативним методом [3,4,7].

У тих випадках, коли у дітей з МАРС відсутні клінічні прояви, лікування не потрібне.

Мета: виявити фактори ризику формування МАРС у дітей та проаналізувати частоту і структуру інших вроджених аномалій у поєднанні з МАРС на основі вивчення клініко-параклінічних особливостей перебігу захворювання.

Матеріал і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети проводились клінічні, лабораторні та інструментальні обстеження. Клінічні методи включали: уточнення скарг, аналіз анамнестичних даних, оцінку результатів об'єктивного обстеження. Вивчали перебіг вагітності, пологів, захворювання матерів. Враховували частоту поєднання МАРС з іншими вродженими аномаліями (ВОВ, дисплазія кульшових суглобів, кила) залежно від віку. Інструментальні дослідження включали проведення в динаміці ЕКГ та УЗД серця. Вивчали частоту супутньої патології у дітей різного віку з МАРС.

Спостереження та інструментальне обстеження проводилися на базі КЗ «Центр ПМСД № 2 м. Полтава». Було обстежено 105 дітей віком від 3-х днів до 15 років. Кількість хлопчиків та дівчаток була 53% і 52% відповідно. Усі діти були поділені на три вікові групи: I — діти від народження до 3-х років (73 дитини), II — від 4-х до 7 років (16 дітей), III — від 8 до 15 років (16 дітей).

Характеристика обстежених дітей проводилася з урахуванням перебігу вагітності, пологів, екстрагенітальної патології матері, у тому числі захворювань під час вагітності. Проводилась інтерпретація ЕКГ, УЗД серця та аналізувалася супутня патологія залежно від віку.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна картина у дітей з МАРС характеризувалася відсутністю скарг та клінічної симптоматики. Обстеження дітей було пов'язане з виявленням систолічного шуму педіатром при проведенні профілактичних оглядів дітей.

Враховуючи, що до факторів ризику, які зустрічалися в анамнезі дітей, відносяться ті, які несприятливо діють на організм плоду та дитини в анте- і перинатальний період (патологічний перебіг вагітності, патологічні пологи, екстрагенітальна патологія), нами проведений

аналіз даних показників. За отриманими даними, 65,7% обстежених дітей народилися від вагітності з патологічним перебігом (провідною патологією була загроза переривання вагітності): у 35% від патологічних пологів (в 15% діти народилися за допомогою кесаревого розтину). При цьому 76,4% вагітних мали екстрагенітальну патологію, а також прояви ГРВІ та загострення TORCH-інфекції в I триместрі вагітності. Тобто майже всі діти народилися від хворих матерів з патологічним перебігом вагітності або пологів.

Характеристика поєднання МАРС з іншими вродженими аномаліями, була визначена своєрідна закономірність, пов'язана з віком дітей. У зв'язку з цим у I групі (діти до 3-х років) окремо для проведення аналізу виділялася підгрупа дітей у періоді новонародженості (16), в якій МАРС стовідсотково діагностувалася в поєднанні з відкритим овальним вікном (ВОВ). Окремо була виділена друга підгрупа дітей віком до 1 року (16 дітей), у котрій тільки у 2-х дітей (у віці 6 місяців і 1 року) відмічалася аналогічне поєднання. Крім того, в даній підгрупі в поодиноких випадках спостерігалось поєднання МАРС із дисплазією кульшових суглобів, аномаліями нирок, природженими вадами розвитку, пупковою килою і синдромом подовженого кишечника.

У дітей II та III груп жодної закономірності не спостерігалось. Зустрічалися наступні поєднання: МАРС з пупковою килою, МАРС з дисплазією кульшових суглобів, МАРС з анеризмою аорти, МАРС з аномалією нирок.

При аналізі в катамнезі у дітей з МАРС було встановлено, що структура захворювань в обстежених групах значно відрізнялася і була пов'язана з віком дітей. Так, у групі дітей віком до 3-х років серед захворювань переважали ГРВІ, бронхіти, atopічний дерматит, пневмонії (у дітей з гіперплазією вилочкової залози). В той час як в групі дітей старших 7 років провідними захворюваннями були хронічний субкомпенсований тонзиліт стафілококової етіології (62,5%) та порушення постави (сколіози) – у 56,3% пацієнтів. Гастроудоденіти, дифузний зоб, міопатії, доліхосигма, вегето-судинна дистонія, дискінезії жовчовивідних шляхів зустрічалися в поодиноких випадках.

Серед дітей віком від 3-х до 7 років жодна закономірність з превальюванням тих чи інших захворювань не була виявлена. Спостерігалися

наступні захворювання: дифузний зоб, реактивний артрит, хронічний субкомпенсований тонзиліт стафілококової етіології, бронхіальна астма, аритмії.

Зміни на ЕКГ асоціювалися з ранньою реполяризацією лівого шлуночка, підвищеною електричною активністю лівого шлуночка, зниженням процесів реполяризації в міокарді лівого шлуночка, неповною блокадою правої ніжки пучка Гіса, міграцією синусового вузла водія ритму. У поодиноких випадках мали місце аритмія, тахікардія, брадикардія.

При проведенні УЗД серця майже в усіх дітей були виявлені поодинокі діагональні трабекули (92,4%), у 7,6% – множинні. Розташування трабекул відмічалось в середній третині порожнини лівого шлуночка (58,4%) та на верхівці порожнини лівого шлуночка (41,5%).

Висновки

1. Обстежені діти різного віку м. Полтава з МАРС не мали значних відхилень у стані здоров'я. Діти не мали скарг, клінічна симптоматика була відсутня. Діагноз уточнювався при виявленні систолічного шуму та підтверджувався даними УЗД серця. Однак діти з МАРС потребують динамічного нагляду, який регламентується відхиленнями в стані їхнього здоров'я.

2. Домінуючими факторами ризику формування МАРС є патологічний перебіг вагітності (65,7%, провідною патологією була загроза переривання вагітності), патологічний перебіг пологів (35,0%), наявність екстрагенітальної патології та захворювань матері (ГРВІ, загострення TORCH-інфекції в I-му триместрі вагітності – 76,4%).

3. Структура захворювань пацієнтів з МАРС безпосередньо залежить від віку дітей.

4. Діти, які знаходились під спостереженням, мали однотипні зміни на УЗД серця – наявність поодиноких діагональних трабекул лівого шлуночка у 92,4% випадків.

5. За наявності у дітей з МАРС аритмії, тахікардії, брадикардії, укороченого інтервалу PQ діти повинні знаходитися під наглядом кардіолога.

Перспективи подальших досліджень. На етапі планування вагітності необхідно проводити профілактику патологічного перебігу вагітності, пологів та захворювань матерів, у тому числі TORCH-інфікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Апанасенко О.М. Функціональний стан серця в дітей з аномально розташованими хордами лівого шлуночка [Електронний ресурс] / О.М. Апанасенко // Здоровье ребенка. — 2008. — №4(13). — Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7160>
2. Дзяк Г. В. Діастолічна функція лівого шлуночка у спортсменів з малими аномаліями розвитку серця / Г. В. Дзяк, О. Б. Неханевич // Медичні перспективи, 2015. — Т.20, №3. — С. 10—15.
3. Захарова Ю.В. Малые аномалии развития сердца у детей как проявление дисплазии соединительной ткани / Ю.В.Захарова // Педиатрия. — 2011. — №2. — С.57—61.
4. Земцовский Э.В. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев. — Санкт-Петербург: ИВЭСЭП, 2012. — 160 с.
5. Малые аномалии развития сердца у лиц молодого возраста из разных регионов мира / Д.Н. Мирионков, Л.Г. Токарева, Н.В. Стуров [и др.] // Земский врач. — 2012. — №6(17). — С.54—56.
6. Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев // Лечащий врач. — 2008. — №2. — С.22—28.
7. Осовська Н.Ю. Клініко-ехокардіографічні особливості при аномальних хордах лівого шлуночка / Н.Ю. Осовська, В.К. Серкова, В.П. Іванов // Укр. мед. часоп. — 2008. — №2/64. — III—IV. — С.90—94.
8. Осовська Н.Ю. Малі структурні аномалії серця та некомпактний лівий шлуночок: діагностичні критерії, клініко-прогностичне значення, лікування / Н.Ю. Осовська // Серцева недостатність. — 2010. — №1. — С.71—81.
9. Охалкіна О.В. Особливості адаптаційних механізмів організму дітей з малими аномаліями розвитку серця [Електронний ресурс] / О.В. Охалкіна // Здоровье ребенка. — 2013. — №3(46). — Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36178>.
10. Про необхідність організації диспансерного нагляду осіб молодого віку, які мають малі аномалії розвитку серця // Ю.П.Люлька, О.О. Дукельський, О.П. Максименко [та ін.] // Медичні перспективи. — 2014. — Т.ХІХ(№1). — С.142—147.
11. Kenchaiah S. Epidemiology of left ventricular false tendons: clinical correlates in the Framingham Heart Study / S. Kenchaiah, E.J. Benjamin // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2009. — Vol.22(6). — P.739—745.
12. Weir R.A. Arrhythmogenic left ventricular false tendon / R.A. Weir, H.J. Dargi, I.N. Findlay // Med. J. Aust. — 2007. — Vol.187(10). — P.591.

Сведения об авторах:

Фесенко Мария Евгеньевна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии № 1 с пропедевтикой и неонатологией ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия». Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 23.

Козакевич Вероника Клавдиевна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии № 1 с пропедевтикой и неонатологией ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия». Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 23.

Зюжина Лариса Степановна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии № 1 с пропедевтикой и неонатологией ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия». Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 23.

Кабика Татьяна Владимировна — зав. амбулаторией № 10 КУ «Центр ПМСП №2». Адрес: г. Полтава, ул. Ивана Мазепы, 36.

Пеший Николай Николаевич — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №2 ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия». Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 23.

Статья поступила в редакцию 28.02.2017 г.

НОВОСТИ

Новый тест позволит оценить вероятность выкидыша

Специалисты из Центра репродуктивной медицины в Глазго говорят, что по уровню бета-субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГЧ) в организме беременной женщины возможно определить риск выкидыша. Гормон ХГЧ является одним из важнейших показателей наличия и благополучного развития беременности.

По словам исследователей, тест нужно проводить на 15-й день беременности. Его результаты помогут понять, проживет ли плод 8 недель. Тест был разработан для женщин, решивших забеременеть с помощью ЭКО, но его можно адаптировать для тех, кто пытается зачать ребенка естественным путем, рассказывает The Daily Mail.

Ученые проанализировали данные 2000 женщин, забеременевших после ЭКО. Исследование показало: низкие уровни β -ХГЧ свидетельствовали о высоком риске выкидыша. При концентрации β -ХГЧ ниже 30 единиц на литр крови, шанс сохранения беременности до 8-й недели составлял только 2%, при уровне от 30 до 40 единиц на литр крови - 24%, при концентрации от 50 до 70 единиц на литр крови - 52%. При уровне β -ХГЧ больше 70 единиц на литр крови вероятность того, что плод доживет до 8-й недели, достигала 86%.

Источник: <http://www.meddaily.ru>

УДК 616.329-002.2-02:616.33-008.17]-092-085-053.2

Л.Н. Боярская, С.В. Потапенко

Оптимизация патогенетической терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):86-90; doi 10.15574/SP.2017.84.86

Целью исследования было повышение эффективности патогенетической терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей и подростков. По результатам обследования детей с ГЭРБ в комплексе лечения назначался препарат «Магне-В6». Показано, что назначение Магне-В6 детям с ГЭРБ повышает эффективность лечения основной патологии и устраняет экстраэзофагеальные кардиальные проявления.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, дефицит магния.

Optimization of Pathogenetic Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease in Children

L.N. Bojarskaia, S.V. Potapenko

Zaporozhye State Medical University, Ukraine

Objective — to increase the efficacy of pathogenetic therapy of gastroesophageal reflux disease (GERD) in children and adolescents. Based on the results of the examination, children with GERD were administrated Magne B6 in the combined therapy. It was shown that Magne B6 in children with GERD increased the efficiency of treatment of the main pathology and eliminated extraesophageal cardiac manifestations.

Key words: gastroesophageal reflux disease, children, magnesium deficiency.

Оптимізація патогенетичної терапії гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей

Л.М. Боярська, С.В. Потапенко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Метою дослідження було підвищення ефективності патогенетичної терапії гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у дітей і підлітків. За результатами обстеження дітям з ГЕРХ у комплексі лікування призначали препарат «Магне-В6». Показано, що призначення Магне-В6 дітям з ГЕРХ підвищує ефективність лікування основної патології та усуває екстраэзофагеальні кардіальні прояви.

Ключові слова: гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, діти, дефіцит магнію.

Введение

В широком спектре хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей разного возраста все большее значение приобретают поражения пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [1]. Воспаление пищевода сочетается с поражением других отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, при гастрите у 15% пациентов обнаружены проявления эзофагита, при гастродуодените — у 38,1%, а при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки эзофагит встречается практически у всех детей [4]. Основными проявлениями ГЭРБ со стороны пищевода являются изжога, боль за грудиной и нарушения пищеварения. Кроме того, учитывая анатомическую близость и общность вегетативной иннервации, нередко бронхолегочные, кардиальные, стоматологические, отоларингологические и другие проявления ГЭРБ. Согласно современным представлениям, к первичным и основным факторам возникновения ГЭРБ относится патология вегетативной нервной системы (ВНС). Повышение активности симпатического отдела ВНС влечет за собой нарушение

моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, а также снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера. Повышение активности парасимпатического звена ВНС влечет за собой усиление секреции соляной кислоты и пепсина [3].

В последние годы пристальное внимание исследователей привлечено к проблеме дефицита магния и его роли в формировании вегетативного дисбаланса. Магний имеет антиспастическое действие на желудок, усиливает перистальтику и запирающую функцию кардиального отверстия пищевода, нейтрализует кислотность. Таким образом, выявление и коррекция недостатка магния может помочь в устранении ВСД и снизить частоту развития осложнений при ГЭРБ [2].

Известно, что для улучшения всасывания в ЖКТ магний поступает в составе солей, биодоступность которых различна. Один из наибольших процент биодоступности имеют соли лактата магния, кроме того, комбинация лактата магния и пиридоксина обеспечивает еще большую усвояемость микроэлемента в организме. В своих исследованиях мы использовали Магне-В6 (Sanofi).

Цель работы — выявление недостатка магния, его влияния на развитие вегетативной дезадаптации и оптимизация патогенетической терапии ГЭРБ у детей и подростков.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 156 детей в возрасте 9–17 лет с жалобами на тошноту, боли в животе различной локализации, диспептические явления. Согласно протоколам обследования детей с патологией ЖКТ, были произведены сбор анамнеза, объективное исследование, ФЭГДС (фиброскоп FG-1Z Fujinon), лабораторные исследования. После верификации диагноза пациенты были разделены на две группы: в первую вошли 87 детей с ГЭРБ, во вторую — 69 детей с хронической патологией ЖКТ без ГЭРБ.

Детям обеих групп проводили определение сывороточной и внутриклеточной концентрации Mg (при определении концентрации магния использовались референтные значения, которые указаны в диагностическом наборе PRESTIGE 24 i LQ Магний, применяемом нами). Для оценки состояния механизмов регуляции вегетативных функций были использованы показатели временного анализа вариабельности сердечного ритма (mRR, SDNNi, RMSSD, pNN50) при холтеровском мониторинге ЭКГ («Кардиосенс АД»).

Из группы детей с ГЭРБ было выделено 44 ребенка, у которых сывороточная и внутриклеточная концентрация магния определялись перед началом и на 28 день после начала лечения. Из них 22 пациента получали базисную терапию ГЭРБ по протоколу №59 МЗ Украины от 29.01.2013 г., еще 22 ребенка в дополнение к базисной терапии получали препарат «Магне-В6» в дозировке 20 мг/кг магния в сутки в течение

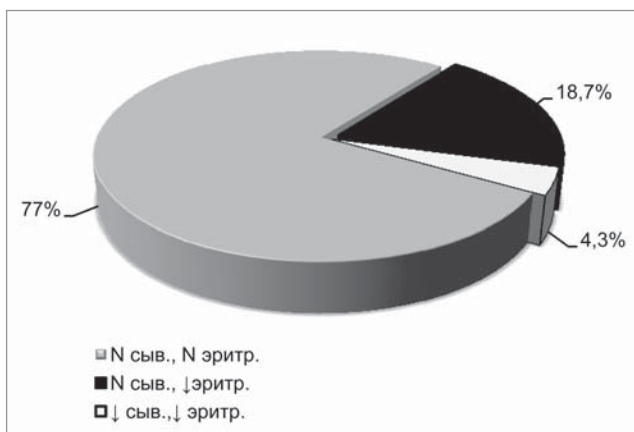


Рис. 1. Уровень магния у детей с патологией желудочно-кишечного тракта

месяца. Анализ эффективности лечения проводили на 7, 14 и 28 дни от начала лечения, используя показатели шкалы опросника Ликерта. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе показателей концентрации магния (рис. 1) среди всех детей, принявших участие в исследовании, были выявлены 77% пациентов с уровнем сывороточного и эритроцитарного (внутриклеточного) магния, который отвечал референтным значениям, на основании этого нами сделан вывод об отсутствии недостатка магния у этих детей. У 4,3% детей показатели и сывороточного, и эритроцитарного магния были снижены, что свидетельствует о наличии магниевых дефицита с истощением внутриклеточных запасов магния и снижением его уровня в сыворотке крови. Большой интерес представляют 18,7% детей, у которых обнаружены нормальные показатели уровня сывороточного магния, однако исследование уровня эритроцитарного магния выявило его снижение, то есть имеет место гипопаратироз с субоптимальным уровнем элемента в организме.

При анализе показателей концентрации магния в зависимости от патологии ЖКТ в первой группе нормальные показатели внутри- и вне-

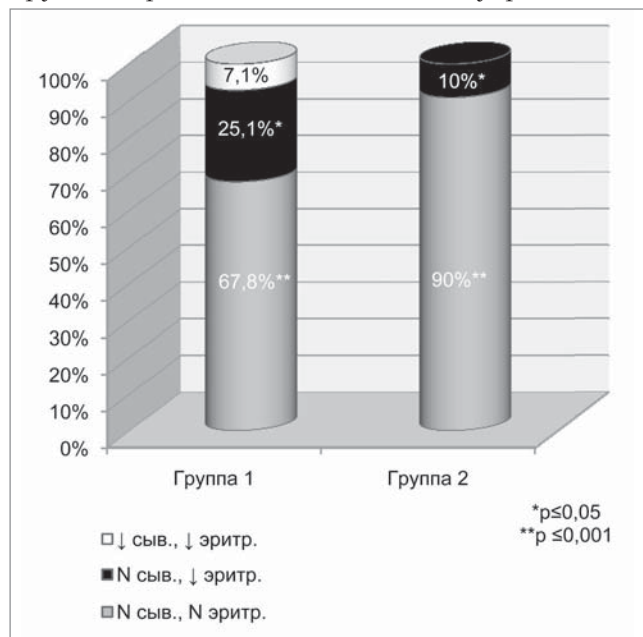
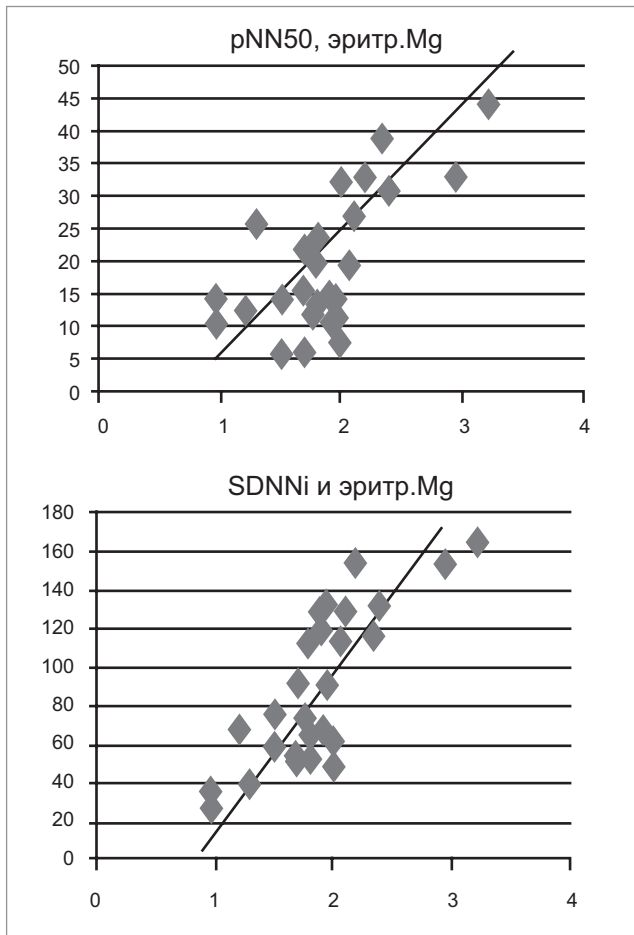


Рис. 2. Показатели магния у детей разных групп

Примечания: * — статистически достоверная разница показателей признаков магниевых гипопаратироза у детей первой и второй групп ($p \leq 0,05$); ** — статистически достоверная разница показателей нормального уровня магния у детей первой и второй групп ($p \leq 0,001$).



Примечания: pNN50, Эритроц. Mg ($r=0,85$; $p<0,05$) SDNNi, Эритроц. Mg ($r=0,8$; $p<0,05$).

Рис. 3. Корреляционная связь между уровнем эритроцитарного магния и показателями variability сердечного ритма у детей первой группы

клеточного магния, а следовательно, отсутствие недостатка этого элемента, обнаружены у 67,8% пациентов. У 25,1% детей определялись признаки магниевых гипоелементоза со снижением уровня эритроцитарного магния при нормальных концентрациях сывороточного. Дефицит магния со снижением концентрации внутри- и внеклеточного магния обнаружен в

7,1% случаев. У пациентов второй группы нормальные показатели магния встречаются достоверно чаще (90%, $p\leq 0,001$), а магниевый гипоелементоз — достоверно реже (10%, $p\leq 0,05$), чем у детей первой группы. Обращает внимание, что у детей второй группы не было выявлено дефицита магния ни в сыворотке, ни внутри клетки (рис. 2).

Проведен анализ корреляционных связей у детей первой и второй групп между показателями временного анализа variability сердечного ритма (mRR, SDNNi, RMSSD, pNN50) и содержанием сывороточного и внутриклеточного магния (рис. 3).

В первой группе пациентов выявлены сниженные показатели внутриклеточного магния (признаки латентного недостатка магния) и снижение показателей временного анализа variability сердечного ритма (признаки симпатикотонии), которые имели прямую сильную корреляционную связь: pNN50 и эритроцитарный магний ($r=0,85$; $p<0,05$), SDNNi и эритроцитарный магний ($r=0,8$; $p<0,05$) (рис. 3). В то же время между уровнем сывороточного магния и показателями variability сердечного ритма статистически значимой корреляционной связи не выявлено ($r=0,02$; $p=0,15$). Мы не обнаружили статистически значимых корреляционных закономерностей между показателями уровня магния и variability сердечного ритма у детей второй группы ($r=0,01$, $p=0,5$).

Анализ динамики показателей шкалы Ликерта на фоне терапии показал статистически достоверное улучшение в обеих группах на 7 и 14 день, независимо от лечения (табл. 1). Но у детей, дополнительно получавших Магне-В6, регресс клинических симптомов был быстрее.

В первой группе пациентов выявлены сниженные показатели внутриклеточного магния

Таблица 1

Динамика показателей шкалы Ликерта в зависимости от лечения

Показатель	Стандартная терапия + Магне В ₆ (n=22)			Стандартная терапия (n=22)		
	до лечения	7 день лечения	14 день лечения	до лечения	7 день лечения	14 день лечения
Боль в сердце (Ме [25-75%])	3,0 [2,0-3,0]	1,0 [1,0-1,5] ^{^*}	1,0 [1,0-1,0] [^]	3,0 [3,0-3,5]	2,0 [1,0-2,0] [^]	1,0 [1,0-1,5] [^]
Сердцебиение (Ме [25-75%])	3,0 [3,0-4,0]	2,0 [1,0-2,0] [^]	1,0 [1,0-1,0] [^]	3,0 [3,0-3,5]	2,0 [1,0-2,5] [^]	1,0 [1,0-2,0] [^]
Астения (Ме [25-75%])	1,5 [1,0-3,0]	1,0 [1,0-1,5] [^]	1,0 [1,0-1,0] [^]	2,5 [2,0-3,0]	1,0 [1,0-2,0] [^]	1,0 [1,0-1,0] [^]
Нервозность (Ме [25-75%])	2,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-2,0] [^]	1,0 [1,0-1,0] [^]	2,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-2,0] [^]	1,0 [1,0-2,0] [^]

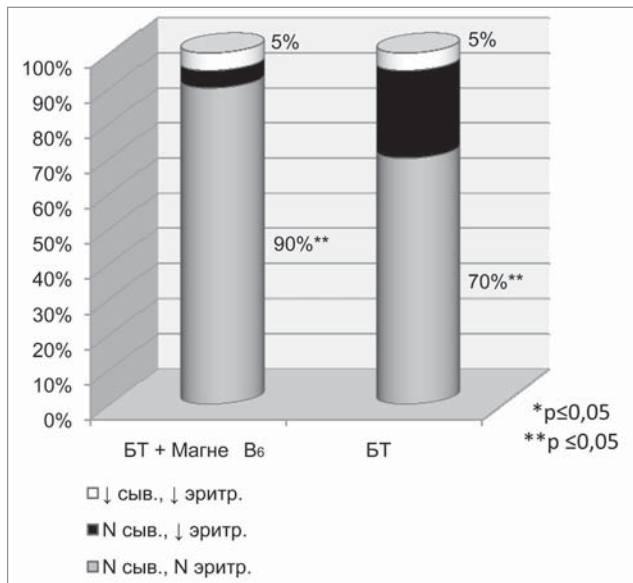
Примечание: [^] — статистически достоверная разница в пределах групп ($p<0,05$), * — статистически достоверная разница между группами ($p<0,05$).

Таблица 2

Сравнение эффективности лечения ГЭРБ в зависимости от получаемой терапии

Показатель	Стандартная терапия + Магне В6 (n=22)				Стандартная терапия (n=22)			
	День лечения							
	До лечения	7 день	14 день	28 день	До лечения	7 день	14 день	28 день
Боль в животе	100	60,0	20,0	0	100	70,0	40,0	10,0
Изжога	80,0	25,0 *	5,0	0	95,0	60,0	25,0	5,0
Тошнота	50,0	25,0	10,0	5,0	85,0	35,0	20,0	0
Отрыжка	60,0	30,0	10,0	0	60,0	45,0	30,0	10,0

Примечание: * – статистически достоверная разница между группами ($p < 0,05$).



Примечание: БТ – базисная терапия.

Рис. 4. Сравнение уровня магния на 28-й день в зависимости от проводимой терапии

(признаки латентного недостатка магния) и снижение показателей временного анализа variability сердечного ритма (признаки симпатикотонии), которые имели прямую сильную корреляционную связь: рNN50 и эритроцитарный магний ($r=0,85$; $p < 0,05$), SDNNi и эритроцитарный магний ($r=0,8$; $p < 0,05$) (рис. 3). В то же время между уровнем сывороточного магния и показателями variability сердечного ритма статистически значимой корреляционной связи не выявлено ($r=0,02$; $p=0,15$). Мы не обнаружили статистически значимых корреляционных закономерностей между показателями уровня магния и variability сердечного ритма у детей второй группы ($r=0,01$, $p=0,5$).

Анализ динамики показателей шкалы Ликерта на фоне терапии показал статистически достоверное улучшение в обеих группах на 7 и 14 день, независимо от лечения (табл. 1). Но у детей, дополнительно получавших Магне-В6, регресс клинических симптомов был быстрее.

Кроме того, положительный эффект лечения был получен относительно основных сим-

птомов ГЭРБ (табл. 2). Так, на 7-й день установлена достоверно более высокая эффективность лечения в группе больных, получавших Магне-В6, по выраженности боли в животе. Тошнота регрессировала у половины детей этой группы, жалобы на изжогу отсутствовали у 12 (70,6%) из 17 детей ($p=0,05$), которые имели эту жалобу, что достоверно отличалось от показателя в группе, получавшей стандартную терапию, – 8 (36,3%). Из 22 детей первой группы у 12 (54,5%) боль уменьшилась до слабой степени. Во второй группе боль регрессировала у 6 (27,0%) из 22 детей, но, в отличие от детей первой группы, у 5 (22,7%) детей степень выраженности болевого синдрома стала умеренной и только у 9 (40,9%) – слабой ($p < 0,05$) (табл. 2). На 14-й день лечения болевой или диспептический синдромы слабой степени выраженности сохранились у 20,0% больных первой группы и у 40,0% больных второй группы.

На 28 день терапии у всех детей, находившихся под наблюдением, определяли показатели сывороточного и эритроцитарного магния. Референтные значения магния выявлены у 90% детей первой группы и у 70% второй. У детей, получавших Магне-В6, достоверно реже регистрировался гипоэлементоз магния (рис. 4).

Выводы

1. Значительную роль в развитии патологического процесса играет дефицит магния, причины которого могут носить алиментарный, стрессовый, медикаментозный характер.

2. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости определения магниевых дефицита по содержанию магния в эритроцитах, так как уровень его в плазме чаще нормальный.

3. Дополнительное назначение Магне-В6 детям с ГЭРБ повышает эффективность лечения основной патологии и устраняет экстраэзофагеальные кардиальные проявления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Особливості варіабельності серцевого ритму у дітей із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою / Л.М. Боярська, К.О. Іванова, Л. В. Кравець, Т.О. Левчук // Запорозький мед. журн. — 2014. — №2(83). — С. 39—43.
2. Салтикова Г.В. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей / Г.В. Салтикова // Современная педиатрия. — 2011. — №4(38). — С.147.
3. Эпидемиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в детском возрасте в условиях крупного промышленного города / С.Э. Загорский, А.В. Коржик, Т.Ю. Фурса, Е.В. Печковская // Экспериментальная и клин. гастроэнтерол. — 2013. — №5. — С.17—22.
4. Kryuchko T.O. Features of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease in children / T.O. Kryuchko, I.M. Nesina // Здоровье ребенка. — 2013. — №4(47). — С.16—19.

Сведения об авторах:

Боярская Людмила Николаевна — к.мед.н., проф., зав. каф. детских болезней ФПО Запорозького государственного медицинского университета.

Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28-а; тел. (061) 224-93-75.

Поталенко С.В. — ассистент каф. каф. детских болезней ФПО Запорозького государственного медицинского университета.

Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28-а; тел. (061) 224-93-75.

Статья поступила в редакцию 2.03.2017 г.

Шановні колеги!



Інформуємо Вас, що традиційні щорічні Сідельниковські читання 2017 року відбудуться **20–21 вересня у м. Полтава** (XIX Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії».

Під час читань будуть розглянуті питання первинної медичної допомоги дітям; сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики поширених захворювань дитячого віку на засадах доказової медицини; пріоритетні завдання педіатричної науки та практики; актуальні питання імунпрофілактики, антибіотикорезистентності, запобігання поліпрагмазії та ін. Також буде проведено окреме секційне засідання із обговоренням звітів головних позаштатних спеціалістів зі спеціальності «дитяча кардіоревматологія».

У межах роботи XIX Сідельниковських читань **22.09.2017** відбудеться науково-методична нарада з актуальних питань викладання педіатрії у вищих медичних навчальних закладах і закладах післядипломної освіти, яке буде проводитись опорними кафедрами педіатрії (Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Одеський національний медичний університет, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»).

У відповідності до наказу МОЗ України від 07.07.2009 № 484, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 27.07.2009 № 693/16709, учасники конференції отримають сертифікат МОЗ України, який надає відповідну кількість балів для атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії.

До участі у Всеукраїнській науково-практичній конференції запрошуються лікарі-педіатри, лікарі зі спеціальності «загальна практика — сімейна медицина», лікарі інших педіатричних спеціальностей, організатори охорони здоров'я, співробітники педіатричних кафедр та кафедр сімейної медицини вищих медичних навчальних закладів та закладів післядипломної освіти, профільних науково-дослідних установ МОЗ України та НАМН України.

Заявки на участь (автори, назва доповіді, установа, місто, прізвище доповідача, телефон, поштова та електронна адреса) просимо надсилати на адресу: 02125, м. Київ, проспект Алішера Навої, 3, Київська міська дитяча клінічна лікарня №2, завідувачу кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, члену-кореспонденту НАМН України, професору Волосовцю Олександрові Петровичу **до 1 червня 2017 року** або на електронну адресу krivopustov@voliacable.com

Іногородніх учасників конференції просимо заздалегідь потурбуватися про місце проживання у м. Полтава та квитки на проїзд.

З повагою, Оргкомітет

УДК 616-053.31:613.287.6

**Т.М. Клименко¹, Е.А. Сердцева¹,
О.С. Каратай², О.П. Мельничук²**

О возможности использования адаптированной смеси на основе козьего молока у новорожденных с перинатальной патологией

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

²Харьковский городской перинатальный центр, г. Харьков, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):91-94; doi 10.15574/SP.2017.84.91

Питание новорожденных с перинатальной патологией вызывает дискуссию ученых и клиницистов о его влиянии на развитие ребёнка. Сегодня накоплен опыт по применению смесей на основе козьего молока в питании детей раннего возраста в случаях невозможности грудного вскармливания и непереносимости молочного белка.

Цель: оценить клиническую эффективность молочной смеси Kabrita® Gold 1 при вскармливании новорожденных, рожденных в срок с перинатальной патологией.

Пациенты и методы. Проанализировано клиническое состояние 30 доношенных новорожденных без функциональных расстройств питания: с внутриутробной пневмонией — 21 (70,0%), синдромом задержки внутриутробного развития легкой степени — 7 (23,3%), гипоксически-ишемическим поражением ЦНС легкой степени — 5 (16,7%), врожденным везикулостулезом — 6 (20,0%), которые получали смесь Kabrita® Gold 1. Длительность приема смеси для каждого ребенка составила от 10 дней до 3 недель.

Результаты. Анализ динамики массы тела, наличия/отсутствия функциональных гастроинтестинальных нарушений, аллергических реакций, данных копрограммы и клинического анализа мочи, микробиологических показателей состояния кишечника и динамика биохимических показателей крови свидетельствовали о хорошей переносимости смеси, формировании адекватного нутритивного статуса, обеспечении стабильной прибавки массы тела у новорожденных с перинатальной патологией.

Выводы. Смесь Kabrita® Gold 1 на основе козьего молока, имеющую сбалансированный макро- и микронутриентный состав, обогащенную эссенциальными факторами питания, можно рассматривать как альтернативу современным детским смесям на основе коровьего молока и использовать в питании новорожденных с перинатальной патологией.

Ключевые слова: питание, новорождённые, перинатальная патология.

On Feasibility of Adapted Goat Infant Milk Formula Usage in Newborns with Perinatal Pathology

T.M. Klymenko¹, O.A. Serdtseva¹, O.S. Karatai², O.P. Melnychuk²

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

²Kharkiv City Perinatal Centre, Ukraine

Rationale. Nutrition of newborns with perinatal pathology is an issue of discussion among scientists and clinicians according to the impact of malnutrition and some micronutrients deficiency on the development of brain structures, the mental development and the formation of behavioral reactions. The issue of ingredient composition of milk formula is still unsolved and requires the additional research. The breast milk is undoubtedly the best food for a child's harmonious development. However, in some cases breastfeeding is not possible due to objective reasons. The main of them are the impossibility of breastfeeding and milk protein intolerance. Therefore, today the physicians gain an experience of the goat milk formula using in infants feeding. The goat milk formula Kabrita® Gold 1 is considered efficacious. It is the most balanced substitute of breast milk, based on the goat milk and consists of the whey formula. In its casein ratio dominates β -casein. Thanks to the presence of α s1-casein determining the level of protein coagulation, the goat's milk protein forms a soft, easily digestible bolus in stomach, like a bolus of breast milk protein. The formula contains alpha-lactalbumin, 1.5 g/100 ml protein and has small sized fat globules. The fat component of formula includes the lipid complex DigestX with the high content of palmitic acid in the sn-2 position (42%) of glycerol molecule as well as the breast milk. This complex improves the absorption of fat and calcium by reducing the fecal excretion of fatty acids and calcium. There are prebiotics, galacto- and fructo-oligosaccharides, bifidobacterium BB12, nucleotides, long chain polyunsaturated fatty acids, vitamins, macro- and micronutrients in this formula.

Objective — to evaluate the clinical efficacy of milk formula Kabrita® Gold 1 as the main feeding of full-term newborns with perinatal pathology.

Materials and methods. The clinical status of 30 full-term newborns without functional nutrition disorders was analyzed. All neonates were fed with the infant goat milk formula Kabrita® Gold 1 (the 1st group). There were 21 (70.0%) infants with intrauterine pneumonia, 7 (23.3%) neonates with mild intrauterine growth retardation, 5 (16.7%) newborns with mild hypoxic-ischemic CNS injury, 6 (20.0%) infants with congenital vesiculopustulosis among them. The course of milk formula administration for each baby was from 10 days to 3 weeks. The clinical-laboratory assessment of tolerance of the formula, such as the dynamics of body weight, the data of coprogram and clinical urine analysis, the intestine microbiological status, and the dynamics of biochemical indicators were daily performed in newborns. For monitoring the same criteria, 20 newborns (the 2nd group) were fed with a cow milk infant formula.

Results. The newborns' adaptation period to the new formula Kabrita® Gold 1 passed satisfactorily. The newborns had not refused from meal. The time gap between feedings was stable. The allergic reactions were noted in two children (6.7%) of the 1st group and in one child (5.0%) of the 2nd group with a gradual symptom reduction at time of hospital discharge. There were eosinophilia more than 5% in the blood cell count in two (or 6.6%) children of the 1st group and in two (10.0%) neonates of the 2nd group. The gastrointestinal disturbances in form of the severe flatulence were observed in 5 children (16.7%) of the 1st group and in 4 neonates (20.0%) of the 2nd group. Thus, the post-meal symptom intensity decreased at the second week of the formula using while its volume increased in 1.3 times. Significant violations of children's stool consistency were not observed. Prior to our investigation 8 newborns (26.8%) of the 1st group and 5 children (25.0%) of the 2nd group had regurgitation, the manifestation of which were reversed at the 2nd week of feeding in children of the 1st group.

The results of biochemical analysis and clinical urine analysis in newborns were within normal limits. The results of stool tests showed the improvement of absorption. Analysis of the intestinal microflora showed that the average number of microorganisms on the 10–12th and 20–25th days was the same as in the 2nd group children, such as bifidobacteria 7.0 Lg CFU/g and 8.0–9.0 Lg CFU/g; lactic bacteria 6.0 Lg CFU/g and 7.0 Lg CFU/g respectively.

Conclusions. The goat milk formula Kabrita® Gold 1 with well-balanced macronutrients and micronutrients composition, and lots of essential nutritional factors, can be considered as an alternative to the modern cow milk infant formulas and the nutrition of newborns with perinatal pathology.

Key words: nutrition, newborns, perinatal pathology.

Щодо можливості використання адаптованої суміші на основі козячого молока у новонароджених з перинатальною патологією

Т.М. Клименко¹, О.А. Сердцева¹, О.С. Каратай², О.П. Мельничук²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

²Харківський міський перинатальний центр, Україна

Харчування новонароджених з перинатальною патологією й досі залишається дискусійним питанням. Вчених і клініцистів цікавить його вплив на розвиток дитини. Відсутність можливості грудного вигодовування та непереносимість молочного білка сприяли накопиченню досвіду щодо застосування в харчуванні дітей раннього віку сумішей на основі козячого молока.

Мета: оцінити клінічну ефективність молочної суміші Kabrita® Gold 1 під час вигодовування новонароджених, народжених в строк, але з перинатальною патологією.

Пацієнти і методи. Проаналізовано клінічний стан 30 доношених новонароджених без функціональних розладів харчування: з внутрішньоутробною пневмонією — 21 (70,0%), синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку легкого ступеня — 7 (23,3%), гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС легкого ступеня — 5 (16,7%), вродженим везикулопустульозом — 6 (20,0%), які отримували суміш Kabrita® Gold 1. Для кожної дитини тривалість прийому суміші становила від 10 днів до 3 тижнів.

Результати. Аналіз динаміки маси тіла, наявності/відсутності функціональних гастроінтестинальних порушень, алергічних реакцій, показників копрограми та клінічного аналізу сечі, мікробіологічних показників стану кишечника і динаміка біохімічних показників крові свідчили про добру переносимість суміші, формування адекватного нутритивного статусу, забезпечення стабільного збільшення маси тіла у новонароджених з перинатальною патологією.

Висновки. Суміш Kabrita® Gold 1 на основі козячого молока містить збалансовані макро- і мікронутрієнтні елементи, збагачена есенціальними факторами харчування, що дозволяє розглядати її як альтернативу сучасним дитячим сумішам на основі коров'ячого молока і використовувати у харчуванні новонароджених з перинатальною патологією.

Ключові слова: харчування, новонароджені, перинатальна патологія.

Введение

Питание новорожденных с перинатальной патологией по-прежнему вызывает дискуссию ученых и клиницистов о влиянии недостаточного питания, дефицита отдельных микронутриентов на развитие структур мозга, психическое развитие, формирование поведенческих реакций [4,5]. Вопрос об оптимальных количествах многих ингредиентов остается до конца не решенным и требует проведения в этом направлении дополнительных научных исследований. Материнское молоко, несомненно, является оптимальной пищей для гармоничного развития ребенка. Однако в некоторых случаях грудное вскармливание невозможно в силу объективных причин. При необходимости назначения заменителей грудного молока неонатолог оказывается перед сложным решением правильной организации питания: предотвращение дефицита отдельных микронутриентов и избыточного поступления питательных веществ у новорожденных с перинатальной патологией [3,6].

Накопленный опыт применения смесей на основе козьего молока в питании детей раннего возраста показал ряд преимуществ: лучшая

усвояемость жира и железа, а также исчезновение кишечных колик, которые возникали при кормлении смесями на основе коровьего молока [1,2]. При условии переносимости молочного белка хорошо зарекомендовала себя смесь на основе козьего молока Kabrita® Gold 1 [1]. Указанная смесь является наиболее сбалансированным заменителем грудного молока, полученным на основе козьего молока, что определяется особенностями ее состава: это сывороточная формула, а в казеиновой ее фракции доминирует β -казеин (известно, что α -s1-казеин определяет уровень коагуляции белка), поэтому белок козьего молока образует мягкий, легко перевариваемый, сгусток в желудке, подобный сгустку белка грудного молока. Смесь содержит сывороточный α -лактальбумин, 1,5 г/100 мл белка и имеет малый размер жировой глобулы. В состав жирового компонента смеси включен липидный комплекс DigestX с высоким содержанием в молекуле глицерола пальмитиновой кислоты в sn-2-позиции (42%), аналогично грудному молоку. Этот комплекс способствует лучшему усвоению жира и кальция путем уменьшения экскреции жирных кислот и кальция с калом

[2]. В смесях содержатся пребиотики, галакто и фруктоолигосахариды, бифидобактерии ВВ₁₂, нуклеотиды, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (докозагексаеновая и арахидоновая), витамины, макро- и микронутриенты, благоприятно влияющие на обменные процессы в организме, развитие мозга и зрения, созревание иммунной и пищеварительной систем, становление физиологичного микробиоценоза кишечника.

Цель работы: оценить клиническую эффективность молочной смеси Kabrita® при вскармливании новорожденных, рожденных в срок с перинатальной патологией.

Материал и методы исследования

Проанализировано клиническое состояние 30 новорожденных со сроком гестации 38–41 неделя (1 группа), которые в силу различных объективных причин не получали грудное молоко, а для энтерального их питания использовали смесь Kabrita® Gold 1. Все дети находились на лечении в отделении патологии новорожденных ХГПЦ: с внутриутробной пневмонией — 21 (70,0%), синдромом задержки внутриутробного развития (преимущественно гипотрофический вариант) легкой степени — 7 (23,3%), гипоксически-ишемическим поражением ЦНС легкой степени — 5 (16,7%), врожденным везикулопустулезом — 6 (20,0%).

Длительность приема смеси для каждого ребенка составила от 10 дней до 3 недель. При клинико-лабораторной оценке переносимости смеси Kabrita® Gold 1 у новорожденных ежедневно анализировали динамику массы тела, переносимость смеси (наличие/отсутствие функциональных гастроинтестинальных нарушений, аллергических реакций), а также данные копрограммы и клинического анализа мочи, микробиологических показателей состояния кишечника и динамику биохимических показателей (уровня общего белка, альбумина, мочевины, креатинина крови). Для контроля использовали аналогичные критерии у 20 новорожденных (2 группа), при вскармливании которых применяли смесь на основе коровьего молока. При рандомизации группы исследования критериями исключения считали недоношенность, критическое и тяжелое состояние детей, наличие механической и динамической кишечной непроходимости, лактазной недостаточности, некротического энтероколита, врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наслед-

ственные болезни обмена веществ, непереносимость белков коровьего молока. Исследование было проспективным наблюдательным.

Результаты исследования и их обсуждение

Период адаптации к новой смеси Kabrita® Gold 1 у наблюдавшихся детей протекал удовлетворительно — отказа от приема не было, выдерживались промежутки между кормлениями. Среднесуточная прибавка массы тела составила $27,7 \pm 0,4$ г/сут. у детей 1-й группы и $25,4 \pm 0,3$ г/сут. у детей 2-й группы.

Небольшое снижение аппетита и кратковременное транзиторное усиление срыгиваний были отмечены в первые дни лишь у 3 (10,0%) детей. Аллергические реакции в виде легкой локализованной формы атопического дерматита (сухость кожи на щеках, себорейные корочки на волосистой части головы, раздражение кожи в паховых складках) были отмечены при первом осмотре у 2 (6,7%) детей 1-й группы и у 1 (5,0%) ребенка 2-й группы с постепенным нивелированием симптомов к выписке. В анализе периферической крови у 2 (6,6%) детей 1-й группы и у 2 (10,0%) 2-й группы отмечалась эозинофилия более 5%. Последняя, согласно современным данным, колеблется в пределах наиболее часто регистрируемых величин при искусственном вскармливании «стартовыми» адаптированными молочными смесями [4,6].

Гастроинтестинальные нарушения в виде выраженного метеоризма были зарегистрированы у 5 (16,7%) детей 1-й группы и у 4 (20,0%) 2-й группы. В динамике к концу второй недели вскармливания эта симптоматика сохранялась у 2 (6,6%) детей 1-й группы и у 2 (10,0%) 2-й группы. При этом отмечено уменьшение степени выраженности данного симптома и его купирование на второй неделе приема смеси, когда объем потребляемого продукта увеличился в среднем в 1,3 раза. Следует заметить, что до перехода к смеси на основе козьего молока дети нуждались в назначении прокинетики и препаратов, содержащих симетикон, но уже к концу первой недели указанные средства были отменены. Значимых нарушений консистенции стула у детей не отмечено; стул был регулярным — 3–4 раза в сутки. Исходно, до начала приема изучаемой смеси, у 8 (26,8%) детей 1-й группы и у 5 (25,0%) 2-й группы имелись срыгивания (1–2 балла по шкале оценки интенсивности срыгиваний), которые купировались на второй неделе приема смеси.

При оценке результатов биохимического анализа крови и клинического анализа мочи у обследованных отклонений не установлено. Результаты копрологического исследования показали улучшение процессов всасывания; уменьшение присутствия нейтральных жиров у 25 (83,3%) новорожденных 1-й группы и у 16 (80,0%) 2-й группы за счет улучшения процессов переваривания в желудке, кишечнике и функциональной активности поджелудочной железы; уменьшение содержания крахмала у 26 (86,7%) детей 1-й группы и у 17 (85,0%) 2-й группы; снижение количества жирных кислот у 23 (76,7) новорожденных 1-й группы и у 15 (75,0%) 2-й группы.

Анализ защитной микрофлоры у новорожденных при вскармливании смесью Kabrita Gold 1 показал, что среднее содержание микроорганизмов в кишечнике на 10–12 и 20–25 день достоверно не отличались от детей 2-й группы: бифидобактерии — 7,0 Lg КОЕ/g

и 8,0–9,0 Lg КОЕ/g; лактобактерии 6,0 Lg КОЕ/g и 7,0 Lg КОЕ/g соответственно.

Выводы

Таким образом, смесь Kabrita® Gold 1 на основе козьего молока, имеющую сбалансированный макро- и микронутриентный составы, обогащенную эссенциальными факторами питания, можно рассматривать как альтернативу современным детским смесям на основе коровьего молока и использовать в питании новорожденных. Результаты наблюдения свидетельствуют о том, что молочная смесь на основе козьего молока характеризуется хорошей переносимостью, формирует адекватный нутритивный статус, обеспечивая стабильную прибавку в массе тела у новорожденных с перинатальной патологией без функциональных расстройств питания, в том числе и с задержкой внутриутробного развития легкой степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Т.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. Возможности нутритивной коррекции / Т.В. Белоусова, И.В. Андрушина // Вопросы совр. педиатрии. — 2015. — №14 (1). — С.1–8.
2. К вопросу о возможности использования козьего молока и адаптированных смесей на его основе в детском питании / Боровик Т. Э. [и др.] // Вопросы совр. педиатрии. — 2013. — №12 (1). — С.8–10.
3. Frank M. Why Are Genetics Important for Nutrition? Lessons from Epigenetic Research / M. Frank, F.M. Ruemmele, H. Garnier-Lengline // Ann. Nutr. Metab. — 2012. — Vol.60 (Suppl. 3). — P.38–43.
4. Gluckman P.D. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health / P.D. Gluckman, M.A. Hanson, F.M. Low // Birth Defects Res. C Embryo Today. — 2011. — Vol.93. — P.12–18.
5. Lukas A. Importance of growth for health and development / A. Lukas, M. Makrides, E. Ziegler // Nestle Nutr. Inst. Workshop Series Pediatr. Program. — 2010. — Vol.65. — P.251.
6. Optimising enteral nutrition in growth restricted extremely preterm neonates — a difficult proposition / Shah P., Nathan E., Doherty D., Patole S. // J. Matern. Fet. Neonat. Med. — 2014. — Vol.4. — P. 1–4.

Сведения об авторах:

Клименко Татьяна Михайловна — д.мед.н., проф., зав каф. неонатологии Харьковской медицинской академии последипломного образования.

Адрес: г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел. (057) 711-35-56.

Сердцева Е.А. — к.мед.н., доц. каф. неонатологии Харьковской медицинской академии последипломного образования.

Адрес: г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел. (057) 711-35-56.

Каратай О.С. — Харьковский городской перинатальный центр. Адрес: г. Харьков, Салтовское шоссе, 264; тел. (057) 711-06-15.

Мельничук О.П. — Харьковский городской перинатальный центр. Адрес: г. Харьков, Салтовское шоссе, 264; тел. (057) 711-06-15.

Статья поступила в редакцию 6.03.2017 г.

Почему козье молоко?



Потому что козье молоко усваивается и переваривается быстрее коровьего

kabrita
Нежное питание на основе козьего молока
www.kabrita.com.ua

- Казеин козьего молока содержит меньшее количество α -1 казеина, следствием чего является образование более мягкого коагулята в желудке
- Сыворотка козьего молока усваивается быстрее и лучше сыворотки коровьего молока

GENERALLY RECOMMENDED AS SAFE
GRAS
ASSOCIATES, LLC

Молоко и сыворотка, используемые в производстве продукции тм Kabrita® – единственные источники козьего белка, включенные в список GRAS* как рекомендованные для производства смесей на основе козьего молока для детей с рождения.
*Список Безопасных Ингредиентов, FDA США, GRN №644

77%

17%

Козье молоко

Коровье молоко

Пищеварительные ферменты обеспечивают усваиваемость 77% козьего молока и только 17% коровьего молока
Almaas, et al. Int.Dairy J.(2006) 961-968

Kabrita® GOLD = преимущества козьего молока + современные ингредиенты для роста, развития и защиты малыша

Kabrita® GOLD - адаптированные смеси для здоровых детей с рождения и детей с минимальными дисфункциями ЖКТ - для комфортного пищеварения

Произведено в Голландии



Почему Kabrita®?



Эффективная комбинация пребиотиков GOS и FOS с пробиотиками Bifidobacterium BB-12®.

Bifidobacterium BB-12® с 1985 года включен в список GRAS

ПРЕБИОТИКИ
БИФИДО-БАКТЕРИИ

DHA + ARA

DHA/ ω -3 + ARA/ ω -6

Более высокое содержание природных нуклеотидов не требует обогащения смеси их искусственными аналогами

5
НУКЛЕОТИДОВ

100%
НЕ СОДЕРЖИТ
КОРОВЬЕ
МОЛОКО

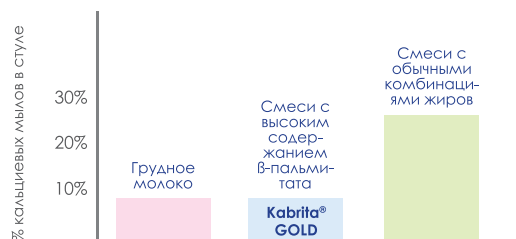
100% не содержит белков коровьего молока для лучшей усвояемости и переносимости

Каши Kabrita®

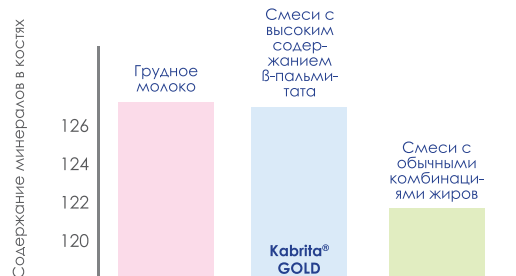
Единственные каши на адаптированной молочной смеси Kabrita® из козьего молока для щадящего злакового прикорма



DIGESTX® – улучшенный жировой профиль смесей благодаря уникальному жировому комплексу DigestX®. Высокий уровень β -пальмитата (42%) способствует перистальтике кишечника, лучшему энергообмену и усвоению кальция



Высокое содержание β -пальмитата снижает образование кальциевых мылов в стуле, снижая частоту и интенсивность запоров



Высокое содержание β -пальмитата позволяет достигать минерализацию костей аналогично ее уровню при грудном вскармливании

Kennedy et al., 1999; Lopez-Lopez et al., 2001

Грудное молоко - лучшее питание для младенца. Рекомендуется консультация с медицинским работником перед введением прикорма. Адаптированная молочная смесь Kabrita® 1 GOLD на основе козьего молока, от 0 до 6 месяцев, 400 г.; Последующая адаптированная молочная смесь Kabrita® 2 GOLD на основе козьего молока, с 6 месяцев, 800 г.; Сухой молочный напиток Kabrita® 3 GOLD на основе козьего молока, с 12 месяцев, 400г.; Kabrita® Гречневая каша на козьем молочке с яблоком и абрикосом, 180 г, 5 месяцев. Для медицинских сотрудников. Представительство тм Kabrita® в Украине. Товар зарегистрирован. Реклама.

УДК 616.988:578.823.91:616.33/.34-002-022.7-036.11-053.3/4"312"

Л.І. Чернишова¹, М.Ю. Тесленко², Н.М. Радіонова², О.І. Касьян²

Перебіг ротавірусного гастроентериту у дітей до п'яти років на сучасному етапі

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна²Київська міська дитяча клінічна лікарня №1, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):96-100; doi 10.15574/SP.2017.84.96

Ротавірусний гастроентерит є найчастішою причиною госпіталізацій з діагнозом гострої кишкової інфекції (ГКІ). Найбільше вражає дітей віком до п'яти років. З метою попередження важких форм захворювання застосовується вакцинація. В Україні вона не включена в Національний календар щеплень у зв'язку з відсутністю достовірних статистичних даних.

Мета: визначити тягар ротавірусної інфекції та дати характеристику важкості клінічних проявів у дітей віком до п'яти років.

Матеріали і методи. Дослідження проводилося за стандартним протоколом, затвердженим Всесвітньою організацією охорони здоров'я. Визначення важкості перебігу захворювання проводилося за допомогою бальної шкали оцінки важкості клінічних проявів ротавірусного гастроентериту Везікарі.

Результати. Обстежено 218 дітей, ротавірусна етіологія підтверджена у 92 (42,2%). Генотипування проведено у 34 зразках біоматеріалу. Діти до 2-річного віку склали 61,92% (57/92), що свідчить про переважання ураження дітей молодшого віку. Діти були госпіталізовані в стаціонар на 1–7 день хвороби (Median 2 [IQR:1–3]). На момент госпіталізації 72,83% (67/92) мали блювоту та 82,67% (76/92) лихоманку. У період розпалу захворювання за частотою та тривалістю проявів переважала діарея. Перебіг клінічних проявів ротавірусного гастроентериту за шкалою Везікарі у більшості дітей характеризувався як важкий (14 (2,86) балів). У 2015 р. в місті Києві циркулювали одночасно 8 генотипів, найпоширенішим з яких був генотип G4P8 — 50% (17/34). При ньому спостерігався важкий перебіг за шкалою Везікарі.

Висновки. Ротавірусна інфекція характеризується важким перебігом у дітей до п'яти років і у зв'язку з цим великою кількістю госпіталізацій. Значний тягар ротавірусної інфекції у дітей даної вікової групи обґрунтовує доцільність проведення універсальної вакцинації.

Ключові слова: ротавіруси, шкала Везікарі, генотипи, вакцинація

Clinical course of rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years in recent times

*L.I. Chernyshova¹, M.Yu. Teslenko², N.M. Radionova², O.I. Kasyan²*¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine²Kyiv Municipal Children's Clinical Hospital No. 1, Ukraine

Objective. To determine the burden of rotavirus infection and to characterize the severity of clinical manifestations in children younger than 5 years.

Materials and methods. The study was conducted by standard protocol approved by the World Health Organization. Determining the severity of the disease was performed by using point scale assessing the severity of clinical manifestations of rotavirus gastroenteritis Vesikari.

Results and discussion. The study involved 218 children, rotavirus etiology confirmed in 92 (42.2%) cases. Genotyping was conducted in 34 samples of biological material. Children younger than 2 years of age accounted for 61.92% (57/92). Children were admitted to the hospital on the 1th — 7th day of illness (Median 2 [IQR: 1–3]). At the time of admission, 72.83% (67/92) of them had vomiting and 82.67% (76/92) of children had fever. During the height of disease, the diarrhea was predominant on the frequency and duration. The clinical course of rotavirus gastroenteritis according to the Vesikari Score in most children was estimated as severe (14 points (2.86)). During 2015 in Kyiv were circulating simultaneously 8 genotypes, and the most common was Genotype G4P8 that made up to 50% (17/34). The latter caused severe clinical course according to the Vesikari Score.

Conclusions. Rotavirus infection characterized by severe clinical course in children younger than 5 years, and therefore, a large number of hospitalized patients. The significant burden of rotavirus infection in children of this age group proves the feasibility of universal vaccination.

Key words: rotavirus, Vesikari scale, genotypes, vaccination.

Течение ротавирусного гастроэнтерита у детей до пяти лет на современном этапе

*Л.І.Чернишова¹, М.Ю. Тесленко², Н.М. Радіонова², О.І. Касьян²*¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина²Киевская городская детская клиническая больница №1, Украина

Ротавирусный гастроэнтерит является наиболее частой причиной госпитализации с диагнозом острой кишечной инфекции (ОКИ). Больше всего поражает детей в возрасте до пяти лет. С целью предупреждения тяжелых форм заболевания применяется вакцинация. В Украине она не включена в Национальный календар прививок в связи с отсутствием достоверных статистических данных.

Цель: определить бремя ротавирусной инфекции и дать характеристику тяжести клинических проявлений у детей до пяти лет.

Материалы и методы. Исследование проводилось по стандартному протоколу, утвержденному Всемирной организацией здравоохранения. Определение тяжести заболевания проводилось с помощью балльной шкалы оценки тяжести клинических проявлений ротавирусного гастроэнтерита Везикари.

Результаты. Обследовано 218 детей, ротавирусная этиология подтверждена у 92 (42,2%). Генотипирование проведено в 34 образцах биоматериала. Дети до 2-летнего возраста составили 61,92% (57/92), что свидетельствует о преимущественном поражении детей младшего возраста. Дети поступали в стационар на 1–7 день болезни (Median 2 [IQR 1–3]). На момент поступления 72,83% (67/92) имели рвоту и 82,67% (76/92) лихорадку. В период разгара заболевания по частоте и длительности проявлений преобладала диарея. Клиническое течение ротавирусного гастроэнтерита по шкале Везикари у большинства детей характеризовалось как тяжелое (14 (2,86) баллов). В 2015 г. в городе Киеве циркулировали одновременно 8 генотипов, самым распространенным из которых был генотип G4P8 — 50% (17/34). При нем наблюдалось тяжелое течение по шкале Везикари.

Выводы. Ротавирусная инфекция характеризуется тяжелым течением у детей до пяти лет и, в связи с этим, большим количеством госпитализаций. Значительное бремя ротавирусной инфекции у детей данной возрастной группы обосновывает целесообразность проведения универсальной вакцинации.

Ключевые слова: ротавирусы, шкала Везикари, генотипы, вакцинация.

Вступ

Однією з найважливіших проблем педіатричної практики, що не втрачає своєї актуальності і на даний час, є гострі кишкові інфекції (ГКІ). За даними ВООЗ, захворюваність дітей дошкільного віку в країнах, що розвиваються, досягає понад 1 млрд епізодів на рік. Щодня на планеті реєструють близько 11 млн нових випадків ГКІ. Протягом останнього часу зросла доля вірусних збудників захворювання, лідером серед яких є ротавірус.

Експерти ВООЗ свідчать, що майже кожна дитина до п'яти років переносить ротавірусну інфекцію (РВІ). Найвищий тягар ротавірусних гастроентеритів лягає на дітей 3–24 місяців. Щорічно в світі реєструється до 25 млн випадків ротавірусної діареї, з них 3% закінчуються летально.

В Україні щорічно реєструється понад 50 тисяч захворювань на ГКІ у дітей. Хоча захворюваність суттєво не змінюється, останніми роками поступово зменшується смертність від ГКІ. Так, у 2003 р. лише у віці до одного року померло від ГКІ 40 дітей, у 2013 р. — 15 дітей різного віку. Змінилася етіологічна структура ГКІ. За даними офіційної статистики МОЗ України, у 2005 р. біля 20% ГКІ були спричинені шигелами та сальмонелами і менше 4% — ротавірусами. У глобальному масштабі вже в ці роки в етіології гострих гастроентеритів/ГКІ переважали віруси, серед яких лідером були ротавіруси [9,10]. Як у розвинених країнах, так і в тих, що розвиваються, доля РВІ серед причин гострого гастроентериту/діареї становила не менше 40% [15,17].

Чіткий тягар РВІ для охорони здоров'я в Україні не визначено. У нашій країні за підтримки ВООЗ з 2006 р. проводиться активне спостереження за РВІ. Ці дані необхідні для вирішення питання про запровадження універсальної вакцинації дітям проти ротавірусу в Україні. Щеплення проти ротавірусу проводяться з 2006 р. і входять в Національні календарі багатьох країн Америки та Європи.

Мета: визначити тягар РВІ та дати характеристику важкості клінічних проявів РВІ у дітей віком до п'яти років.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводилися на базі інфекційного стаціонару Київської клінічної лікарні №1, куди госпіталізується майже половина дітей міста Києва з діареєю.

Критерії включення: вік до п'яти років, діарея більше трьох разів на добу та/або один

епізод блювання за 24-годинний період, тривалість хвороби не більше семи днів до госпіталізації.

Критерії виключення: вік старше п'яти років, наявність проявів гемоколіту на момент надходження. Зразок випорожнень набирався не пізніше 48 годин перебування у стаціонарі. Зразки випорожнень для обстеження на ротавірус бралися у всіх госпіталізованих дітей, які підлягали критеріям включення. Обстеження проводилося за протоколом та підтримки ВООЗ.

Зразки випорожнень доставлялися до вірусологічної лабораторії СЕС. Визначався антиген ротавірусу методом імуноферментного аналізу (ProSpecT™ Rotavirus Kit, Oxoid Ltd., Велика Британія). Генотипування позитивних зразків проводили за допомогою напівгніздової мультиплексної ОТ-ПЛР (RT-PCR) у референс-лабораторії ВООЗ (Республіка Білорусь, Мінськ). В окремих випадках, коли штам не типувався за ОТ-ПЛР, проводили секвенування генів VP4 (P) та VP7 (G) [14].

З метою визначення важкості перебігу захворювання застосовувалась бальна шкала оцінки важкості клінічних проявів ротавірусного гастроентериту Везікарі [20]. Оцінюваними параметрами шкали є періодичність і тривалість діареї та блювання, ступінь лихоманки та дегідратації, необхідність стаціонарного лікування. Кожному параметру задаються бали від 1 до 3. Легкому перебігу відповідає кількість балів <7, середньоважкому — 7–10 балів, важкому — 11 балів. Максимальна кількість балів — 20.

Статистичне опрацювання результатів проведено за допомогою програми Statistica 10.0. Перед проведенням розрахунків перевірено розподіл даних. Враховуючи, що не всі дані відповідали критеріям нормального розподілу, для статистичної обробки окрім параметричних використовувались і непараметричні критерії: медіана (Median) та інтерквартильний інтервал ([IQR: 25;75]).

Результати дослідження та їх обговорення

У 2015 р. було обстежено 218 дітей, які підлягали критеріям включення. Ротавірусна етіологія була підтверджена у майже половини дітей (42,2%). Серед 92 позитивних зразків випорожнень генотипування було проведено у 34.

За результатами дослідження діти до 2-річного віку склали 61,92% (57/92), що свідчить про переважання ураження дітей молодшого

віку. Водночас, за даним проведеного в Африці дослідження, частка цієї вікової групи становить 91%. Автори дослідження, проведеного в Африці, Азії та Індії, наголошують, що ця цифра є аналогічною для всіх країн, які розвиваються [6–8].

Частка дітей до 6-місячного віку склала 14,13%(13/92). Ймовірно, що діти цього віку менш схильні до захворювання через переважання грудного вигодовування. На користь цього свідчить дослідження в Гані, де ротавірусний гастроентерит вражав переважно дітей від 0 до 5 місяців. У цій країні, за даними останнього демографічного і медичного обстеження, тільки 49,9% дітей віком 4–5 місяців та менш ніж 70% з них віком до 3 місяців мали грудне вигодовування. У дослідженні зроблено висновок, що грудне вигодовування зменшувало важкість гастроінтестинальних інфекцій у немовлят перших місяців життя [12].

У нашому дослідженні у дітей з підтвердженою РВІ блювота передувала діареї у 66,30% (61/92) випадках. У 71,73% (66/92) захворювання розпочиналось з лихоманки. Зі слів батьків, лихоманка та блювота виникали майже одночасно. У 5,43% (5/92) за лихоманкою з'являлася діарея. Та лише у 28,27%(26/92) захворювання починалось виключно з діареї.

Діти госпіталізовані в стаціонар на 1–7 день хвороби (Median 2 [IQR:1–3]). На момент госпіталізації 72,83% (67/92) мали блювоту та 82,67% (76/92) лихоманку.

У період розпаду захворювання за частотою та тривалістю проявів переважала діарея (табл. 1). Максимальна тривалість діареї становила 19 днів, максимальна кількість епізодів за добу дорівнювала 50 разів (така частота відмічалась у однієї дитини з досліджуваної популяції). Частота блювоти значно перевищувала її тривалість у днях. Максимальна кількість епізодів блювоти за добу становила 35 разів, максимальна тривалість була 9 днів. Лихоманка в період розпаду захворювання мала фебрильні значення (Median 38,2° [IQR: 37,20–38,85]) та тривала від 1 до 8 діб (Median 4 [IQR: 3–5]), при цьому максимальні значення підйому тем-

ператури у групі спостереження становили 40°C.

У літературі характер випорожнень при РВІ описаний як водянистий [2,13]. У нашому дослідженні у розпал хвороби водянисті випорожнення спостерігалися у третини хворих (33,7% (31/92)), натомість переважала кашкоподібна консистенція випорожнень (66,3% (61/92)). У 13,04%(12/92) обстежених були домішки слизу у випорожненнях. У процесі розвитку захворювання у 2,17% (2/92) випадків з'являлись домішки крові.

Здуттям живота супроводжувалося 44,57% (41/92) ротавірусних гастроентеритів.

Половину дітей (46/92) турбували больові відчуття у животі, які оцінювались за поведінкою дитини під час пальпації живота та скаргам матері. У 5,43% (5/92) біль був настільки виразним, що потребував консультації хірурга для виключення гострої хірургічної патології. Проте жодна обстежувана дитина не підлягала оперативному втручання.

У всіх дітей відмічалось зниження апетиту, зниження рухової активності у вигляді загальної млявості спостерігалось у 66,3% (61/92) дітей.

У деяких хворих з ротавірусним гастроентеритом були катаральні явища. Нежить та кашель спостерігалися у 8,7% (8/92) дітей, проте вони не мали патології нижніх дихальних шляхів. Гіперемія ротоглотки відмічалась у приблизно половини обстежуваних (48,91%(45/92)). Враховуючи значну різницю між катаральними проявами та ізольованою гіперемією слизових ротоглотки, ймовірно є зв'язок гіперемії з частою блювотою.

У загальному аналізі крові лейкоцитозу не спостерігалось; у 18,48% (17/92) хворих відмічався зсув лейкоцитарної формули вліво.

Аналізуючи прояви захворювання за бальною шкалою важкості РВІ Везикарі (табл. 2) слід зазначити, що такі прояви, як тривалість, частота діареї та частота блювоти, набрали найбільшу кількість балів і, відповідно, вони характеризувались як важкі. Тривалість блювоти була ближчою до легкої, ймовірно через те, що при госпіталізації усім дітям із цим симптомом парентерально вводились протиблювотні засоби, що покращувало проведення регідратації та сприяло швидшому відновленню втрачених рідини та електролітів. Ймовірно, завдяки активному проведенню оральної регідратації дві третини госпіталізованих дітей не мали ознак дегідратації III ступеня.

Таблиця 1

Тривалість та частота проявів ротавірусного гастроентериту у дітей у період розпаду захворювання

Клінічна ознака (n=92)	Середня тривалість у днях Median [IQR: 25–75]	Середня кількість епізодів за добу Median [IQR: 25–75]
Діарея	7 [6–10]	7 [4,5–10]
Блювота	1 [1–2]	4 [3–6]

Таблиця 2

Характеристика симптомів за бальною шкалою Везикарі

Симптом	Бали за Везикарі (кількість дітей)					
	1		2		3	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.
<i>Діарея</i>						
Максимальна частота випорожнень на добу	8,69	8	35,87	33	55,43	51
Тривалість діареї (дні)	13,04	12	13,04	12	73,91	68
<i>Блювота</i>						
Максимальна кількість епізодів блювоти за день	2,17	2	42,39	39	42,39	39
Тривалість блювоти (дні)	54,35	50	19,57	18	13,04	12
Температура	35,20	32	19,78	18	23,08	21
Дегідратація	не виділяють	—	69,33	64	30,77	28
Лікування	регідрація	—	госпіталізація 100%	92	не виділяють	—

Майже третина дітей мала температуру до 38,4°C та майже четверта частина обстежуваних мала лихоманку, що дорівнювала 39°C і вище.

Перебіг клінічних проявів ротавірусного гастроентериту у більшості дітей характеризувався як важкий (за шкалою Везикарі 14,3 (2,86)). Легкий перебіг спостерігався лише у одного хворого, середньоважкий мали дев'ятеро дітей. Серед хворих із важким перебігом захворювання максимальна кількість балів (20) спостерігалась у 5 (6,17%) дітей із 92. Розподіл дітей за ступенем важкості клінічних проявів ротавірусного гастроентериту показано у табл. 3.

У 2015 р. у м. Києві циркулювали одночасно вісім генотипів ротавірусів, найпоширенішим з яких був генотип G4P8, частка якого становила 50% (17/34). Дослідження, проведені в країнах Азії та Африки, також демонструють одночасну циркуляцію кількох типів ротавірусів. За отриманими в цих країнах даними, тип ротавірусу зазвичай не пов'язаний із важкістю захворювання [16,18]. Натомість генотип G1P8, що, за даними ВООЗ, з 2009 р. превалює світі і викликає понад 70% РВІ у Північній Америці і Європі, але тільки 23% в Африці [4], у Києві був на другому місці та складав 20,59% (7/34). За результатами дослідження, проведеного в м. Одеса, при цьому генотипі спостерігався найдовший період діареї [3].

За даними Linhares і співавт., людські штами G9, переважно генотип G9P [12], розповсюджені

ні на всіх населених континентах і становлять 30% від усіх штамів [19]. У нашому дослідженні він був виявлений у 8,82%(3/34) зразків випорожнень дітей. Значно меншу частку склали генотипи G3P8 — 5,88%(2/34) та G2P8 — 2,94%(1/34). Зустрічались також штами, в яких неможливо було типувати генотип G або P: G2NT — 5,88%(2/34), NT P8 — 2,94%(1/34), а також ні G, ні P, — NT NT — 2,94% (1/34).

Перебіг ротавірусного гастроентериту загалом характеризувався як важкий. За генотипу G4P8 спостерігалась найбільша кількість балів за шкалою Везикарі, що дозволяє характеризувати перебіг захворювання при цьому генотипі як важкий. За генотипу G1P8 та G2NT спостерігалися середньоважкі форми та у одного хворого з генотипом G1P8 захворювання мало легку форму перебігу. Таким чином, можна стверджувати, що за генотипу ротавірусу G4P8 спостерігається найважчий перебіг гастроентериту.

Асоціацію ротавірусних штамів з важкістю гастроентеритів також було встановлено у дітей в Індії, дуже важка діарея спостерігалась за генотипу G6P9 [5]. Цей генотип було виявлено в Україні у 2014 р. та в 2015 р. — в Одесі (1%) [1]. В Індонезії встановлено достовірний зв'язок між важкістю діареї та генотипом G2P4 [11], який також циркулює в Україні [6].

Висновки

Таким чином, дослідження показало, що РВІ у дітей до п'яти років є значним тягарем для охорони здоров'я. Вона характеризується важким перебігом у даної вікової групи і у зв'язку з цим великою кількістю госпіталізацій.

Значний тягар РВІ у дітей до п'яти років обґрунтовує доцільність проведення обов'язкової вакцинації.

Таблиця 3

Ступінь важкості ротавірусного гастроентериту за бальною шкалою Везикарі

Ступінь важкості за бальною оцінкою	Легкий (<7 балів)	Середній (7–10 балів)	Важкий (≥11 балів)
Кількість дітей	1,08% (1/92)	9,78% (9/92)	89,13% (82/92)

На підставі визначення основних генотипів РВІ можна прогнозувати, що моновакцина, яка зареєстрована в Україні, за рахунок

перехресного імунітету захистить від найбільш поширених і важких за перебігом генотипів ротавірусу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лонгitudинальне спостереження за ротавірусною інфекцією у дітей віком до 5 років, яких госпіталізували в 2 центри України в 2006—2015 роках / Чернишова Л.І., Тесленко М.Ю., Радіонова Н.М. [та ін.] // Здоров'я дитини. — 2016. — №7(75). — С.117—123.
2. Михайлова Е.В. Ротавирусная инфекция у детей: учебное пособие / Е.В. Михайлова. — Саратов, 2006. — 80 с.
3. Моделирование степени тяжести и вариантов течения ротавирусной диареи у детей / Харченко Ю.П., Юрченко И.В., Еременко С.А. [и др.] // Актуальна інфектологія. — 2014. — №2(3). — С.24—26.
4. Ротавірусні вакцини. Документ з позиції ВОЗ — січень 2013 року: щотижневий епідеміологічний бюлетень, 2013, №5, С.49—64 [Електронний документ]. — URL: <http://www.who.int/wer>
5. Association of rotavirus strains and severity of Gastroenteritis in Indian children / Saluja T., Dhingra M.S., Sharma S.D. [et al.] // Hum. Vaccin. Immunother. — 2016. — Sep. — 29. doi: 10.1080/21645515.2016.1238994.
6. Burgen of epidemiology of rotavirus diarrhea in selected African countries: preliminary result from the African Rotavirus Surveillance / Mwenda J.M., Ntoto K.M., Abebe A. [et al.] // J. Infect. Dis. — 2010. — Vol. 202 (suppl). — P. 5—11.
7. Burgen of rotavirus gastroenteritis and distribution of rotavirus strains in Asia: a systematic review / Kawai K., O'Brien M.A., Goveia M.G. [et al.] // Vaccine. — 2012. — Vol. 30. — P. 1244—1254.
8. Delhi Rotavirus Study Group. Incidence of severe rotavirus diarrhea in New Delhi, India, and G and P types of the infection rotavirus strains / Bahl R., Ray P., Subodh S. [et al.] // J. Infect. Dis. — 2005. — №192 (Suppl. 1). — P.114—119.
9. Etiological role of viruses in outbreaks of acute gastroenteritis in The Netherlands from 1994 through 2005 / Svraka S., Duizer E., Vennema H. [et al.] // Journal of clinical microbiology. — 2007. — № 45(5). — P. 1389—1394. doi:10.1128/JCM.02305—06.
10. Etiology of viral gastroenteritis in children <5 years of age in the United States, 2008—2009 / Chhabra P., Payne D.C., Szilagyi P.G. [et al.] // The Journal of infectious diseases. — 2013. — № 208(5). — P. 790—800.
11. Genotyping and clinical factors in pediatric diarrhea caused by rotaviruses: one-year surveillance in Surabaya, Indonesia / Subijanto Marto Sudarmo, Katsumi Shigemura, Alpha Fardah Athiyah, Kayo Osawa // Gut Pathogens. — 2015. — Vol. 7:3 DOI 10.1186/s13099—015—0048—2
12. Ghana Demographic and Health Survey 2008 // Ghana Statistical Services. Ghana Health Service and ICF Macro. — Accra, Ghana.
13. Hospital-Based Surveillance of Rotavirus and other Viral Agents of Diarrhea in Children and Adults in Russia, 2005—2007 / A.T. Podkollzin, E.B. Fenske, N.Yu. Abramychyeva [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. — 2009. — Vol. 200. — P. 228—33.
14. Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction / Gentsch J.R., Glass R.I., Woods P. [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1992. — №30. — P. 1365—73.
15. Kapikian A.Z. Rotaviruses / A.Z. Kapikian, R.M. Chanock // Fields Virology. — 3rd ed Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996. — 1659 p.
16. Manual of rotavirus detection and characterization methods / World Health Organization // Geneva, — 2009. — URL: http://www.who.int/nviro/rotavirus/WHO_IVB_08.17_eng.pdf, accessed January 2013.
17. Rotavirus / Parashar U.D., Bresee J.S., Gentsch J.R., Glass R.I. // Emerg. Infect. Dis. — 1998. — № 4(4). — P. 561—570.
18. Rotavirus non-structural proteins: structure and function / Liya Hu, Sue E. Crawford, Joseph M. Hyser [et al.] // Current Opinion in Virology. — 2012. — Vol.2. — P.380—388.
19. Rotavirus serotype G9 is associated with more-severe disease in Latin America / Linhares A.C., Verstraeten T., Wolleswinkel-van der Bosch J. [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 43. — P. 312—4.
20. Ruuska T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes [Electronic resource] / T. Ruuska, T. Vesikari // Scand. J. Infect. Dis. — 1990. — № 22. — P. 259—267. — URL : <http://dx.doi.org/10.3109/00365549009027046>.

Сведения об авторах:

Чернишова Людмила Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Киевский городской детский центр клинической иммунологии, Киевская городская детская клиническая больница №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98.
Тесленко М.Ю. — Киевская городская детская клиническая больница №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.
Радіонова Н.М. — Киевская городская детская клиническая больница №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.
Касьян О.И. — Киевская городская детская клиническая больница №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Статья поступила в редакцию 19.02.2017 г.

УДК 616.33-002-036.12-053.2:576.8.06-08:615.37

О.М. Шевцова, В.Д. Лукашук, Алі Самех Алі, Н.О. Палагнюк
Оптимізація послідовної антигелікобактерної терапії
на основі препарату вісмуту з включенням
ад'ювантної складової у дітей з хронічним гастритом

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):101-106; doi 10.15574/SP.2017.84.101

Мета: оцінити ефективність послідовної антигелікобактерної терапії (ПАГБТ) на основі препарату вісмуту субцитрату у дітей із хронічним гастритом (ХГ), асоційованим з *H. pylori* CagA.

Пацієнти і методи. Обстежено 83 хворих (I група) з ХГ віком 6–17 років, які отримували модифіковану схему ПАГБТ на основі препарату вісмуту. Діти групи порівняння (II група, n=64) отримували 7-денну потрійну терапію на основі препарату вісмуту (n=31) і стандартну 7-денну потрійну терапію на основі лансопрозолу (n=33). Для діагностики ХГ використовували загальноприйнятий алгоритм, включаючи тести для детекції *H. pylori*-інфікування, у тому числі визначення антитіл до CagA IgG для оцінки *H. pylori* CagA-статусу. У сироватці крові всіх дітей I групи визначали 25-гідроксикохолекальциферол: у 25 дітей виявлено нормальне забезпечення вітаміном D, у 58 — знижене забезпечення або дефіцит вітаміну D.

Проведено порівняльну оцінку ефективності схем АГБТ на основі препарату вісмуту — послідовної 10-денної (n = 83) і трикомпонентної 7-денної (n = 31) зі стандартною 7-денною трикомпонентною терапією у дітей з хронічним гастритом. Схема послідовної АГБТ: в перші 5 днів — подвійний комплекс (препарат вісмуту субцитрату + амоксицилін), а в наступні 5 днів — потрійний комплекс (препарат вісмуту субцитрату + амоксицилін + кларитроміцин). Потрійна 7-денна схема АГБТ на основі препарату вісмуту: препарат вісмуту субцитрату + амоксицилін + кларитроміцин. Через 6–8 тижнів після завершення АГБТ оцінювали ефективність ерадикації *H. pylori* з використанням тесту визначення антигену *H. pylori* у випорожненнях.

Результати. Показник успішної ерадикації *H. pylori* послідовної 10-денної і 7-денної потрійної терапії на основі препарату вісмуту склав 68,7% і 83,9% відповідно, а 7-денної стандартної потрійної терапії — 75,8%. Серед дітей з неуспішною ерадикацією *H. pylori* переважали хворі з початково високим ступенем обсіменіння *H. pylori* слизової оболонки шлунка, недостатнім забезпеченням чи дефіцитом вітаміну D, тривалістю інфікування *H. pylori* 3–5 та більше років.

У I групі показник успішної ерадикації склав 84% при нормальному забезпеченні вітаміном D і 62,1% при зниженому забезпеченні або дефіциті вітаміну D. Цей показник у дітей з дефіцитом вітаміну D склав: в групі, що отримувала препарат вітаміну D (n=30) як ад'ювантну складову до ПАГБТ — 70%, у дітей без корекції вітаміном D (n=28) — 53,5%.

Висновки. Застосування 10-денної послідовної і трикомпонентної 7-денної АГБТ на основі препарату вісмуту забезпечує високий показник ерадикації *H. pylori* у дітей з ХГ. Антигелікобактерну терапію ХГ слід проводити диференційовано — з урахуванням *H. pylori* CagA-статусу дитини та забезпечення її вітаміном D. Дітям зі зниженим забезпеченням або дефіцитом вітаміну D доцільно включати в якості ад'ювантної складової препарат вітаміну D до 10-денної ПАГБТ на основі препарату вісмуту, що підвищує ефективність ерадикації *H. pylori*.

Визначення *H. pylori* CagA-статусу дитини та недостатнє забезпечення/дефіцит вітаміну D доцільно використовувати як додаткові критерії відбору хворих для проведення АГБТ.

Ключові слова: хронічний гастрит, *Helicobacter pylori*, послідовна антигелікобактерна терапія, вісмуту субцитрат, дефіцит вітамін D, діти.

Optimizing of Sequential *H. pylori* Eradication Bismuth-Based Combined with an Adjuvant Therapy in Children with Chronic Gastritis

Shevtsova O.M., Lukashuk V.D., Ali Sameh Ali, Palahniuk N.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Objective. To evaluate the efficacy of bismuth-based sequential anti-*H. pylori* therapy in children with *H. pylori* CagA-associated chronic gastritis.

Materials and methods. We examined eighty-three patients with chronic gastritis (the main group) aged from six to 17 years who received modified bismuth-based sequential anti-*H. pylori* therapy. The comparison group (n=64) was administered the 7-day bismuth-based triple therapy (n=31) and standard 7-day lansoprazole-based triple therapy (n=33). For the diagnosis of chronic gastritis, routine diagnostic procedures were performed, including tests for the detection of IgG anti-CagA antibodies in serum to define *H. pylori* CagA status. The serum 25-hydroxycholecalciferol (vitamin D) value was measured in all patients of the main group before the treatment: 25 children had normal vitamin D levels, and 58 ones had low vitamin D levels or its deficiency.

The efficacy of the bismuth-based anti-*H. pylori* regimens, namely the 10-day sequential (n=83) and 7-day triple (n=31), was compared with the standard 7-day triple therapy in children with chronic gastritis. The 10-day eradication regimen comprised bismuth subcitrate + amoxicillin for the first 5 days, and bismuth subcitrate + amoxicillin + clarithromycin for the next 5 days. The 7-day triple eradication regimen included bismuth subcitrate + amoxicillin + clarithromycin. In six to eight weeks after the completion of therapy, the efficacy of *H. pylori* eradication was assessed using the stool antigen test.

Results. The eradication rates using the bismuth-based 10-day sequential and 7-day triple therapies were 68.7% and 83.9% respectively, and the rate of standard 7-day triple therapy made up 75.8%. Most of the patients who did not respond to the treatment were children with the vitamin D deficiency, the initially high degree of gastric mucosa colonization, and the 3-5 year duration of *H. pylori* infection contamination. In the main group, the rate of successful eradication in children with normal vitamin D levels was 84%, and 62.1% in children with low vitamin D levels or vitamin D deficiency. In the group of vitamin D deficiency (n=30) with administered vitamin D as an adjuvant to bismuth-based sequential anti-*H. pylori* therapy, the eradication rate was 70%, in group without administered an adjuvant (n=28) the eradication rate made up 53.5%.

Conclusions. Both bismuth-based 10-day sequential and 7-day triple anti-*H. pylori* therapies in children with *H. pylori* CagA-associated chronic gastritis provided a high rate of *H. pylori* eradication. Anti-*H. pylori* therapy should be carried out taking into account the patient's *H. pylori* CagA status and vitamin D level. In children with vitamin D deficiency, vitamin D as an adjuvant should be used along with the 10-day bismuth-based sequential anti-*H. pylori* therapy. The above-mentioned combination can increase the rate of successful *H. pylori* eradication. It is recommended to use the patient's CagA-status and vitamin D level as the additional criteria for the anti-*H. pylori* therapy selection.

Key words: chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, sequential anti-*H. pylori* therapy, bismuth subcitrate, vitamin D deficiency, children.

Оптимизация последовательной антихеликобактерной терапии на основе препарата висмута с включением адьювантной составляющей у детей с хроническим гастритом

Е.Н. Шевцова, В.Д. Лукашук, Али Самех Али, Н.А. Палагнюк

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

Цель: оценить эффективность последовательной антихеликобактерной терапии (ПАХБТ) на основе препарата висмута субцитрата у детей с хроническим гастритом (ХГ), ассоциированным с *H. pylori* CagA.

Материалы и методы. Обследовано 83 больных (I группа) с ХГ в возрасте 6–17 лет, которые получали модифицированную схему ПАХБТ на основе препарата висмута. Дети группы сравнения (II группа, n=64) получали 7-дневную тройную терапию на основе препарата висмута (n=31) и стандартную 7-дневную тройную терапию на основе лансопризола (n=33). Для диагностики ХГ использовали общепринятый алгоритм, включая тесты для детекции *H. pylori*-инфицирования, в том числе определение антител к CagA IgG для оценки *H. pylori* CagA-статуса. У всех детей I группы в сыворотке крови определяли 25-гидроксиколекальциферол: у 25 детей выявлено нормальное обеспечение витамином D, у 58 — сниженное обеспечение или дефицит витамина D.

Проведена сравнительная оценка эффективности схем антихеликобактерной терапии (АХБТ) на основе препарата висмута — последовательной 10-дневной (n=83) и трёхкомпонентной 7-дневной (n=31) со стандартной 7-дневной трёхкомпонентной терапией у детей с хроническим гастритом. Схема последовательной АХБТ: в первые 5 дней — двойной комплекс (препарат висмута субцитрата + амоксициллин), а в последующие 5 дней — тройной комплекс (препарат висмута субцитрата + амоксициллин + кларитромицин). Тройная 7-дневная схема АХБТ на основе препарата висмута: препарат висмута субцитрата + амоксициллин + кларитромицин. Через 6–8 недель после завершения АХБТ оценивали эффективность эрадикации *H. pylori* с использованием теста определения антигена *H. pylori* в кале.

Результаты. Показатель успешной эрадикации *H. pylori* последовательной 10-дневной и 7-дневной тройной терапии на основе препарата висмута составил 68,7% и 83,9% соответственно, а 7-дневной стандартной тройной терапии — 75,8%. Среди детей с неуспешной эрадикацией *H. pylori* преобладали больные с исходно высокой степенью обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка, недостаточным обеспечением витамином D или его дефицитом, длительностью инфицирования *H. pylori* 3–5 лет и более.

В I группе показатель успешной эрадикации составил 84% при нормальном обеспечении витамином D и 62,1% при сниженном обеспечении или дефиците витамина D. Этот показатель у детей с дефицитом витамина D составил: у получавших препарат витамина D (n=30) как адьювантную составную к ПАХБТ — 70%, у детей без коррекции витамином D (n=28) — 53,5%.

Выводы. Применение 10-дневной последовательной и трёхкомпонентной 7-дневной АХБТ на основе препарата висмута обеспечивают высокий показатель эрадикации *H. pylori* у детей с ХГ. Антихеликобактерную терапию ХГ следует проводить дифференцированно — с учетом *H. pylori* CagA-статуса ребенка и обеспечения его витамином D. Детям со сниженным обеспечением или дефицитом витамина D целесообразно включать в качестве адьювантной составляющей препарат витамина D к 10-дневной последовательной АХБТ на основе препарата висмута, что повышает эффективность эрадикации *H. pylori*.

Определение *H. pylori* CagA-статуса ребенка и недостаточное обеспечение/дефицит витамина D целесообразно использовать как дополнительные критерии отбора больных для проведения АХБТ.

Ключевые слова: хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, последовательная антихеликобактерная терапия, висмута субцитрат, дефицит витамина D, дети.

Вступ

За останні десятиріччя накопичено значний досвід діагностики та лікування гастродуоденальної патології, асоційованої з інфекцією *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), впроваджуються в педіатричну практику рекомендації п'яти Маастрихтських консенсусів (1996, 2000, 2005, 2010, 2015 рр.) [3,6]. У матеріалах останнього, Кіотського, консенсусу (2015 р.) дано відповіді на чотири основні питання: 1) класифікація хронічного гастриту та дуоденіту; 2) клінічна диференціація диспепсії, зумовленої інфекцією *H. pylori*, від функціональної диспепсії; 3) діагностична оцінка гастриту; 4) коли, кому і як проводити лікування гастриту, асоційованого з *H. pylori* [17].

У дітей хронічний гастрит (ХГ) є поширеною патологією і становить 50–75% у структурі гастроентерологічних захворювань (2001 р.), з переважанням ХГ, асоційованого з *H. pylori* [7].

Антихеликобактерна терапія (АХБТ) використовується у міжнародних рекомендаціях лікування хронічної гастродуоденальної патології, асоційованої з *H. pylori*, як у дітей [8], так і у

дорослих [2,3]. Зниження показника ефективної ерадикації стандартної трикомпонентної терапії призвело до розвитку альтернативних методів лікування: у клінічних настановах ESPGHAN і NASPGHAN рекомендується використовувати трикомпонентну терапію на основі препарату висмута, а також застосовувати послідовну АХБТ (ПАГБТ): у перші 5 днів двокомпонентна складова (ІПП+амоксицилін), у наступні 5 днів трикомпонентна складова (ІПП+амоксицилін+кларитромицин); тривалість курсу терапії — 10 днів. Вважається, що амоксицилін зменшує бактеріальне навантаження і запобігає розвитку резистентності до кларитроміцину [26]. Ефективність послідовної терапії у дітей, інфікованих *H. pylori*, досягає 97,3% [8]. У проведених останніми роками дослідженнях була показана більш висока ефективність використання нової 10-денної схеми послідовної терапії у дорослих з показником майже 95% успішної ерадикації *H. pylori*. R. Francavilla і співавт. (2005) [15] провели у 38 дітей порівняльне вивчення 10-денної послідовної схеми зі стандартною трикомпо-

нентною схемою. ПАГБТ включала: у перші 5 днів — омепразол 1 мг/кг/день + амоксицилін 50 мг/кг/день, в наступні 5 днів — омепразол 1 мг/кг/день + кларитроміцин 15 мг/кг/день + тинідазол 20 мг/кг/день.

За останнє десятиріччя ПАГБТ є основною інновацією у лікуванні ХГ та дуоденальної виразки, асоційованих з *H. pylori*. Використовували різні схеми ПАГБТ [21,29]. Розробники методики ПАГБТ включали амоксицилін як стартовий антибіотик, що забезпечує ерадикацію *H. pylori* у більшості хворих, зменшує кількість бактерій у шлунку і не збільшує резистентність *H. pylori*. Хоча схеми АГБТ на основі амоксициліну можуть запобігти вторинній резистентності до кларитроміцину [25], зазначене ще не доведено для препарату вісмуту. Також використовують схеми ПАГБТ на основі препарату вісмуту субцитрату: перші 5 днів — подвійна терапія (препарат вісмуту субцитрату + амоксицилін), а в наступні 5 днів — потрійна терапія (препарат вісмуту субцитрату + амоксицилін + кларитроміцин) [11].

Солі вісмуту підвищують як синтез простагландинів, так і секрецію бікарбонатів у слизовій оболонці шлунка (СОШ). Субцитрат вісмуту покращує кровопостачання шлунка і дванадцятипалої кишки, гальмує продукцію прозапальних цитокінів та активує механізми гастропротекції. Крім того, вісмут синергічно з антибіотиками діє на *H. pylori*, зменшуючи адгезію *H. pylori* з епітеліальними клітинами СОШ [9]. Завдяки зазначеним ефектам вісмут є одним із компонентів у схемах трикомпонентної [13,14] і ПАГБТ.

На основі результатів педіатричного Європейського реєстру терапії *H. pylori* (PERTH) рекомендовано в якості першої лінії терапії використовувати трикомпонентні та послідовні схеми на основі препарату вісмуту як більш ефективні порівняно зі схемами на основі ІПП [29]. Експерти NASPGHAN при проведенні ерадикації *H. pylori* у дітей в якості схеми першої лінії рекомендують препарати вісмуту (де-нол 8 мг/кг/доба) + амоксицилін (50 мг/кг/доба) + кларитроміцин (20 мг/кг/доба) [8].

Мета дослідження — оцінка ефективності ПАГБТ на основі препарату вісмуту субцитрату у дітей з хронічним гастритом, асоційованим з *H. pylori* CagA.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 83 дитини з ХГ, асоційованим з *H. pylori*, віком 6–17 років (I група); середній

вік — 11 років 10 місяців. Серед обстежених дітей переважали діти 12–16 років, дівчаток було 51,8%. Тривалість хвороби була різною: до 1 року — 21 (25,3%), 1–3 роки — 27 (32,5%), понад 3 роки — 35 (42,2%). Групу порівняння (II групу) склали 64 дитини, які отримували 7-денну потрійну терапію на основі препарату вісмуту (n=31) і стандартну 7-денну потрійну терапію на основі лансопризолу (n=33). У дослідження включено дітей з *H. pylori* CagA-статусом. У III групу (контрольну) увійшли 30 здорових дітей аналогічного віку.

Ендоскопічно виявляли у всіх обстежених дітей нодулярний гастрит та/або еритему. Дуоденогастральний рефлюкс виявлено у 12 (14,5%) дітей. Діагностику морфологічних форм ХГ проводили на підставі критеріїв «Сіднейської класифікації» (1990) та її модифікації (Х'юстон, 1996). Оцінку морфологічних змін біоптатів СОШ проводили відповідно до візуально-аналогової шкали Л.І. Аруїна [2]. У всіх обстежених дітей при гістологічному дослідженні виявлено мононуклеарну інфільтрацію власної пластинки слизової оболонки, майже у всіх встановлено активний хронічний антральний гастрит (нейтрофільна інфільтрація), поверхневий гастрит — у 54 дітей (65,1%), дифузний гастрит з ураженням залоз без атрофії з фолікулярною гіперплазією — у 29 (34,9%).

Оцінку обсіменіння *H. pylori* СОШ проводили за трьома ступенями: I — до 20 мікробних тіл *H. pylori* в полі зору, II — 21–50, III ступінь — понад 50 мікробних тіл *H. pylori* в полі зору. При гістологічному дослідженні біоптатів СОШ I ступінь обсіменіння *H. pylori* виявлено у 37 (44,6%), II ступінь — у 29 (34,9%), III — у 17 (20,5%) дітей.

Фактори агресії оцінювали за показниками кислотоутворюючої функції шлунка (КУФ) та інфікування *H. pylori*. Кислотоутворююча функція у 61 (73,5%) дитини була підвищена, у 33 (39,8%) — збережена, у 6 (7,2%) — знижена. Частота гіперацидного стану не залежала від віку: 6–11 років — 70,3%, 12–17 років — 76,1%.

Для виявлення *H. pylori*-інфікування використовували гістологічний та бактеріоскопічний методи, визначали сумарні антитіла до антигену CagA *H. pylori* за тест-системою «ХелікоБест-антитіла» (Росія) та антигени *H. pylori* у випорожненнях (HpSA, stool-test) за тест-системою FemtoLab *H. pylori* (Німеччина).

У всіх дітей I групи визначали 25-гідроксиколекальциферол (вітамін D) електрохемилю-

Таблиця

Ефективність послідовної антигелікобактерної терапії при хронічному гастриті, асоційованому з *H. pylori* CagA

Лікувальна група	Лікування	Успішна ерадикація	
		абс.	%
I група (n=83)	ПАГБТ	57	68,7
I-1(л) (n=25)	ПАГБТ	21	84
I-2(л) (n=30)	ПАГБТ + препарат вітаміну D	21	70
I-3(л) (n=28)	ПАГБТ	15	53,5
II група (n=64)	7-денна потрійна АГБТ	51	79,6
II-1(л) (n=31)	7-денна на основі вісмуту	26	83,9
II-2(л) (n=33)	Стандартна 7-денна на основі лансопрозолу	25	75,8

мінісцентним методом: у 25 дітей виявлено нормальне забезпечення вітаміном D, у 58 — знижене забезпечення або дефіцит вітаміну D.

Обстежені діти I та II групи вперше отримували АГБТ. Усі діти I групи отримували ПАГБТ — спочатку 5-денний подвійний комплекс (препарат вісмуту + амоксицилін), а в наступні 5 днів — потрійний комплекс (препарат вісмуту + амоксицилін + кларитроміцин); тривалість курсу лікування — 10 днів. II групу розподілено на 2 лікувальні підгрупи: у II-1(л) увійшла 31 дитина, яка отримувала потрійну АГБТ на основі препарату вісмуту (препарат вісмуту + амоксицилін + кларитроміцин) тривалістю 7 днів; в II-2(л) увійшло 33 дитини, які отримували стандартну потрійну АГБТ на основі лансопрозолу.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Дизайн дослідження. З урахуванням забезпечення вітаміном D дітей I групи розподілено на три лікувальні підгрупи, які отримували ПАГБТ: з нормальним забезпеченням вітаміном D (I-1(л), n=25) — без включення препарату вітаміну D; зі зниженим забезпеченням або з дефіцитом вітаміну D (I-2(л), n=30) — ПАГБТ + препарат вітаміну D; (I-3(л), n=28) — ПАГБТ без препарату вітаміну D.

Для оцінки ефективності ерадикаційної терапії вивчали вплив ерадикації на ліквідацію клінічних проявів, а також досліджували фактори, що могли перешкодити успішній ерадикації. Для оцінки ефективності зазначених схем ерадикаційної терапії визначали антигени *H. pylori* у випорожненнях HpSA (повторне дослідження через 4–6 тижнів після лікування та через 6, 12 місяців).

Статистична обробка проводилась з використанням параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу; розраховували критерії Стьюдента та Фішера, а також проводили кореляційний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати лікування ХГ, асоційованого з *H. pylori*, в I групі наведені в таблиці. У I групі (основній) показник успішної ерадикації *H. pylori* склав 68,7% (у 57 із 83 хворих), у 26 дітей не досягнуто ерадикації *H. pylori*. При

аналізі ефективності ПАГБТ залежно від забезпечення вітаміном D встановлено, що у разі зниженого забезпечення або дефіциту вітаміну D показник успішної ерадикації *H. pylori* в I-2(л) та I-3(л) групах становив 70% та 53,5% відповідно; у дітей з нормальним забезпеченням вітаміном D в групі I-1(л) — 84%. Тобто найвищий показник успішної ерадикації *H. pylori* спостерігається на ПАГБТ як у дітей з нормальним забезпеченням вітаміном D, так і у дітей зі зниженим забезпеченням або з дефіцитом вітаміну D у разі ад'ювантного ефекту препарату вітаміну D в схемі ПАГБТ. Результати дослідження збігаються з даними О.Є. Абагурова та співавт. (2012) [1] та Р. Olbermann та співавт. (2010) [4]. Побічних ефектів зазначеної схеми АГБТ не спостерігали, що також збігається з результатами досліджень [25].

Результати потрійної схеми АГБТ в II-1(л) та II-2(л) групі склали 83,9% та 75,8% відповідно (табл.1). Це збігається з результатами інших авторів [23].

У переважної більшості обстежених дітей біль зникав або суттєво зменшувався вже на 3–5 добу від початку лікування. Через 10 днів після лікування зникали скарги на болі в епігастрії та диспептичні прояви.

Крім того, встановлено кореляційний зв'язок між високим ступенем обсіменіння *H. pylori* СОШ та ефективністю ерадикації, як в I групі, так і в II групі: з високим ступенем обсіменіння було 24 та 15 хворих відповідно, успішною була ерадикація у 17 та 10 дітей відповідно.

Отже, у дітей, пролікованих з використанням ПАГБТ, ефективність ерадикації була вищою, навіть за умови високого ступеня обсіменіння СОШ *H. pylori*.

Таким чином, не дивлячись на невисокий загальний показник успішної ерадикації у дітей

I групи (68,7%), в I-2(л) групі, де до ПАГБТ введено ад'ювантну складову — препарат вітаміну D, показник успішної ерадикації склав 70% проти 53,5% в I-3(л) групі (без ад'ювантної терапії).

Тривалість інфікування *H. pylori* в I групі складала: інфікування до 1 року — у 12 дітей, інфікування 1–2 роки — у 23, 2–3 роки — у 27, інфікування понад 3–5 років — у 16, понад 5 років — 5 дітей. Показник інфікування *H. pylori* CagA у вікових групах 6–11 років і 12–17 років був однаковим — 54,2% та 45,8% відповідно. Показник неуспішної ерадикації *H. pylori* залежав від тривалості інфікування: найвищий (62,4%) — у дітей, інфікованих *H. pylori* 3–5 і більше років, 23,1% — у дітей, інфікованих 1–3 роки. Тобто успішним лікуванням *H. pylori* (88,9%) було у дітей з тривалістю інфікування до трьох років, що свідчить, що нетривале інфікування у дітей з *H. pylori* CagA«+» є предиктором успішної ерадикації. Крім того, серед хворих з неуспішною ерадикацією *H. pylori* переважали діти з початково високим ступенем обсіменіння *H. pylori* СОШ та з недостатнім забезпеченням вітаміном D або з його дефіцитом.

Застосування АГБТ на основі препарату вісмуту забезпечує високий показник (62,1%) ерадикації *H. pylori* у дітей з ХГ, асоційованим з *H. pylori* CagA«+», і низький показник (40%) у дітей з HpCagA«-». З урахуванням неефективності у частини дітей стандартної потрійної АГБТ та у разі передбачення неуспішної ерадикації *H. pylori* у конкретної дитини інші дослідники надають перевагу схемі ПАГБТ [25].

Усе вищенаведене дозволяє зрозуміти різнопланові результати дослідників [5,10,12,18,20,22,23], які оцінювали ефективність різних схем ерадикаційної терапії з урахуванням лише її тривалості, але без врахування ступеня обсіменіння *H. pylori* СОШ, а також забезпечення організму дитини вітаміном D.

Спостереження в катамнезі (через 6 та 12 місяців) за хворими I групи показало, що частота рецидивів хвороби була різною: у хворих з успішною ерадикацією (30) ранні рецидиви виникли у 2 (6,7%) дітей, через 12 місяців — у 4 (13,4%) дітей. Серед дітей з неефективною ерадикацією ранній рецидив виник у однієї дитини та ще у однієї дитини рецидив виник через 12 місяців.

У II групі у 46 хворих з успішною ерадикацією ранні рецидиви виникли у 4 (8,6%) дітей, через 12 місяців — у 7 (15,2%) дітей. Серед дітей з неефективною ерадикацією ранні рецидиви виникли у 5 (38,5%) дітей, і лише в однієї дитини через 12 місяців не спостерігали рецидиву.

У I групі через 6 та 12 місяців після ерадикаційної терапії повторно провели визначення антигенів *H. pylori* у випорожненнях у 27 та 18 дітей відповідно. Негативний результат через 6 місяців утримувався у 92,6%, через 12 місяців — у 88,9% дітей. У II групі повторне визначення антигенів *H. pylori* у випорожненнях провели у 38 дітей через 6 місяців та у 25 через 12 місяців; негативний результат через 6 місяців спостерігали у 86,8%, через 12 місяців — у 84% дітей. Це свідчить про стійкий ефект ерадикаційної терапії та низький відсоток повторного інфікування.

Отже, в I групі після успішної ерадикації *H. pylori* не було рецидивів у 81,3% хворих впродовж року.

Використана схема ПАГБТ на основі препарату вісмуту забезпечує високий показник успішної ерадикації: у дітей із нормальним забезпеченням вітаміном D — 84%, а у дітей з недостатнім забезпеченням або дефіцитом вітаміну D у разі включення ад'ювантної складової — 70%, що також знижує частоту ранніх рецидивів.

Отримані результати порівняльного вивчення ефективності ПАГБТ на основі препарату вісмуту з іншими схемами потрійної терапії збігаються з результатами інших дослідників, які довели, що схема ПАГБТ забезпечила успішну ерадикацію *H. pylori* з показником 93,5% [29] та 97,3% [24]. Крім того, відомо, що послідовна 10-денна терапія забезпечує таку саму ефективність, що і квадротерапія і 14-денна потрійна терапія [14], і більш ефективна у хворих з високим ризиком резистентності до кларитроміцину [7,14]. Про це свідчать і результати нашого дослідження.

Висновки

1. Застосування 10-денної ПАГБТ, що включає два 5-денні етапи — початкову подвійну терапію з подальшим продовженням потрійної терапії у наступні 5 днів, забезпечує високий показник ерадикації *H. pylori* у дітей з ХГ, асоційованим з *H. pylori* CagA«+».

2. Хворі на ХГ, асоційований з *H. pylori* CagA«+», найбільш резистентні до АГБТ, особливо з високим ступенем обсіменіння *H. pylori* СОШ, тривалістю інфікування *H. pylori* 3–5 років та з недостатнім забезпеченням вітаміном D або з його дефіцитом.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Динаміка змін стану місцевого мукозального захисту при хронічних *H. pylori*-асоційованих гастритах у дітей після проведення антигелікобактерної терапії з холекальциферолом / О.Є. Абатуров, І.С. Шпонька, Н.Ю. Завгородня, О.В. Пославська // Медичні перспективи. — 2012. — Т.17, №3. — С.101—109.
2. Исаков В.А. Маастрихт-3 2005: Флорентийская мозаика противоречий и компромиссов / В.А. Исаков // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — №1. — С.78—83.
3. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *H. pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция 2010) / Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Кочетов С.А. // Вестник практического врача. — 2012. — Спецвып. 1. — С.6—30.
4. A global overview of the genetic and functional diversity in the *H. pylori* cag pathogenicity island / P. Olbermann, C. Josenhans, Y. Moodley [et al.] // PLoS Genet. — 2010. — Vol.16, №8. — P.20—30.
5. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *H. pylori* / De Francesco V., Margiotta M., Zullo A. [et al.] // Ann Intern Med. — 2006. — Vol.144. — P.94—100.
6. Current concepts in the management of *H. pylori* infection — The Maastricht III Consensus Report / Malfertheiner P., Megraud F., O'Moran C. [et al.] // Gut. — 2007. — Vol.56. — P.772—781.
7. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *H. pylori* eradication therapy / Murakami K., Fujioka T., Okimoto T. [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2002. — Vol.19. — P.67—70.
8. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *H. pylori* infection in children / S. Koletzko, N.L. Jones, K.J. Goodman [et al.]; *H. pylori* Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2011. — Vol.53(2). — P.230—243.
9. Ge R. The actions of bismuth in the treatment of *H. pylori* infections: an update / R. Ge, Z. Chen, Q. Zhou // Metallomics. — 2012. — Vol.4(3). — P.239—243.
10. Global eradication rates for *H. pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy / L. Gatta, N. Vakil, D. Vaira, C. Scarpignato // BMJ. — 2013. — Vol.28. — P.1801—1809.
11. Gofcf e S. Bismuth salts in the treatment of *H. pylori* infection in children / Gofcf e S. // Dig Dis Sei. — 2010. — Vol.55(2). — P.53—56.
12. *H. pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen / Scaccianoce G., Hassan C., Panarese A. [et al.] // Can. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol.20. — P.113—117.
13. Horvath A. Letter: sequential therapy for *H. pylori* eradication in children. Updated meta-analysis of randomized controlled trials / A. Horvath, P. Dziechciarz, H. Szajewska // Aliment Pharmacol Ther. — 2013. — Vol.37(8). — P.835—836.
14. Horvath A. Meta-analysis: sequential therapy for *H. pylori* eradication in children / A. Horvath, P. Dziechciarz, H. Szajewska // Aliment Pharmacol Ther. — 2012. — Vol.36(6). — P.534—541.
15. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *H. pylori* eradication in children: a randomized trial / Francavilla R., Lionetti E., Castellana S.P. [et al.] // Gastroenterology. — 2005. — Vol.129. — P.1414—1419.
16. In situ expression of cagA and risk of gastroduodenal disease in *H. pylori* infected children / James R. Rick, Matthew Goldman, Cristina Semino Mora [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2010. — Vol.50, №2. — P.167—172.
17. Kyoto global consensus report on *H. pylori* gastritis / Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. [et al.]; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference // Gut. — 2015. — Vol.64(9). — P.1353—1367.
18. Okuda M. *H. pylori* infection in childhood / M. Okuda, Y. Fukuda // Nihon Rinsho. — 2009. — Vol.67, №12. — P.223—229.
19. Results from the pediatric European register for treatment of *H. pylori* (PERTH) / G. Oderda, P. Shcherbakov, P. Bontems [et al.] // European Pediatric Task Force on *H. pylori* // Helicobacter. — 2007. — Apr; 12(2). — P.150—156.
20. Review article: bismuth-based therapy for *H. pylori* eradication in children / L. Pacifico, J.F. Osborn, C. Anania [et al.] // Aliment Pharmacol. Ther. — 2012. — Mar. 8. — P.1010—1026.
21. Sequential therapy or triple therapy for *H. pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children / L. Gatta, N. Vakil, G. Leandro [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol.104(12). — P.3069—3079.
22. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *H. pylori* eradication: a randomized trial / Viara D., Zullo F., Vakil N. [et al.] // Ann. Int. Med. — 2007. — Vol.146. — P.556—563.
23. Sequential therapy versus tailored triple therapies for *H. pylori* infection in children / P. Bontems, N. Kalach, G. Oderda [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. Dec. — 2011. — Vol.53(6). — P.646—650.
24. Sequential treatment for *H. pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure / V. De Francesco, A. Zullo, M. Margiotta [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. — 2004. — Vol.19(4). — P.407—414.
25. Standard triple and sequential therapies for *H. pylori* eradication: an update / A. Zullo, C. Hassan, L. Ridola [et al.] // Eur. J. Intern. Med. — 2013. — Vol.24(1). — P.16—19.
26. The sequential therapy regimen for *H. pylori* eradication: a pooled-data analysis / A. Zullo, V. De Francesco, C. Hassan [et al.] // Gut. — 2007. — Vol.56(10). — P.1355—1357.
27. Tutar E. Endoscopic and histopathologic findings associated with *H. pylori* infection in very young children / E. Tutar // Dig. Dis. Sci. — 2009. — Vol.54(1). — P.111—117.
28. Vitoriano I. Ulcerogenic *H. pylori* strains isolated from children: a contribution to get insight into the virulence of the bacteria / I. Vitoriano // PLoS One. — 2011. — Vol.6, №10. — P.262—265.
29. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review / V. De Francesco, F. Giorgio, C. Hassan [et al.] // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2010. — Vol.19(4). — P.409—414.

Сведения об авторах:

Шевцова Е.Н. — ассистент каф. педиатрии №5 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Вольнская, 21; тел. (044) 243-13-00.
Лукашук Виктор Дмитриевич — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №5 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Вольнская, 21; тел. (044) 243-13-00.
Али Самех Али — аспирант каф. педиатрии №5 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Вольнская, 21; тел. (044) 243-13-00.
Палагнюк Н.А. — ассистент каф. педиатрии №5 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Вольнская, 21; тел. (044) 243-13-00.
 Статья поступила в редакцию 26.02.2017 г.

УДК 616. 441-002-007-053.1

Т.В. Сорокман, Н.О. Попелюк

Природжений гіпотиреоз у дітей: інтелектуальний розвиток та психосоціальна адаптація

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):107-111; doi 10.15574/SP.2017.84.107

Мета — оцінити стан інтелектуального розвитку та психосоціальної адаптації дітей із природженим гіпотиреозом (ПГ).**Пацієнти і методи.** Проведено оцінку результатів дослідження 22 хворих на ПГ віком від 1 місяця до 15 років: УЗД, ЕЕГ, гормонотетрія, логопедичне та сурдологічне дослідження, оцінка інтелекту (Wechsler Intelligence Scale for Children) та індивідуальних особливостей особистості (тест «Дитячий малюнок»). Статистичний аналіз даних проводився з використанням програми Statistica 6.0.**Результати.** У 38,1% осіб діагностовано вузлові утворення щитоподібної залози. Отримано позитивний кореляційний взаємозв'язок між віком дітей і наявністю вузлових утворень ($r=0,76$; $p<0,001$). Медіана ТТГ на першому етапі скринінгу становила 38 мкОД/л. Рівень вТ4 коливався від 0,49 до 14,7 пмоль/л. Аудиологічне обстеження виявило відхилення слухової функції у 43,8%, логопедичне — затримку розвитку ранньої мови у 36,3% осіб. Середній рівень IQ дітей із ПГ знаходився на нижній межі норми — $88,9\pm 1,52$ бала. Загальний IQ залежав від обсягу короткочасної пам'яті ($r=0,6$; $p<0,05$) і був достовірно нижчим у дітей зі зниженням обсягу процесів запам'ятовування ($103,2\pm 9,6$ бала). У 45,4% осіб відзначені функціональні зміни дієнцефальної ділянки кори головного мозку. Найчастішим психологічним показником у дітей з ПГ є депресія ($p<0,05$), майже з однаковою частотою — агресія та тривожність.**Висновки.** Діти із ПГ мають різні відхилення в стані здоров'я: вузлові утворення щитоподібної залози, порушення слухової функції, затримка розвитку ранньої мови, функціональні зміни електричної активності кори головного мозку. Загальний IQ у більшості дітей із ПГ при своєчасному лікуванні знаходиться в межах нормальних значень.**Ключові слова:** діти, уроджений гіпотиреоз, інтелектуальний розвиток, психосоціальна адаптація.

Congenital hypothyroidism in children: the intellectual development and psychosocial adaptation

T.V. Sorokman, N.O. Popeliuk

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

Objective — to estimate the degree of intellectual development and psychosocial adaptation of children with congenital hypothyroidism (CH).**Materials and methods.** There were examined 22 patients with CH aged from 1 month to 15 years. The evaluation of the results of such methods as ultrasonography, EEG, hormone panel, logopaedic and audiological examination, assessment of intelligence (Wechsler Intelligence Scale for Children) and individual peculiarities of personality (Children's drawing test) was performed. Statistical analysis was conducted using the software Statistica 6.0.**Results.** In 38.1% of patients, the nodular formations of thyroid gland were diagnosed. The positive correlation between the age and the presence of nodular formations ($r=0,76$; $p<0,001$) was observed. The TSH median on the first stage screening was 38 mIU/L. The vT4 level ranged from 0.49 to 14.7 pmol/l. Audiological examination revealed the diminished hearing in 43.8%, the logopaedic one showed the general delay or retardation in early language in 36.3% of cases. The average IQ of children with CH was on the lower limit of normal and made up 88.9 ± 1.52 points. General IQ depended on the capacity of the short-term memory ($r=0.6$; $p<0.05$). Besides, it was significantly lower in children with the declined processes of memorization (103.2 ± 9.6 points). In 45.4% of cases, the functional changes of diencephalic areas of the cerebral cortex were observed. The most common psychological parameters in children with CH appeared depression ($p<0,05$), aggression and anxiety were almost equifrequent.**Conclusion.** The children with CH have different health deviations, such as nodal formations in thyroid gland, diminished hearing, delay or retardation in early language development and functional changes in the electrical activity of cerebral cortex. The general IQ in most children with CH is within the normal range in the case of timely treatment.**Key words:** children, congenital hypothyroidism, intellectual development, psychosocial adaptation.

Врожденный гипотиреоз у детей: интеллектуальное развитие и психосоциальная адаптация

Т.В. Сорокман, Н.О. Попелюк

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

Цель — оценить состояние интеллектуального развития и психосоциальной адаптации детей с врожденным гипотиреозом (ВГ).**Пациенты и методы.** Проведена оценка результатов исследования 22 больных ВГ в возрасте от 1 месяца до 15 лет: УЗИ, ЭЭГ, гормонотетрия, логопедическое и сурдологическое исследования, оценка интеллекта (Wechsler Intelligence Scale for Children) и индивидуальных особенностей личности (тест «Детский рисунок»). Статистический анализ данных проводился с использованием программы Statistica 6.0.**Результаты.** У 38,1% детей диагностированы узловые образования щитовидной железы. Получена положительная корреляционная взаимосвязь между возрастом детей и наличием узловых образований ($r=0,76$; $p<0,001$). Медиана ТТГ на первом этапе скрининга составила 38 МКОД/л. Уровень сТ4 колебался от 0,49 до 14,7 пмоль/л. Аудиологическое обследование выявило отклонения слуховой функции у 43,8%, логопедическое — задержку развития ранней речи у 36,3% лиц. Средний уровень IQ детей с ВГ находился на нижней границе нормы — $88,9\pm 1,52$ балла. Общий IQ зависел от объема кратковременной памяти ($r=0,6$; $p<0,05$) и был достоверно ниже у детей со снижением объема процессов запоминания ($103,2\pm 9,6$ балла). У 45,4% лиц отмечены функциональные изменения диэнцефального участка коры головного мозга. Наиболее частым психологическим показателем у детей с ВГ была депрессия ($p<0,05$), почти с одинаковой частотой — агрессия и тревожность.**Выводы.** Дети с ВГ имеют различные отклонения в состоянии здоровья: узловые образования щитовидной железы, нарушения слуховой функции, задержка развития ранней речи, функциональные изменения электрической активности коры головного мозга. Общий IQ у большинства детей с ВГ при своевременном лечении находится в пределах нормальных значений.**Ключевые слова:** дети, врожденный гипотиреоз, интеллектуальное развитие, психосоциальная адаптация.

Вступ

Висока частота психічних розладів при гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ) пов'язана з тим, що за принципом зворотного зв'язку відбувається патогенетичний вплив низького рівня тиреоїдних гормонів на ЦНС, гіпоталамус і кору головного мозку [8]. У зв'язку з цим ЩЗ приписується роль фактора, що частково керує ЦНС і бере участь у збереженні гомеостазу в організмі. Численні клінічні та експериментальні дослідження останніх десятиліть довели незамінність тиреоїдних гормонів у розвитку головного мозку [6,7]. Відомо, що ЩЗ плода повністю формується до 12-го тижня гестації, з 15-го тижня починають синтезуватися гормони ЩЗ. Отже, протягом I і на початку II триместрів вагітності плід забезпечується тиреоїдними гормонами матері. За результатами проведених досліджень [9] встановлено, що виразна гіпотироксинемія у матері в цей період вагітності може призводити до неврологічних порушень плода, що виникають внаслідок формування грубих порушень структур головного мозку — атрофія кори головного мозку, підкіркових утворень, стовбура головного мозку (міст і середній мозок). У другій половині вагітності і постнатально дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до порушення мієлінізації нервових волокон [8]. Вплив дефіциту тиреоїдних гормонів саме в цьому періоді можна простежити у недоношених новонароджених. Особливо уразливими виявилися навички візуально-просторового мислення, дрібної моторики, уваги, пам'яті. У сучасній літературі наводяться дані, що вказують на наявність відхилень у розвитку пізнавальних процесів, особливості функціонування центрів вищої нервової діяльності, головного мозку в цілому, що впливають на психосоціальну адаптацію дітей з природженим гіпотиреозом (ПГ), однак вони є досить суперечливими [1,3,5,7]. У зв'язку з цим дуже актуальна комплексна оцінка розвитку дітей з ПГ.

Мета дослідження: оцінити стан інтелектуального розвитку та психосоціальної адаптації дітей з природженим гіпотиреозом.

Матеріал і методи дослідження

Проаналізовано медичну документацію 22 хворих на ПГ (14 дівчаток, 8 хлопчиків) віком від одного місяця до 15 років (основна група). Для порівняння проаналізовано результати обстеження 20 дітей відповідного віку без порушень розвитку і відхилень у поведінці

і навчанні. Критерії відбору осіб для дослідження включали: встановлений раніше діагноз первинного ПГ за програмою неонатального скринінгу, проживання на території Чернівецької області, вік 1 місяць — 15 років. Оцінка фізичного розвитку здійснювалася на підставі антропометричних показників — довжини і маси тіла. Зріст вимірювався за допомогою механічного ростоміра Holtain Ltd фірми The Harpenden Range of Anthropometric Instruments (Великобританія) з точністю до 0,1 см. Для оцінки ступеня відхилення зросту пацієнта від середнього зросту в популяції розраховувався коефіцієнт стандартного відхилення (Standard Deviation Score — SDS) за формулою: $SDS = (X - X') / SD$, де X — зростання пацієнта, X' — середній кінцевий зріст для даної статі, SD — стандартне відхилення для даної статі.

Оцінка логопедичного статусу проводилася за загальноприйнятою в логопедії методикою (Р.Е. Левина (1968) у редакції Т.Б. Филичева, Н.А. Чевелиной, 1989).

Ультразвукове дослідження ділянки ший проводилося в режимі реального часу на стаціонарному сканері Siemens Sonoline 450, укомплектованому лінійним датчиком частотою 7,5 МГц з визначенням локалізації, розмірів, структури та ехогенності тиреоїдної тканини. Визначення ТТГ (референтний інтервал: 0,4–4,5 МО/л), вільного тироксину (вТ4) (референтний інтервал: 9,14–23,8 пмоль/л), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) (референтний інтервал: 0–34 мМО/л) у сироватці крові проводилося на імунохімічному аналізаторі AxSYM® (Abbott Diagnostic Division, США). Рівень ТГ визначався методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів Orgentic Tg (Німеччина) (референтний інтервал: 0,0–40,0 нг/мл). З метою визначення локалізації дистопічно розташованої ЩЗ діти оглядалися оториноларингологом із проведенням непрямой ларингоскопії. Електроенцефалографія (ЕЕГ) застосовувалася для оцінки функціонального стану головного мозку дітей із ПГ. Інформація представлена у вигляді функціональних блоків, що забезпечують її ефективне зіставлення з даними логопедичного, сурдологічного обстежень і психологічного тестування.

Тест «Дитячий малюнок» застосовувався з метою дослідження таких індивідуальних особливостей особистості, як установки, емоціональний стан, неусвідомлювана мотивація [2]. Для оцінки інтелекту дітей застосовувалася методика WISC (Wechsler Intelligence Scale for

Таблиця 1
Розподіл дітей із природженим гіпотиреозом залежно від віку (M±SD)

Вік початку лікування (роки)	n	Вік на момент обстеження (роки)	SDS зросту
1 місяць — 1 рік (0,8, 0,2÷1,0)	17	7,5 (0,9÷15,2)	0,8 (-1,2÷2,7)
2,9 (1,1÷10,3)	5	11,7 (2,7÷15,6)	-2 (-0,4÷2,1)

Children) для тестування дітей і підлітків від 6,5 до 16,5 року (А.Ю. Панасюк, 1973, Ю.И.Филимоненко, В.И. Тимофеев, 1992). Тест включає 11 субтестів, 6 із них становлять вербальну шкалу (оцінює здатність до розумових процесів: пам'ять, увагу, сприйняття, мислення, зорове спостереження, рухову координацію, візуальний синтез, здатність організації цілого з частин), 5 — невербальну (крім знань, діагностує здатність до моторно-перцептивної взаємодії, яка залежить від життєвого досвіду). За кожен субтест пацієнт отримує певну кількість балів, у подальшому бальна оцінка переводиться в шкальну залежно від віку [4]. Рівень IQ оцінюється згідно з межами рівнів інтелектуального розвитку за Д. Векслером: IQ менше 70 балів — розумова відсталість, 70–79 балів — граничний рівень, 80–89 — низький нормальний рівень інтелекту, 90–109 — середній нормальний рівень, 110–119 — високий нормальний рівень, 120–129 — високий інтелект, понад 130 — дуже високий інтелект.

Статистичний аналіз даних проводився з використанням програми STATISTICA 6,0. Для опису вибірок розраховували медіану, верхній і нижній квартилі. Порівняння значень показників у двох вибірках здійснювали за допомогою критерію Манна–Вітні. Для аналізу залежності між показниками розраховували коефіцієнт кореляції Спірмена та оцінювали його статистичну значущість ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл дітей із ПГ залежно від віку наведено у таблиці 1.

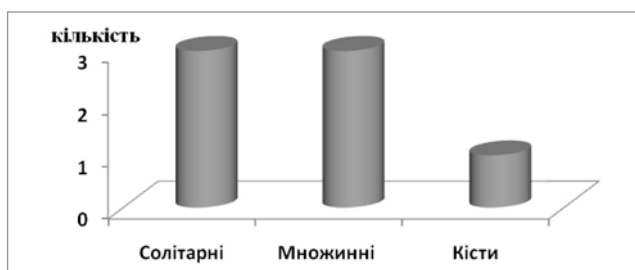


Рис. Частота та структура вузлових утворень у щитоподібній залозі дітей із природженим гіпотиреозом

Таблиця 2
Показники ТТГ у капілярній крові новонароджених дітей

Рівень ТТГ, мкОД/л	n	%
20–50	12	54,5
51–100	8	36,3
>100	2	9,1

За результатами УЗД у 7 (38,1%) дітей діагностовано вузлові утворення (рис.). Середній вік цих пацієнтів становив $11,4 \pm 2,1$ року, вони були достовірно старшими за дітей без вузлових утворень ($6,8 \pm 3,5$ року; $p < 0,001$). Отримано достовірний позитивний кореляційний взаємозв'язок між віком дітей і наявністю вузлових утворень, $r = 0,76$; $p < 0,001$.

У таблиці 2 наведені показники ТТГ у капілярній крові новонароджених дітей. Медіана ТТГ на першому етапі скринінгу у дітей основної групи становила 38 мкОД/л (24,2–122,4 мкОД/л), у групі порівняння — 2,03 мкОД/л (1,7–2,6 мкОД/л). Рівень вТ₄ коливався від 0,49 до 14,7 пмоль/л, у середньому — 2,37 пмоль/л.

Аудіологічне обстеження дітей із ПГ ($n = 16$) дозволило виявити відхилення слухової функції у 43,8% ($n = 7$) пацієнтів. Різні види і ступені приглухуватості діагностовано у трьох дітей, а у чотирьох дітей виявлено граничні порушення слуху у вигляді локального підвищення порогів чутності на окремих частотах. Туговухість, що вимагає електроакустичної корекції, відзначена у одного пацієнта, який із раннього дитинства спостерігається у сурдолога.

Логопедичні обстеження виявили затримку розвитку ранньої мови у 36,3% осіб. Переважна більшість дітей мала різні порушення мови, незалежно від термінів початку гормонального лікування.

У ході оцінки інтелектуального розвитку за методикою Д. Векслера середній рівень IQ дітей із ПГ знаходився на нижній межі норми — $88,9 \pm 1,52$ бала, в той час як у групі порівняння середній IQ був значно вищим — $116,21 \pm 3,95$ бала ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у дослідження були включені не тільки діти з ПГ, виявлені в ході неонатального скринінгу, але й пацієнти з ПГ із пізнім початком терапії, що суттєво зни-

Таблиця 3
Показники інтелектуального розвитку дітей із природженим гіпотиреозом (M±SD)

Вік (роки)	n	Індекс IQ		
		Вербальний	Невербальний	Загальний
6	6	99,6±9,9	107±11,6	104,8±12,7
7–10	10	106,5±10,1	114,9±10,3	111,8±14,5
11–15	6	113,8±13,7	112,5±11,9	112,9±17,4

зило середній показник IQ. Показники інтелектуального розвитку (загальний, вербальний, невербальний IQ) у дітей із ПГ наведені в таблиці 3.

У дітей із пізнім початком лікування відзначалися достовірно нижчі рівні загального IQ ($90,9 \pm 9,2$ бала) порівняно з дітьми із раннім початком лікування ($112,4 \pm 10,7$; $p < 0,05$). При ранньому початку лікування загальний IQ у більшості пацієнтів (16, 88,8%) знаходився в межах нормальних значень (97–149 балів), і тільки 11,2% дітей мали граничні значення (85–91 бал). Однак вивчення структури інтелекту показало, що третина дітей отримали мінімальну кількість балів (від 5 до 8 при нормі 9,2–14,8 бала) за словниковий субтест, що свідчило про їхній недостатній словниковий запас.

Кореляційний аналіз виявив достовірну залежність стану короткочасної пам'яті від рівня неонатального ТТГ ($r = -0,6$; $p < 0,01$). Порушення мови відзначені тільки у дітей із низьким обсягом безпосереднього відтворення мовного і зорового матеріалу, що відображає стан короткочасної пам'яті ($r = 1,0$; $p < 0,001$). Загальний IQ залежав від обсягу короткочасної пам'яті ($r = 0,6$; $p < 0,05$) і був достовірно нижчим у дітей зі зниженням обсягу процесів запам'ятовування ($103,2 \pm 9,6$ бала) порівняно з дітьми без зниження ($113,4 \pm 8,9$ бала; $p < 0,05$).

Аналіз ЕЕГ виявив у третини обстежених порушення зрілості кори головного мозку (табл. 4). У 45,4% осіб відзначені функціональні зміни дієнцефальної ділянки кори головного мозку. Більше половини пацієнтів із ПГ мали зміни у фронтоталамічній ділянці. Кореляційний аналіз виявив достовірний взаємозв'язок функціональних змін електричної активності кори головного мозку фронтоталамічної ділянки із загальним IQ ($r = -0,47$, $p < 0,05$).

Психологічний аналіз даних, отриманих з використанням проєктивних рисунків за чотирма психологічними параметрами — депресії, агресії, астенії і особистісної тривожності, — дозволив створити особистісно-психологічні характеристики дітей із ПГ (табл. 5).

Таблиця 4

Показники ЕЕГ у дітей із природженим гіпотиреозом

Зміни ЕЕГ	n	%
Незрілість кори головного мозку	6	27,2
Функціональні зміни електричної активності головного мозку:		
дієнцефального походження	8	36,3
фронтоталамічного походження	10	45,4
стовбурового походження	7	31,8
лобно-базального походження	4	18,1
Зміни електричної активності головного мозку глибинних відділів задньоскроневої ділянки	4	18,1

Таблиця 5

Особистісно-психологічні характеристики дітей з природженим гіпотиреозом

Ознака	Діти із УГ		Група порівняння	
	n	%	n	%
Депресія	12	54,5*	3	15
Агресія	10	45,4*	1	5
Астенія	8	36,3*	4	20
Тривожність	9	40,9*	7	35

Примітка: * — різниця між показниками вірогідна при $p < 0,05$.

Найчастішим психологічним показником у дітей із ПГ була депресія ($p < 0,05$), майже з однаковою частотою — агресія та тривожність. У групі порівняння всі психологічні показники реєструвалися вірогідно рідше ($p < 0,05$). Ступінь виразності таких симптомів, як депресія ($r = -0,937$, $p < 0,001$), астенія ($r = -0,690$, $p < 0,001$) та особистісна тривожність ($r = -0,928$, $p < 0,001$), статистично значущо корелює з рівнем вмісту ТТГ у крові.

Висновки

Діти з ПГ мають різні відхилення в стані здоров'я: вузлові утворення щитоподібної залози (38,1%), порушення слухової функції (43,8%), затримка розвитку ранньої мови (36,3%), функціональні зміни електричної активності кори головного мозку, зокрема фронтоталамічного генезу (45,4%), депресія (54,5%), агресія (45,4%), тривожність (36,3%). Загальний IQ у більшості дітей (88,8%) із ПГ при своєчасному лікуванні знаходиться в межах нормальних значень.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бруно Де Бенуа. Устранение дефицита йода — одна из ключевых задач здравоохранения / Бруно Де Бенуа, О.В. Швец // Международный эндокринологич. журн. — 2011. — №6(38). — С.9—17.
2. Дилео Д. Детский рисунок: диагностика и интерпретация / Д. Дилео. — Москва, 2002. — 120 с.
3. Клименко Т.А. Интеллектуальное развитие при врожденном гипотиреозе / Т.А. Клименко, О.Б. Безлепкина, О.А. Чикулаева // Клиническая и эксперимент. тиреоидол. — 2010. — Т.6, №4. — С.17—21.
4. Филимоненко Ю.И. Тест Векслера. Диагностика уровня развития интеллекта: Методическое руководство (WISC) / Ю.И. Филимоненко, В.И. Тимофеев. — Санкт-Петербург: Иматон, 2006. — 120 с.
5. Congenital Hypothyroidism: Facts, Facets & Therapy / Y. Kollati, R.R. Ambati, P.N. Reddy [et al.] // Curr Pharm Des. — 2017. — Feb. 6. doi: 10.2174/1381612823666170206124255.
6. Gejao M.G. Development skills in children with congenital hypothyroidism: focus on communication / M.G. Gejao, D.A. Lamonica // Pro Fono. — 2008. — №20(1). — P.25—30. PMID:18408860.
7. Growth development in children with congenital hypothyroidism: the effect of screening and treatment variables—a comprehensive longitudinal study / Heidari Z., Feizi A., Hashemipour M. [et al.] // Endocrine. — 2016. — №54(2). — P.448—459.
8. Thyroid Imaging in Infants / V. Ferianec, P. Papcun, F. Grochal [et al.] // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 2016. — №45(2). — P.255—66. doi: 10.1016/j.ecl.2016.02.005.
9. Thyroid status of iodine deficient newborn infants living in central region of Turkey: a pilot study / O. Bastug, L. Korkmaz, H. Halis [et al.] // World J. Pediatr. — 2017. — Feb. 14. doi: 10.1007/s12519—017—0017—6.

Сведения об авторах:

Сорокман Тамила Васильевна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии и медицинской генетики ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, Театральная пл., 2; тел. (0372) 54-26-82.

Попелюк Наталья Александровна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии и медицинской генетики ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, Театральная пл., 2; тел. (0372) 54-26-82.

Статья поступила в редакцию 26.02.2017 г.

НОВОСТИ

Ученые разработали метод определения аутизма у грудных детей

Исследователи из университета Северной Каролины разработали методику МРТ сканирования мозга, которая позволяет выявить аутизм у младенцев на первом году жизни. С помощью нового метода исследователи научились с точностью до 80% определять, у кого из малышей, имеющих старших братьев или сестер, больных аутизмом, впоследствии будет диагностировано это заболевание.

В тестировании метода приняли участие 109 детей, в семье которых отмечены случаи аутизма. Томография мозга, проведенная в 6 месяцев, в 12 месяцев и затем в двухлетнем возрасте показала значительный рост объема мозга в течение первого года жизни у младенцев, которые впоследствии обнаружат признаки аутизма.

По словам автора исследований, директора института отклонений развития Джозефа Пивен, это первый эффективный маркер, способный предсказать аутизм в таком возрасте. «По данным центра по контролю и профилактике заболеваний, вероятность появления ребенка больного аутизмом в семье, где уже есть больной ребенок, варьируется от 2 до 18%», — сказал он.

Новое исследование является экспериментальным, добавил Пивен. Оно коснулось только грудничков с высоким риском аутизма. До сих пор непонятно, будет ли этот метод эффективным для прогнозирования заболевания в здоровых семьях, однако раннее обнаружение болезни позволит более эффективно влиять на ее течение, воздействуя на пациента в том возрасте, когда его мозг более пластичен и лучше поддается коррекции. Кроме того, результаты МРТ теста помогут выявить причины болезни на клеточном уровне.

Отметим, в настоящее время средний возраст диагноза составлял около 4 лет. Факторы риска аутизма до конца не известны. Согласно современным представлениям, причиной этого заболевания может являться сочетание генетических мутаций и факторов внешней среды, например, появление ребенка у пожилых родителей. Исследования, направленные на борьбу с этим заболеванием приобретают все большую актуальность, так как по данным ВОЗ, количество детей с этим диагнозом ежегодно увеличивается на 13%. По статистике США аутизм определен у одного из 68 детей, хотя еще сорок лет назад аутизмом болел один из 5 тыс. человек.

Источник: med-expert.com.ua

УДК 616.831-001.8-005.4-008.6-053.31-074:543.544.5.068.7:577.122.3

Г.О. Яновська, О.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина
Зміни метаболізму амінокислот
при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії
та їх залежність від клінічної симптоматики

Харківський національний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):112-116; doi 10.15574/SP.2017.84.112

Мета: вивчити зміни рівнів амінокислот (АК) при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії (ГІЕ) залежно від клінічної симптоматики.

Пацієнти і методи. Було обстежено 117 новонароджених з ГІЕ та 35 відносно здорових новонароджених. Проведено дослідження вільних АК крові методом високоефективної рідинної хроматографії.

Результати. У гострому періоді ГІЕ виявлено підвищення рівнів глутамату, гліцину, що відповідає літературним даним, а також метіоніну та АК, задіяних у енергетичному метаболізмі та підтримці постійного рівня глюкози крові — аланін, треонін, валін, лейцин; зниження рівнів триптофану і тирозину, які є попередниками нейромедіаторів. У ранньому відновному періоді ГІЕ порівняно з гострим відмічались частіші зміни АК циклу сечовини, аспартату; зниження рівнів валіну. Зміни АК відрізнялися залежно від перебігу ГІЕ: при судомному синдромі частіше був знижений триптофан і підвищений аспартат, а в ранньому відновному періоді частіше був знижений рівень тирозину. У дітей, які перенесли набряк мозку, з більшою частотою відзначалося зниження аспартату, триптофану. При синдромі пригнічення ЦНС у гострому періоді частіше був знижений цитрулін, а метіонін і аргінін змінювалися рідше. Синдром збудження супроводжувався більш частими підвищеними цистину і таурину.

Висновки. Виявлені зміни підтверджують, що метаболізм АК займає одне з провідних місць у патогенезі ГІЕ; найчастіше виявлялися зміни АК, які беруть участь у нейротрансмітерному та енергетичному обміні, детоксикації аміаку. Це дає підстави для метаболічної корекції і профілактики ускладнень.

Ключові слова: перинатальні ураження, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, амінокислоти.

Changes of the amino acid metabolism in hypoxic-ischemic encephalopathy and their dependence on clinical symptoms

A.A. Yanovska, E.Ya. Grechanina, Yu.B. Grechanina

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Objective. To study the changes of amino acid levels in hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), depending on the severity of clinical symptoms.

Materials and methods. The study involved 117 infants with HIE and 35 relatively healthy newborns. The detection of the serum free amino acids by using a high-performance liquid chromatography was performed in all patients.

Results. During the acute period of HIE, a level increase of glutamate and glycine was determined that corresponds to the literature data, and methionine and amino acids, involved in energy metabolism and maintenance of a constant level of blood glucose, such as alanine, threonine, valine, leucine, as well. Besides, the decreased levels of tryptophan and tyrosine, which are precursors of neurotransmitters, were observed. In the early recovery period of HIE, in comparison with the acute period, the frequent changes of the urea cycle amino acids, aspartate, and the decreased level of valine were diagnosed.

The changes of amino acids differed depending on the course of the HIE. Thus, in case of seizures, the reduced tryptophan and elevated aspartate levels were often observed, and in the early recovery period, the level of tyrosine was usually reduced. In children with brain edema, a decreased aspartate and tryptophan levels were frequently detected. On the CNS depression syndrome, in its acute period, there were often reduced citrulline, as opposed to the levels of methionine and arginine that were changed less frequently. The excitation syndrome was often accompanied by the raised cysteine and taurine levels.

Conclusions. The identified data suggest that the metabolism of amino acids plays one of the leading roles in the pathogenesis of HIE. The most commonly identified changes occurred in the levels of amino acid that are involved in neurotransmission processes, energy metabolism, and detoxification of ammonia.

The research results give grounds for metabolic correction and prevention of complications.

Keywords: perinatal affection, hypoxic-ischemic encephalopathy, amino acids.

Изменения метаболизма аминокислот при гипоксически-ишемической энцефалопатии и их зависимость от клинической симптоматики

А.А. Яновская, Е.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Цель: изучить изменения уровней аминокислот (АК) при гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЕ) в зависимости от клинической симптоматики.

Паценты и методы. Было обследовано 117 новорожденных с ГИЕ и 35 относительно здоровых новорожденных. Проведено исследование свободных аминокислот крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. В остром периоде ГИЕ выявлено повышение уровня глутамата, глицина, что соответствует литературным данным, а также метионина и АК, задействованных в энергетическом метаболизме и поддержании постоянного уровня глюкозы крови — аланин, треонин, валин, лейцин; снижение уровней триптофана и тирозина, которые являются предшественниками нейромедиаторов. В раннем восстановительном периоде ГИЕ по сравнению с острым чаще отмечались изменения АК цикла мочевины, аспартата, снижение уровня валина.

Изменения АК отличались в зависимости от течения ГИЕ: при судорожном синдроме чаще был снижен триптофан и повышен аспартат, а в раннем восстановительном периоде чаще был снижен уровень тирозина. У детей, перенесших отек мозга, с большей частотой отмечалось снижение аспартата, триптофана. При синдроме угнетения ЦНС в остром периоде чаще был снижен цитруллин, а уровни метионина и аргинина изменялись реже. Синдром возбуждения ЦНС сопровождался более частыми повышениями цистина и таурина.

Выводы. Обнаруженные изменения подтверждают, что метаболізм АК занимает одно из ведущих мест в патогенезе ГИЕ; наиболее часто выявлялись изменения АК, участвующих в процессах нейротрансмиссии и энергетическом обмене, детоксикации аммиака. Это дает основание для проведения метаболіческой коррекции и профілактики осложнений.

Ключевые слова: перинатальные поражения, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, аминокислоты.

Вступ

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) обумовлює більше половини перинатальних уражень нервової системи [5]. Роль і взаємодія метаболічних шляхів у патогенезі ГІЕ вивчені недостатньо, щоб бути основою для адекватної терапії. Гіпоксія-ішемія (ГІ) провокує каскад метаболічних порушень у мозку новонародженого, включаючи ексайтотоксичність, окислювальний стрес та недостатність мітохондрій [8].

Дослідження останніх років метаболізму мозку після гіпоксії виявили цілий ряд змін: після ГІ спостерігається тривала депресія метаболізму мітохондрій; пошкоджені астроцити не можуть активізувати поглинання надлишкового глутамату, сприяючи ексайтотоксичності. Крім того, нейрони залежать від синтезу нейротрансмітерів в астроцитах. Знижується активність пентозофосфатного шляху (альтернативний шлях окислення глюкози), що може підвищити сприйнятливості мозку новонароджених до окислювального стресу [8]. Порушення роботи антиоксидантних систем і пошкодження клітин мозку можуть призводити до таких ускладнень, як церебральний параліч і/або епілепсія [11].

За даними Американської академії педіатрії, гіпоксія є найбільш частою причиною судом у новонароджених (65–70% випадків). Патогенез цих судом коротко можна звести до дефіциту енергії у нейроні, а звідси — до дефекту K^+ , Na^+ АТФ-ази; визначається дефіцит γ -аміномасляної кислоти (інгібіторний нейротрансмітер) і надлишок збуджуючих трансмітерів [5]. На початку нападу в експерименті виявлялось швидке підвищення церебральної цитохром-С-оксидази, потім її базовий рівень знижувався, демонструючи прогресуюче зниження окисного метаболізму мітохондрій [7].

Тривають дослідження ролі амінокислот у процесах, що супроводжують гіпоксію. Провідним у патогенезі ГІЕ є перезбудження глутаматних NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторів глутаматом, який надмірно вивільняється з синапсів при загибелі нейронів. Це призводить до деполяризації мембрани, збільшує приплив хлоридів і кальцію в клітину, активує процеси протеолізу та апоптозу [2,12].

У гострому періоді ішемії виявлений дисбаланс амінокислот у бік збільшення збуджуючих (аспарагінова і глутамінова) і зменшення гальмівних (гліцин, пролін, таурин) [4]. Була доведена нейротрансмітерна роль серину: зв'я-

зуючись з NMDA-рецепторами, він бере участь у механізмах ексайтотоксичності, перинатальної асфіксії та епілепсії [9]. Доведено нейропротекторні властивості таурину [10].

Мета роботи: вивчити зміни рівнів амінокислот (АК) при ГІЕ залежно від клінічної симптоматики.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 152 дитини, розподілені на дві групи: I — діти з ГІЕ (n=117), II — діти без ознак ГІЕ (n=35). У кожній групі виділено дві підгрупи: А — діти віком до місяця, що відповідає гострому періоду ГІЕ (I А, n=60; II А, n=17); В — діти віком 1–4 місяці — ранній відновний період ГІЕ (I В, n=57; II В, n=18). Середній вік обстежених дітей склав у групі А $17,57 \pm 1,035$ доби, у групі В — $65,5 \pm 2,78$ доби. Стан дітей у гострому періоді ГІЕ розцінювався від середнього до дуже важкого. Усім дітям проводилося комплексне обстеження. Методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на апараті WATERS MODEL 510 HPLC PUMP вивчено 25 вільних амінокислот (АК) крові: аспарагінова (АСП) і глутамінова кислоти (ГЛУ), аспарагін (АСН), глутамін (ГЛН), серин (СЕР), метіонін (МЕТ), цистин (ЦИС), таурин (ТАУ), гістидин (ГІС), аргінін (АРГ), орнітин (ОРН), цитрулін (ЦИТ), треонін (ТРЕ), аланін (АЛА), триптофан (ТРИ), гліцин (ГЛІ), пролін (ПРО), гідроксипролін (Г-ПРО), α -амінобутират (ААБ), валін (ВАЛ), ізолейцин (ІЛЕ), лейцин (ЛЕЙ), фенілаланін (ФЕН), тирозин (ТИР), лізин (ЛІЗ).

Статистична обробка експериментальних даних проведена за допомогою програми статистичного аналізу Statistica 6 з використанням непараметричних методів χ^2 -квадрат і Фішера. Відмінності вважалися значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У гострому періоді у крові дітей з ГІЕ достовірно частіше виявляли зміни наступних АК (табл. 1): глутамат ($p=0,001$), гліцин ($p=0,038$), аланін ($p=0,001$), валін ($p=0,01$), треонін ($p=0,028$) частіше були підвищеними, а триптофан — зниженим ($p=0,000$); частіше змінювався рівень ізолейцину ($p=0,007$). При використанні точного критерію Фішера статистично значущі відмінності виявлені також для наступних АК: аргінін ($p_{Fet}=0,011$), лізин ($p_{Fet}=0,011$), метіонін ($p_{Fet}=0,015$), лейцин ($p_{Fet}=0,021$), гістидин ($p_{Fet}=0,028$), тирозин ($p_{Fet}=0,015$), цистин ($p_{Fet}=0,035$).

Участь деяких із цих АК у функціонуванні ЦНС в умовах гіпоксії доведено багатьма дослідженнями [2,4,5,12]: перезбудження надмірним глутаматом NMDA-рецепторів є провідним у патогенезі ПЕ. Збігаються з літературними даними і підвищення рівнів гліцину (гальмівний медіатор), а також зміни рівнів гістидину і цистину, які є природними антиоксидантами [4].

Нами також виявлені зміни рівнів інших АК при гіпоксичному ураженні. Аланін та АК з розгалуженим ланцюгом (валін, ізолейцин) можуть бути джерелом глюкози в глюконеогенезі і включатися в енергетичний обмін — аланін як складова коензиму А, валін у циклі лимонної кислоти [1,3], і їх підвищення може бути компенсаторним на пошкоджуючу дію ішемії.

Метіонін виступає не тільки донатором метильних груп у синтезі активних речовин (фосфатидилхолін, катехоламіни тощо), але й через метіонін-тРНК задіяний в ініціації процесів трансляції та може впливати на регуляцію метаболічних процесів, що змінюється під дією гіпоксії [1]. Так, встановлено, що перезбудження NMDA-рецепторів порушує епігенетичну регуляцію (деметилування) активності D-аспартат-оксидази [6]. Виявлене зниження рівнів триптофану і тирозину може бути наслідком їх активного використання як субстратів для синтезу нейромедіаторів — серотоніну і дофаміну, а також катехоламінів [3].

У ранньому відновному періоді достовірно частіше змінювались рівні глутамату ($p=0,007$), аланіну ($p=0,007$), треоніну ($p=0,013$), лізину ($p=0,003$), триптофану ($p=0,003$), гістидину ($p=0,008$), глутаміну ($p=0,003$), орнітину ($p=0,024$), цитруліну ($p=0,005$), метіоніну ($p=0,024$) та серину ($p=0,031$).

При використанні точного критерію Фішера статистично значущі відмінності виявлені також для гліцину ($p_{Fet}=0,030$), аргініну ($p_{Fet}=0,01$), ізолейцину ($p_{Fet}=0,027$), аспартату ($p_{Fet}=0,014$) та аспарагіну ($p_{Fet}=0,019$).

У відновному періоді зберігалось підвищення рівнів АК, що задіяні в енергетичному метаболізмі та глюконеогенезі, — аланіну та треоніну. Це корелює з даними, що після ПІ спостерігається тривала депресія метаболізму мітохондрій [7]. Ми також виявили більш виразні зміни АК, залучених до детоксикації аміаку: крім аргініну, частіше зміненими були цитрулін, орнітин, глютамін, можливо, як відповідь на катаболізм при гіпоксії. Часто знижені

Таблиця 1

Зміни рівнів амінокислот крові у обстежених дітей

АК	Група А (n=77)				p	Група В (n=75)				p
	I A (n=60)		II A (n=17)			I B (n=57)		II B (n=18)		
	↓	↑	↓	↑		↓	↑	↓	↑	
АСП	5	5	0	0	0,96	10	4	0	0	0,66
ГЛУ	3	20	0	0	0,01*	1	21	0	0	0,007*
АСН	5	7	0	0	0,133	8	5	0	0	0,083
ГЛН	1	7	0	0	0,282	10	15	0	0	0,003*
АЛА	4	26	0	0	0,001*	2	20	0	0	0,007*
СЕР	3	3	0	0	0,40	14	3	0	0	0,031*
ГЛІ	0	10	1	0	0,038*	1	16	0	1	0,109
ТРЕ	8	16	0	1	0,028*	7	13	0	0	0,013*
ГПРО	0	11	0	1	0,21	0	1	0	0	0,57
ПРО	3	2	0	0	0,47	3	6	0	0	0,199
ГІС	11	2	0	0	0,11	24	2	1	0	0,008*
АРГ	1	15	0	0	0,057	4	11	0	0	0,052
ОРН	0	5	0	0	0,22	9	9	0	0	0,024*
ЦИТ	14	1	1	0	0,227	17	6	0	0	0,005*
ААБ	6	1	0	0	0,336	0	5	0	0	0,193
ТИР	13	2	0	0	0,071	5	3	0	0	0,243
ФЕН	1	4	0	0	0,47	4	2	0	0	0,357
ТРИ	28	6	0	0	0,000*	20	0	0	0	0,003*
ЛІЗ	1	15	0	0	0,057	3	22	0	0	0,003*
МЕТ	1	20	0	1	0,63	7	11	0	0	0,024*
ЦИС	10	8	1	0	0,113	1	3	0	0	0,513
ТАУ	0	4	0	0	0,274	1	6	0	0	0,296
ІЛЕ	13	11	0	0	0,007*	4	8	0	0	0,105
ЛЕЙ	3	11	0	0	0,089	6	5	0	0	0,131
ВАЛ	5	18	0	0	0,010*	9	0	0	0	0,072

Примітка: * — статистично значуща різниця при порівнянні груп ($p<0,05$).

аспартат і аспарагін задіяні у механізмах ексайтотоксичності, а також в імунній відповіді і фагоцитозі [2]; серин залучається до нейропротекції [9], синтезу медіаторів та глутатіону.

Провідними клініко-неврологічними синдромами у обстежених дітей з ПЕ у гострому періоді були: синдром пригнічення ЦНС — у 46 (67,7%) дітей, судомний синдром — у 31 (51,7%) дитини; 29 (48,3%) дітей перенесли набряк головного мозку. Проведено дослідження співвідношення змін рівнів АК із розвитком цих клінічних проявів. У дітей, у яких на тлі ПЕ розвинувся судомний синдром (табл. 2), достовірно частіше знижувався рівень триптофану ($p=0,016$) і підвищувався аспартат ($p=0,034$); також частіше підвищувався аланін, однак $p=0,165>0,05$.

Триптофан та аланін залучені, відповідно, до нейротрансмітерного та енергетичного метаболізму, тобто їх підвищення може бути «дією у відповідь» для захисту. Високі рівні аспартату підвищують ексайтотоксичність [2], що може поглиблювати ураження клітин ЦНС та,

Таблиця 2

Сполученість змін амінокислот, для яких виявлений зв'язок з наявністю судомного синдрому у дітей з ГІЕ

АК	Судоми (n=31)				Немає судом (n=29)				Похибка Р
	↓	N	↑	Σ	↓	N	↑	Σ	
Група А									
ТРИ	20	9	2	31	8	17	4	29	0,016*
АСП	1	25	5		4	25	0		0,034*
АЛА	2	12	17		2	18	9		0,165
Група В									
ТИР	5	16	0	21	1	32	3	36	0,023*
МЕТ	4	24	8		3	17	1		0,057

Примітка: * – статистично значуща різниця при порівнянні груп (p<0,05).

можливо, грати роль у патогенезі судом у новонародженого. У відновному періоді у дітей з неонатальними судомами достовірно частіше був знижений тирозин (p=0,023) – попередник дофаміну та катехоламінів. Частіше підвищувався метіонін, хоча p=0,057>0,05.

Перенесли набряк мозку в гострому періоді ГІЕ 29 (48%) обстежених дітей. При аналізі АК у них (табл. 3) достовірно частіше зустрічалося зниження рівнів аспарагіну (p=0,038) і триптофану (p=0,043), а також цистину (p=0,085), в той час як за відсутності набряку мозку рівні аспарагіну і цистину частіше були підвищені. Можливо, це наслідок виснаження при важкому ураженні мозку процесів, до яких залучені ці АК: енергетичний і нейротрансмітерний (триптофан, аспарагін) метаболізм, антиоксидантна функція (цистин) та інші. Достовірної різниці щодо змін амінокислот у відновному періоді ГІЕ у дітей після набряку мозку не виявлено, вірогідно, ці зміни АК при набряку мозку були реакцією на гостре ураження та нівелювались після стабілізації стану.

При синдромі пригнічення ЦНС (табл. 4) достовірно частіше визначалися зміни АК циклу сечовини у бік їх зниження (для цитруліну p=0,048, для аргініну p=0,044), а також зниження метіоніну та ізолейцину, що може

Таблиця 3

Сполученість змін амінокислот, для яких виявлений зв'язок із наявністю набряку мозку у дітей з ГІЕ

Група А	Набряк мозку				Немає набряку				Похибка Р
	↓	N	↑	Σ	↓	N	↑	Σ	
АСН	5	22	2	29	0	26	5	31	0,038*
ТРИ	18	10	1		10	16	5		0,043*
ЦИС	6	22	1		4	20	7		0,085

Примітка: * – статистично значуща різниця при порівнянні груп (p<0,05).

Таблиця 4

Сполученість змін амінокислот, для яких виявлений зв'язок із синдромом пригнічення ЦНС у дітей з ГІЕ

АК	Синдром пригнічення ЦНС				Немає синдрому				Похибка Р
	↓	N	↑	Σ	↓	N	↑	Σ	
Група А									
ЦИТ	14	31	1	46	0	14	0	14	0,048*
МЕТ	1	34	11		0	5	9		0,019*
АРГ	1	37	8		0	7	7		0,044*
ІЛЕ	13	26	7		0	10	4		0,067
Група В									
ТИР	6	22	2	30	0	26	1	27	0,038*
ТРИ	14	16	0		6	21	0		0,048*

Примітка: * – статистично значуща різниця при порівнянні груп (p<0,05).

Таблиця 5

Сполученість змін амінокислот, для яких виявлений зв'язок із синдромом збудження ЦНС при ГІЕ

АК	Збудження ЦНС				Немає збудження ЦНС				Похибка Р
	↓	N	↑	Σ	↓	N	↑	Σ	
Група А									
ЦИС	0	3	3	6	10	39	5	54	0,016*
ТАУ	0	4	2		0	52	2		0,046*
Група В									
ГЛУ	1	0	4	5	0	34	18	52	0,000*
ГІС	0	4	1		24	27	1		0,027*

Примітка: * – статистично значуща різниця при порівнянні груп (p<0,05).

бути наслідком порушення детоксикації аміаку та енергетичного дефіциту і грати роль у патогенезі синдрому пригнічення ЦНС. У відновному періоді синдрому пригнічення достовірно частіше визначалося зниження рівнів тирозину (p=0,038) і триптофану (p=0,048), що може бути наслідком виснаження нейротрансмісії.

При синдромі збудження ЦНС у гострому періоді (табл. 5) достовірно частіше підвищувався рівень цистину (p=0,016) і таурину (p=0,046). Таурин є збуджуючою АК та має нейропротекторну роль при гіпоксії [10]; цистин задіяний в енергетичному обміні, синтезі таурину. У відновному періоді частіше підвищувався глутамат.

Висновки

1. У гострому періоді ГІЕ достовірно частіше підвищувались рівні глутамату, гліцину, аланіну, валіну, метіоніну і лізину, тобто АК, які передусім залучені до ексайтотоксичності, енергетичного обміну та глюконеогенезу. Знижувались триптофан і тирозин, а також гістидин і цистин, необхідні для синтезу медіаторів та антиоксидантної дії.

2. У відновному періоді порівняно з гострим частіше були змінені амінокислоти, залучені до детоксикації аміаку, енергетичного метаболізму.

3. Рівні АК відрізнялися залежно від клінічного перебігу ГІЕ: при судомному синдромі частіше знижувався триптофан і підвищувався аспартат, а у відновному періоді знижувався тирозин та підвищувався метіонін. У дітей, які перенесли набряк мозку, з більшою частотою відзначалося зниження аспартату, триптофану, цистину. При синдромі пригнічення ЦНС у гострому періоді частіше знижувався цитру-

лін, у відновному — тирозин та триптофан; при синдромі збудження частіше підвищувалися цистин і таурин.

4. Виявлені зміни підтверджують залученість цих АК до патогенезу та механізмів компенсації при ГІЕ, що дає підстави для проведення метаболічної корекції.

Перспективи подальших досліджень. Ми вважаємо доцільним дослідження змін АК крові разом із органічними сполуками сечі (газова хроматографія) для більш глибокого вивчення взаємодії метаболічних шляхів при ГІЕ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов / А.О. Сырвая, Л.Г. Шаповал, В.А. Макаров [и др.]. — Харьков: Щедра садиба плюс, 2014. — 228 с.
2. Пипа Л.В. Вивчення впливу ексайтотоксичних амінокислот на ступінь порушення свідомості при гнійних менингітах у дітей / Л.В. Пипа, Т.В. Свістільнік // Здоровье ребенка. — 2013. — №4. — С.47.
3. Северин С.Е. Биологическая химия: учебник / С.Е. Северин. — 2-е изд. — Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 784 с.
4. Стан нейроамінокислот у хворих у гострому періоді інфаркту мозку з когнітивними порушеннями / І.С.Зозуля, В.І. Боброва, М.П. М'ясникова, Н.С. Сич // Международный неврологи. журн. — 2010. — №7(37).
5. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие: в 2 т. / Н.П. Шабалов. — 3-е изд., испр. и доп. — Москва: МЕДпресс-информ, 2004. — Т.І. — 608 с.
6. Age-Related Changes in D-Aspartate Oxidase Promoter Methylation Control Extracellular D-Aspartate Levels and Prevent Precocious Cell Death during Brain Aging / Punzo D., Errico F., Cristino L. [et al.] // J. Neurosci. — 2016. — Mar 9; 36(10). — P.3064—78. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3881-15.2016
7. Changes in Cerebral Oxidative Metabolism during Neonatal Seizures Following Hypoxic-Ischemic Brain Injury / Mitra S., Bale G., Mathieson S. [et al.] // Front Pediatr. 2016. — Vol.4. — P.83. doi: 10.3389/fped.2016.00083.
8. Glucose and Intermediary Metabolism and Astrocyte-Neuron Interactions Following Neonatal Hypoxia-Ischemia in Rat / Brekke E., Berger H.R., Wider?e M. [et al.] // Neurochem Res. — 2017. — Vol.42, №1. — P.115—132. doi: 10.1007/s11064—016—2149—9.
9. Increased concentrations of both NMDA receptor co-agonists D-serine and glycine in global ischemia: a potential novel treatment target for perinatal asphyxia / Fuchs S.A., Peeters-Scholte C.M., de Barse M.M. [et al.] // Amino Acids. — 2012. Vol.43, №1. — P.355—363. Doi: 10.1007/s00726-011-1086-9.
10. Neuroprotective actions of taurine on hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats / Zhu X.Y., Ma P.S., Wu W. [et al.] // J. brainresbull. — 2016. — Vol.124. — P.295—305. — doi: 10.101606.010. Epub 2016 Jun 21.
11. The association between antioxidant enzyme polymorphisms and cerebral palsy after perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy / Esih K., Goricar K., Dolzan V., Rener-Primec Z. // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2016. pii: S1090—3798(16)30075—7. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.05.018.
12. Zhang X.-M. Kainic acid-induced neurotoxicity: targeting glial responses and glia-derived cytokines / Xing-Mei Zhang, Jie Zhu // Current Neuropharmacology. — 2011. — Vol.9. — P. 388—398.

Сведения об авторах:

Яновская Анна Алексеевна — заочный аспирант каф. медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета.

Адрес: г. Харьков, пр. Независимости, 13; тел. (057) 700-32-17.

Гречанина Елена Яковлевна — член-корр. НАМН Украины, д.мед.н., проф. каф. медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета.

Адрес: г. Харьков, пр. Независимости, 13.

Гречанина Юлия Борисовна — д.мед.н., зав. каф. медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета.

Адрес: г. Харьков, пр. Независимости, 13.

Статья поступила в редакцию 2.03.2017 г.

УДК 616-018.2:612.751.3

К.Н. Ахмедли

Особенности дефицита макро- и микроэлементов при дисплазии соединительной ткани

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):117-119; doi 10.15574/SP.2017.84.117

В статье представлены современные сведения об участии магния, кальция и других макро- и микроэлементов в обмене веществ, в частности в метаболизме соединительной ткани. Освещены основные патогенетические механизмы формирования различных патологических состояний, в том числе дисплазии соединительной ткани, вследствие дефицита этих элементов. На основании анализа литературных данных сделаны выводы о важности изучения изменений микро- и макроэлементов у детей с дисплазией соединительной ткани для ранней диагностики патологии.

Ключевые слова: дети, соединительная ткань, дисплазия, магний, кальций.

The features of macro- and micronutrients deficiency in the connective tissue dysplasia

K. Akhmedly

Azerbaijan Medical University, Baku

The modern knowledge of magnesium, calcium and other macro- and micronutrients participation in a metabolism, in particular, the metabolism of connective tissue are presented in the article. The author examines the main pathogenetic mechanisms of different pathological states, including, a dysplasia of connecting tissue owing to deficiency of these elements. On the basis of the literary data analysis, the conclusions on importance of studying of micro- and macronutrients changes in children with a dysplasia of connective tissue for early diagnosis of the pathology are drawn.

Key words: children, connective tissue, dysplasia, magnesium, calcium.

Особливості дефіциту макро- і мікроелементів при дисплазії сполучної тканини

К.Н. Ахмедлі

Азербайджанський медичний університет, м. Баку

У статті наведено сучасні відомості про участь магнію, кальцію та інших макро- і мікроелементів в обміні речовин, зокрема у метаболизмі сполучної тканини. Висвітлено основні патогенетичні механізми формування різних патологічних станів, у тому числі дисплазії сполучної тканини, внаслідок дефіциту цих елементів. На підставі аналізу літературних даних зроблено висновок про важливість вивчення змін мікро- і макроелементів у дітей з дисплазією сполучної тканини для ранньої діагностики патології.

Ключові слова: діти, сполучна тканина, дисплазія, магній, кальцій.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) является одной из наиболее частых патологий, с которыми сталкиваются в своей практике врачи. Наследственные или приобретенные соединительнотканые изменения могут привести к нарушению жизненно важных функций различных органов [6,13].

На протяжении всей жизни, особенно при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды, при отсутствии коррекции дефицита минералов количество и тяжесть диспластических признаков прогрессивно растет, в результате чего развиваются определенные изменения гомеостаза. В первую очередь возникает недостаточность таких макроэлементов, как магний (Mg), кальций (Ca), фосфор (P). Как известно, эти элементы регулируют процессы образования и формирования коллагеновых волокон, контролируют нормальное развитие скелета [4,12,15,17].

В настоящее время изучается влияние дефицита Mg на соединительную ткань и структуру костной ткани. Согласно литературным данным, при дефиците Mg наблюдается не только нарушение синтеза важнейших компонентов соединительной ткани, но и усиление их деградации [19].

При хроническом дефиците Mg возникают такие симптомы, как уменьшение мышечного тонуса, астенизация, развиваются остеопения, признаки ДСТ. Давно известна роль Ca и Mg как основных макроэлементов для формирования соединительной ткани в целом и костной ткани, в частности. Так, Mg составляет 59%, а Ca — 40% скелета. В случаях дефицита Mg при нормальном или повышенном уровне Ca усиливается активность протеолитических ферментов (металлопротеиназ), вследствие чего происходит ремоделирование коллагеновых волокон [18].

Доказано, что составные части ферментных систем зависят от метаболических процессов в соединительной ткани, а также от процессов синтеза и деградации ее структурных элементов [3,11,12].

Магний является универсальным регулятором биологических и физиологических процессов организма. Он регулирует энергетический, пластический и электролитный обмены [1,7]. Основная функция магния заключается в обеспечении синтеза коллагена. С другой стороны, при недостаточности Mg возникает деградация коллагеновых и эластических волокон, а также полисахаридных цепей. В то же время наблюдается повышение секреции металлопротеиназ

и усиление активности лизилоксидазы и транслгутаминазы [2].

Отрицательные последствия дефицита магния не ограничиваются изменениями метаболизма соединительной ткани. Так, он может стать причиной состояний, вызывающих нарушение электрической стабильности клеток, а это, в свою очередь, может привести к дисфункции нервных клеток, кардиомиоцитов, клеток костной ткани, внутренних органов и сосудов. Кроме этого, если продолжительный дефицит Mg сопровождается гиподинамией и гипокальциемией, то в будущем наблюдается формирование сколиоза и остеохондроза позвоночника. В ряде работ была доказана эффективность лечения детей с ДСТ с помощью препарата магния [9,17].

Известно, что мышечная ткань тесно связана с соединительной тканью. Так, любая недостаточность макроэлементов и/или функциональное нарушение, влияющее на мышечную систему, не может не влиять и на соединительную ткань [6].

Особое значение проблема нарушений гомеостаза остеотропных минералов приобретает при синдроме гипермобильности суставов (СГМС) — одном из частых проявлений ДСТ с облигатными качественными и/или формативными изменениями опорно-двигательного аппарата. При этом у пациентов с СГМС роль кальция — ведущего эссенциального элемента, участвующего в формировании структуры костной ткани, не ограничивается процессами остеогенеза. Немаловажным представляется участие кальция в модуляции нейро-мышечной передачи и обеспечении сократимости скелетной мускулатуры [6,13], а функциональная способность и стабильность внутрисуставных элементов во многом зависят от тонуса и силы периартикулярных мышц. Снижение мышечнотонических функций, нарушение чувства суставно-мышечной проприоцепции предрасполагают к формированию осложнений гипермобильного синдрома — подвывихов и вывихов, имеющих часто упорный и рецидивирующий характер.

Кальций укрепляет кости и зубы, регулирует процессы сокращения мышц, свертывания крови, а также передачу нервных импульсов [4,21].

При гипермобильности суставов, возникшей в связи с ДСТ, в крови детей наблюдается уменьшение общего и ионизирующего кальция [5].

Помимо этого, кальций также оказывает влияние непосредственно на функции тропонина I, являющегося белковым комплексом.

Соединившись с тропонином, Ca способен влиять на его строение. Компоненты мышечных волокон размещаются в тропомиозине. Тропонин, в основном, находится в скелетной мускулатуре и мышечной ткани сердца. Как сердечная мышца, так и скелетная мускулатура, управляется изменением концентрации внутриклеточного Ca. Так, при повышении концентрации происходит сокращение мышцы, а при уменьшении — расслабление.

В течение последнего десятилетия все еще продолжается изучение роли микроэлементов в основных биохимических процессах, осуществляющих формирование соединительной ткани. Так, доказано, что микроэлементы являются неразделимыми частями ферментной системы, контролирующей ремоделирование, метаболизм и синтез структурных компонентов соединительной ткани [14,15,20].

Медь влияет на активность фермента лизилоксидазы, формирование в ширину перекрестных цепей эластических и коллагеновых волокон, в результате чего обеспечивается плотность матрикса соединительной ткани, завершенность взаимосвязей между ее компонентами.

Цинк оказывает влияние на ремоделирование коллагеновых волокон соединительной ткани и формирование костной ткани. Основная роль такого элемента, как бор, заключается в участии в процессах остеогенеза, поскольку он играет важную роль в метаболизме витамина D и, в то же время, оказывает влияние на активность паратиреоидного гормона, управляющего обменом кальция, фосфора, магния [10,21].

Американские ученые доказали, что хронический дефицит указанных микроэлементов (медь, бор, марганец) у детей увеличивает процент возникновения костных дефектов. За последние 10 лет частота указанной патологии повысилась до 46,96% [22,23].

В литературе имеются указания на то, что железо принимает участие в метаболизме всех типов коллагенов. Ряд исследований показал, что хронический дефицит железа тормозит синтез коллагена в костях и одновременно является причиной нарушения фосфорнокальциевого обмена.

Марганец активирует большинство ферментов. Он напрямую воздействует на коллаген и протеогликаны, являющиеся основными белками соединительной ткани. Указанные белки играют важную роль в строении и развитии

костной и хрящевой тканей, основу которых составляет соединительная ткань.

Изучение макро- и микроэлементов при ДСТ у детей, несомненно, будет способствовать более полному пониманию патогенетических основ данной патологии.

Таким образом, исследование особенностей изменений микро- и макроэлементов у детей с ДСТ, являясь дополнительным диагностическим критерием, позволяет поставить диагноз на ранних стадиях патологии задолго до определения явных клинических признаков заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А.Л. Применение магния и оротовой кислоты в кардиологии: методические рекомендации / А.Л. Верткин. — Москва, 1997. — С. 23.
2. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний / О.А. Громова. — Москва, 2006. — С. 176.
3. Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани / О.А. Громова // Дисплазия соединит. ткани. — 2008. — №1. — С. 23—32.
4. Дроздовська С.Б. Алельний поліморфізм генів, асоційованих з фізичною працездатністю, у спортсменів різних видів спорту / С.Б. Дроздовська, В.Є. Досенко, В.М. Ільїн // Вісник укр. товариства генетиків і селекціонерів. — 2012. — Т.10, №2. — С. 235—244.
5. Дубовая А.В. Результаты исследования элементного гомеостаза детей с atopическим дерматитом / А.В. Дубовая, А.П. Коваль, И.П. Гончаренко // Актуальные проблемы клинической, экспериментальной, профилактической медицины, стоматологии и фармации : материалы 71-й Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых. — Донецк, 2008. — С. 30—31.
6. Ершова О.Б. Кальций и витамин D: все ли мы о них знаем? / О.Б. Ершова, К.Ю. Белова, А.Н. Назарова // РМЖ. — 2011. — №12(19). — С. 719—724.
7. Кадурина Т. И. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. — Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2009. — 704 с.
8. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани / Викторова И.А., Нечаева Г.И., В.П. Конев [и др.] // Российские мед. вести. — 2009. — Т.14, №1. — С. 76—85.
9. Кудрин А.В. Микроэлементы в неврологии. Обучающие программы ЮНЕСКО / А.В. Кудрин, О.А. Громова. — Москва, 2006. — С. 274.
10. Кузнецова Е.Г. Биологическая роль эссенциальных макро- и микроэлементов и нарушения их гомеостаза при пиелонефрите у детей / Е.Г. Кузнецова, Р.Р. Шияев // Педиатр. фармакол. — 2007. — Т.4(2). — С. 53—57.
11. Микронутриенты в питании здорового и больного человека: справочное руководство по витаминам и минеральным веществам / Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. — Москва: Колос, 2002. — С.174—175.
12. Нечаева Г.И. Вариабельность сердечного ритма у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / Г.И. Нечаева // Дисплазия соединит. ткани. — 2008. — № 1. — С. 10—13.
13. Нечаева Г.И. Кардио-гемодинамические синдромы : дис. ... д-ра мед. наук / Г.И. Нечаева. — Омск, 1994. — С. 374.
14. Оберлис Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Д. Оберлис, Б. Харланд, А. Скальный. — Санкт-Петербург : Наука, 2008. — С. 145—418.
15. Скальная М.Г. Макро- и микроэлементы в питании современного человека; эколого-физиологические и социальные аспекты / М.Г. Скальная, С.В. Нотова. — Москва : РОМЭМ, 2004. — 310 с.
16. Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы / И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Кардиология. — 2008. — №10. — С. 14—20.
17. Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / И.Ю. Торшин, О.А. Громова // РМЖ. — 2008. — Т.16, №4(314). — С. 230—38.
18. Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Ремедиум. — 2000. — С. 31—33.
19. Фролова Т.В. Особенности микроэлементного баланса при диспластикозависимой патологии недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т.В. Фролова, О.В. Охупкина // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : рос. сб. науч. тр. с междунар. уч. — Москва—Тверь-Санкт-Петербург, 2010. — С. 86—91.
20. Effects of magnesium on the production of extracellular matrix metalloproteinases in cultured rat vascular smooth muscle cells / Yue H., Lee J.D., Shimizu H. [et al.] // Atherosclerosis. — 2003. — Vol.166(2). — P.271—277.
21. Persicov A.V. Unstable molecules form stable tissues / A.V. Persicov, B. Brodsky // Proc. Natl. Acad. Sci. — 2002. — Vol.99(3). — P.1101—1103.
22. Role of copper in collagen cross-linking and its influence on selected mechanical properties of chick bone and tendon / Opsahl W., Zeronian H., Ellison M. [et al.] // J. Nutr. — 1982. — Vol.112(4). — P.708—716.
23. Severe nutritional iron-deficiency anaemia has a negative effect on some bone turnover biomarkers in rats / Diaz-Castro J., Lopez-Frias M.R., Campos M.S. [et al.] // Eur. J. Nutr. — 2012. — Vol.51(2). — P.241—247.

Сведения об авторах:

Ахмедли К.Н. — каф. детских болезней III, Азербайджанский Медицинский Университет.

Статья поступила в редакцию 11.01.2017 г.

УДК: 616.743:616.428-002]-002.5-055.15

Г.В. Корниенко¹, В.А. Дмитряков¹, В.Н. Свекатун², А.И. Михальчук³

Клинический случай туберкулёзного шейного лимфаденита у мальчика 10 лет

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина

²Запорожская городская многопрофильная детская больница №5, Украина

³Запорожская областная клиническая детская больница, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):120-123; doi 10.15574/SP.2017.84.120

Приведен клинический случай туберкулёзного шейного лимфаденита у ребенка школьного возраста. Акцентируется внимание педиатров на необходимости детального, целенаправленного сбора туберкулёзного анамнеза с целью установления возможного тубконтакта у больных с клиникой лимфаденита.

Ключевые слова: дети, лимфаденит, туберкулёз.

A clinical case of tuberculous cervical lymphadenitis in a 10-year-old boy

G.V.Kornienko¹, V.A.Dmitryakov¹, V.N.Svekaton², A.I.Mihalchuk³

¹Zaporozhye State Medical University, Ukraine

²Zaporozhye City Multifield Children's Hospital No. 5, Ukraine

³Zaporozhye Regional Clinical Children's Hospital, Ukraine

A clinical case of tuberculous cervical lymphadenitis in a school-aged child is represented in the article. The attention of pediatricians is focused on the detailed, results-oriented tuberculosis medical history taking to determine the probable tubercular contact in patients with signs of lymphadenitis.

Key words: children, lymphadenitis, tuberculosis

Клінічний випадок туберкульозного шийного лімфаденіту у хлопчика 10 років

Г.В. Корнієнко¹, В.А. Дмитряков¹, В.Н. Свекатун², А.І. Михальчук³

¹Запорізький державний медичний університет, Україна

²Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня №5, Україна

³Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня, Україна

Наведено клінічний випадок туберкульозного шийного лімфаденіту у дитини шкільного віку. Акцентовано увагу педіатрів на необхідності детального, цілеспрямованого збору туберкульозного анамнезу з метою встановлення вірогідного тубконтакту у хворих з клінікою лімфаденіту.

Ключові слова: діти, лімфаденіт, туберкульоз.

Увеличение лимфатических узлов у детей наблюдается довольно часто. Воспалительный либо опухолевый процесс зачастую вовлекаются шейные и подчелюстные лимфоузлы [1,2,5]. Так, по данным ряда авторов, увеличение шейных лимфоузлов встречается более чем в 50% от всех случаев их гиперплазии [2,5].

Как правило, гиперплазия лимфоузла имеет неспецифический характер и возникает в ответ на инфицирование со стороны кожных покровов, слизистой носо- и ротоглотки, полости среднего уха или зубов. Прогрессирование воспалительного процесса может привести к гнойному расплавлению лимфоузла, требующему экстренного хирургического вмешательства. Наличие местных признаков абсцедирования — болезненный инфильтрат на месте лимфоузла(лов), гиперемия кожи и местная гипертермия, отёчность тканей и флюктуация — являются показанием к ургентной операции — вскрытию гнойного очага.

Оперативное вмешательство у детей почти всегда проводится под общим обезболиванием

и заключается во вскрытии гнойника, его санации и дренировании. Обязателен посев гноя на флору и цитологическое исследование содержимого, что позволяет более точно верифицировать диагноз и проводить патогенетическое лечение. Естественно, необходим также поиск и санация первичного очага инфекции, который, правда, далеко не всегда можно обнаружить.

Помимо «банального» неспецифического воспалительного процесса, причиной гиперплазии лимфоузлов может быть как опухолевое, так и специфическое их поражение. Если «опухолевая настороженность» присуща большинству врачей, о ней много говорят и пишут, то этого нельзя сказать о «туберкулёзной настороженности» [3].

К сожалению, опыт подтверждает, что фтизиатры не даром говорят об эпидемии туберкулёза в Украине. Наше наблюдение туберкулёзного шейного лимфаденита у мальчика 10 лет является лишним тому подтверждением.

Больной К., м., 10 лет, ученик 5-го класса средней школы. Житель одного из сёл Запо-

рожской области. С пяти лет живёт с бабушкой, которая является опекуном. Отец и мать ребёнка, как алкоголики, лишены родительских прав.

Первый раз находился на стационарном лечении в отделении гнойной хирургии Запорожской областной клинической детской больницы (ЗОКДБ) с 10.08.16 г. по 26.08.16 г. с диагнозом «Левосторонний шейный гнойный лимфаденит» (и.б. №7845).

За неделю до поступления у ребёнка появился болезненный инфильтрат на шее справа, кзади от кивательной мышцы, гипертермия до субфебрильных цифр, боль при движении головой. В связи с неэффективностью консервативного лечения (мазевые повязки) и отрицательной динамикой, районный хирург направил больного в отделение гнойной хирургии Запорожской ОКДБ.

Из анамнеза, со слов бабушки, следовало, что мальчик рос и развивался соответственно возрасту. На диспансерном учете не состоял. Из перенесённых заболеваний отмечает только ОРВИ. Детскими инфекциями не болел. Вирусный гепатит и туберкулёзный контакт отрицает. Пищевая и медикаментозная аллергия в анамнезе отсутствовали.

При поступлении состояние больного средней тяжести. Жаловался на умеренную боль в области инфильтрата шеи. Температура субфебрильная. При ороскопии патологии не выявлено, катаральных явлений не было. Со стороны внутренних органов и систем без особенностей.

St.locales. В области шеи справа, по заднему краю грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, в средней её трети, определялся болезненный, малоподвижный инфильтрат до 6 см в диаметре. При пальпации инфильтрата и повороте головы в противоположную сторону боль усиливалась. Кожа над инфильтратом не изменена, гиперемии не было, местная гипертермия отсутствовала. В центре инфильтрата определялся участок размягчения (2x2 см).

В общем анализе крови лейкоцитоз до 11 тысяч, без нейтрофильного сдвига в лейкоцитарной формуле: Эр. 3,5 млн, Нв 110 г/л, ЦП 0,9, Л 11,0 тыс., СОЭ 51 мм/час, п2, с76, э2, л16, м4. Надо заметить, что высокая СОЭ удерживалась всё время пребывания больного в стационаре.

Учитывая клинику левостороннего шейного лимфаденита с признаками абсцедирования, а также наличие лейкоцитоза, urgentный хирург выставил показания к вскрытию гнойника. Операция проведена под местным обез-

боливанием. Сделан небольшой разрез в зоне флюктуации, в центре инфильтрата. Получено до 10 мл жидкого гноя без запаха. Проведен посев на флору и чувствительность к антибиотикам, который роста не дал. Гнойный очаг санирован раствором перекиси водорода и дренирован резиновым выпускником. В послеоперационном периоде больной получал: цефтриаксон в/м, диклофенак в/м, йогурт в капсулах, перевязки, симптоматическое лечение.

Отмечена положительная динамика. Температура нормализовалась, болевая реакция исчезла, прекратилось гноетечение из раны, которая зажила вторично, под коркой. Инфильтрат на шее уменьшился в размерах. В удовлетворительном состоянии 26.08.16 г. ребёнок выписан домой с рекомендацией наблюдения у педиатра и хирурга по месту жительства. Назначен приём лимфомиозота в каплях. К моменту выписки общий анализ крови нормализовался, но оставалась ускоренной СОЭ до 18 мм/час. Рекомендован контрольный осмотр детского хирурга Запорожской ОКДБ через 3–4 недели.

Настораживал, в плане специфической природы воспалительного процесса, результат УЗИ инфильтрата шеи от 23.08.16 г., накануне выписки: определяется увеличенный лимфоузел шеи (35x25 мм); узел гипоэхогенный, овоидный, неоднородный (пестрый) за счёт массивных гиперэхогенных очагов с выраженным дистальным затуханием сигнала за очагами; жидкостных очагов нет. Контуры узла бугристые. Заключение — «Кальциноз? Казеозный распад?» (рис.).

На контрольный осмотр к хирургу ребёнок явился через месяц. Общее состояние удовлетворительное. В области инфильтрата шеи, который оставался прежних размеров, неделю как открылся свищевой ход на месте послеопе-

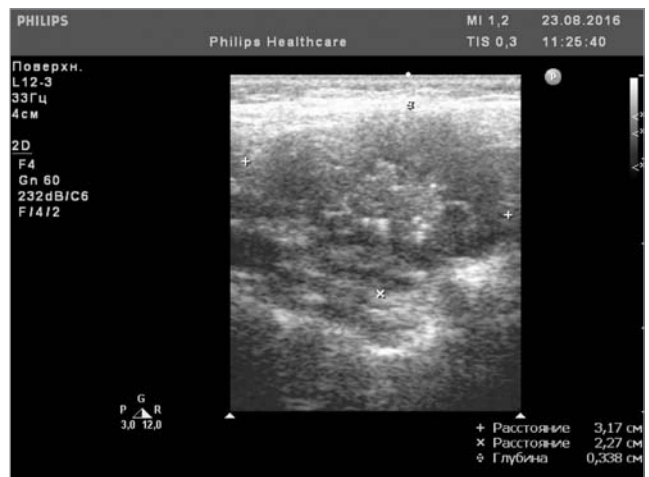


Рис. УЗИ инфильтрата шеи ребёнка К. от 23.08.16г.

рационного рубца. Со свища периодически мутное скудное отделяемое.

Ребёнок 26.09.16 г. повторно госпитализирован в отделение гнойной хирургии Запорожской ОКДБ (и.б. №9526).

При пальпации инфильтрата шеи определялся плотный, безболезненный, малоподвижный конгломерат лимфатических узлов до 5–6 см в диаметре, что соответствовало его размеру при выписке. Отделяемого со свища на момент поступления не было.

Более углублённый сбор анамнеза у опекуна-бабушки позволил выявить туберкулёзный контакт, имевший место ещё до оформления опекуна. Оказалось, что до четырех лет ребёнок жил с родителями-алкоголиками, среди постоянных «гостей» которых был больной туберкулёзом. Бабушка отрицает туберкулёзный контакт за время проживания внука с ней.

Учитывая новые анамнестические и клинические данные, принято решение провести более тщательное обследование ребёнка с целью уточнения или исключения специфической природы шейного лимфаденита.

Результаты обследования: ОАК (от 26.09.16г.) Эр. 3,6 млн, Нв 117 г/л, ЦП 0,9, Л 9,0 тыс., СОЭ 18 мм/час, п8, с56, э4, л28, м4 (тенденция к увеличению СОЭ сохранилась). ОАМ (от 26.09.16г.) — норма.

Посев отделяемого со свища (удалось сделать на второй день госпитализации) роста микробной флоры не дал.

Цитологическое исследование отделяемого: в препаратах имеются элементы воспаления, в основном нейтрофилы; признаки специфического воспаления не обнаружены; единичные кокки; на 100 клеток — нейтрофилы 97%, лимфоциты 2%, моноциты 1%).

УЗИ образования правой боковой поверхности шеи (от 28.09.16 г.) — данные идентичны данным, полученным при первой госпитализации больного. Врач, проводивший УЗИ, опять высказал предположение о специфической природе воспаления лимфоузлов шеи.

Рентгенография органов грудной клетки (от 27.09.16 г.): легочные поля без очаговых инфильтративных теней; корни структурны, не расширены; синусы свободны; тени средостения и сердца не расширены.

Результаты туберкулиновых проб: БЦЖ от 11.11.2005 г. — знак 4 мм. Реакция Манту 2ТЕ: 2006 г. — 4 мм; 2007 г. — отриц.; 2008 г. — отриц.; 2010 г. — сомн.; 2012 г. — 12 мм; 2013 г. — 11 мм; 2014 г. — 13 мм; 2015 г. — 8 мм. После

2015 г. проба Манту не проводилась, у фтизиатра мальчик не наблюдался.

УЗИ органов брюшной полости (от 04.10.16 г.): увеличенных лимфоузлов, объёмных образований и патологии со стороны внутренних органов брюшной полости не выявлено.

Учитывая результаты обследования, клинические данные и динамику заболевания, 04.10.2016 г. ребёнок консультирован фтизиатром Запорожского областного противотуберкулёзного диспансера (ЗОПТД).

В диспансере, с целью уточнения специфического генеза заболевания, сделана очередная проба Манту и проведен Диаскинтест [4,5]. Результаты туберкулиновых проб учтены через 72 часа. Как проба Манту, так и Диаскинтест были резко положительны.

Томография органов грудной клетки (сделанная также в тубдиспансере): легочные поля без очаговых и инфильтративных теней, в правом корне лёгкого мелкие обызвествлённые бронхопульмональные лимфоузлы.

Рекомендован перевод больного в детское отделение тубдиспансера с диагнозом «Туберкулёзный лимфаденит шеи справа». Переведён (07.10.16 г.) для проведения этиотропного патогенетического лечения.

Во время второго этапа госпитализации получал: браксон в/м, диклофенак в/м, йогурт в капсулах, повязки с димексидом (1:4) на область шейных лимфоузлов. Отмечена положительная динамика — существенно уменьшился инфильтрат шеи справа, прекратилось выделение со свища. Ретроспективно мы связали это с возможной чувствительностью палочки Коха к антибиотику аминогликозиду (браксону).

Следует заметить, что при первой госпитализации больного была допущена диагностическая ошибка, не позволившая вовремя установить этиологию лимфаденита.

Выводы

1. У больных с клиникой лимфаденита необходим детальный, целенаправленный сбор туберкулёзного анамнеза с целью установления возможного тубконтакта, особенно если ребёнок из неблагополучной «асоциальной» семьи.

2. «Туберкулёзная настороженность» предполагает, что обследование больного с лимфаденитом неясной этиологии, как минимум, должно включать детальный сбор туберкулёзного анамнеза, информацию о сделанных пробах Манту, рентгенографию органов груд-

ной клетки, УЗИ области увеличенных лимфоузлов и, при необходимости, томографию лёгких.

3. В клинике туберкулёзного лимфаденита, в отличие от банального неспецифического воспаления лимфоузлов, зачастую отсутствуют симптомы общей интоксикации, а для местного статуса менее характерны гиперемия кожи, местная гипертермия и отёк тканей.

4. В общем анализе крови типична не только высокая СОЕ, но и, в большинстве случаев,

лимфоцитоз (который, однако, у нашего больного не имел места).

5. Диагностику специфического поражения лимфатических узлов значительно облегчает цитологическое исследование отделяемого со свища или непосредственное исследование ткани лимфоузла, после пункционной либо открытой биопсии. Высокой информативностью обладает также Диаскинтест, позволяющий подтвердить специфическую природу поражения, определить его активность и облегчить проведение патогенетического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Я.П. Дифференциальный диагноз при генерализованной лимфаденопатии / Я.П. Гончаров, Л.Л. Сидорова // *Терапія*. — 2011. — № 9. — С. 66—70.
2. Зайков С.В. Дифференциальная диагностика синдрома лимфаденопатии / С.В. Зайков // *Клінічна імунол. Алергол. Інфектол.* — 2012. — №4. — С. 20—23.
3. Поствакцинальные БЦЖ-осложнения в детской хирургической практике / И.П. Журило, А.В. Черкун, К.В. Латышов [и др.] // *Хірургія дитячого віку*. — 2012. — № 4(37). — С. 70—74.
4. Терехина Т.В. Эффективность использования Диаскинтеста у детей Ставропольского края / Т.В. Терехина, О.Д. Баронова, Н.Н. Моисеева // *Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом : материалы Всерос. науч.-практ. конф.* — СПб., 2011. — С. 387—388.
5. Терещенко С.Ю. Периферическая лимфаденопатия у детей: дифференциальная диагностика. Часть 1. Общие сведения. Локальная лимфаденопатия / С.Ю. Терещенко // *Consilium medicum. Педиатрия*. — 2011. — № 3. — С. 91—98.
6. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтест) при туберкулезной инфекции у детей и подростков / Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В. [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. — 2010. — № 1. — С. 10—15.

Сведения об авторах:

Корниенко Григорий Васильевич — к.мед.н., ассистент каф. детских болезней ФПО Запорожского государственного медицинского университета.

Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28-а; тел. (061) 224-93-75.

Дмитряков В.А. — д.мед.н., проф. каф. детских болезней ФПО Запорожского государственного медицинского университета.

Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28-а; тел. (061) 224-93-75.

Свекатун В.Н. — КУ «Запорожская городская многопрофильная клиническая больница №5». Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28А.

Михальчук Александр Игоревич — врач УЗИ второй категории Запорожской областной клинической детской больницы.

Адрес: г. Запорожье, пр. Соборный, 70; тел. (061) 764-34-52.

Статья поступила в редакцию 11.01.2017 г.

НОВОСТИ

Причину возникновения врожденного дефекта удается выявить только в 20% случаев

Серьезные врожденные пороки развития наблюдаются примерно в одном случае из 33. Только в 2006 году детей с такими пороками родилось почти восемь миллионов. Их лечение крайне дорого, а смертность, вызванная серьезными пороками развития, крайне высока. В 2013 году в США каждая пятая смерть среди детей до года произошла из-за таких пороков.

Ученые неоднократно исследовали, какие именно факторы могут провоцировать пороки развития, но перевести эти факторы в конкретные причины довольно затруднительно. Сотрудники Университета Юты (University of Utah School) решили установить причины возникновения врожденных дефектов у детей, родившихся в штате с 2005 по 2009 год. Всего за эти годы было зарегистрировано 270878 рождений, 5538 новорожденных появилось на свет с серьезными

пороками развития (около 2%). Определенную конкретную причину удалось установить только в 20,2% случаев (1114 детей). У 1052 детей наблюдались хромосомные или генетические дефекты, тератогенные факторы играли роль в 4,1% случаев, и еще в 1,4% случаев проблемы при рождении возникали у близнецов.

У 4391 (79,8%) человек причину возникновения дефекта найти не удалось. У 3875 детей были единичные случаи пороков развития, у 266 подобный порок развития наблюдался у кого-то из близких родственников. Такой большой процент дефектов неизвестной этиологии показывает, что наука все еще несовершенна в деле определения конкретных причинно-следственных связей в области развития человека. Чтобы восполнить этот пробел, необходима совместная работа клиницистов, исследователей и эпидемиологов, а также более качественные методы исследования эмбрионов.

Источник: www.doktor-med.ru

УДК 616.71-003.84-036.17-053.2+616.831.31

О.І. Дорош¹, М.Р. Шеремет¹, О.А. Петрончак^{2,3}, Ю.С. Масиник^{4,5}

Інфантильний злоякісний остеопетроз у дитини з апалічним синдромом

¹Комунальний заклад Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (КЗ ЛОР ЗУСДМЦ), м. Львів, Україна

²Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр, м. Львів, Україна

³Комунальний заклад Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро», м. Львів, Україна

⁴Центр медичних інновацій «NOVO», м. Львів, Україна

⁵Комунальна 4-та міська клінічна лікарня, м. Львів, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):124-133; doi 10.15574/SP.2017.84.124

У статті описується рідкісний клінічний випадок інфантильного злоякісного остеопетрозу (ІЗОП) у 2-місячної дівчинки з апалічним синдромом, висвітлюється складність диференціально-діагностичного пошуку.

Ключові слова: діти, інфантильний злоякісний остеопетроз, апалічний синдром.

Malignant infantile osteopetrosis in a child with apallic syndrome

O.I. Dorosh¹, M.R. Sheremet¹, O.A. Petronchak^{2,3}, Yu.S. Masynik^{4,5}

¹Lviv Regional Council Public Institution «Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre»

²Lviv State Regional Cancer Treatment and Diagnostic Centre, Ukraine

³Communal Institution of Regional Council Lviv Regional Bureau of Morbid Anatomy, Ukraine

⁴Centre of Medical Innovations «NOVO», Lviv, Ukraine

⁵Communal Healthcare Institution 4th City Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

The article describes a rare clinical case of malignant infantile marble bones disease in an female infant 8 weeks of age with apallic syndrome. The complexity of differential diagnostic search is presented as well.

Key words: children, infantile malignant osteopetrosis, apallic syndrome.

Инфантильный злокачественный остеопетроз у ребенка с апаллическим синдромом

О.И. Дорош¹, М.Р. Шеремет¹, О.А. Петрончак^{2,3}, Ю.С. Масиник^{4,5}

¹Коммунальное учреждение Львовского областного совета

«Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина

²Львовский государственный онкологический региональный лечебно-диагностический центр, Украина

³Коммунальное учреждение Львовского областного совета «Львовское областное патологоанатомическое бюро», Украина

⁴Центр медицинских инноваций «NOVO», г. Львов, Украина

⁵Коммунальная 4-я городская клиническая больница, г. Львов, Украина

В статье описан редкий клинический случай инфантильного злокачественного остеопетроза у двухмесячной девочки с апаллическим синдромом. Подчеркивается сложность дифференциально-диагностического поиска.

Ключевые слова: дети, инфантильный злокачественный остеопетроз, апаллический синдром.

Вступ

Остеопетроз (ОП) — рідкісне захворювання, причиною якого є генетичний дефект [1–3]. При цьому патологічному стані надмірно продукується кісткова тканина та сповільнюються процеси її резорбції внаслідок порушення диференціації, функціональної активності остеобластів або зменшення їх кількості [1–3,16]. Це призводить згодом до крихкості кісток у пацієнтів, незважаючи на високу щільність кісткової тканини. Остеопетроз викликає пригнічення кістково-мозкового кровотворення з подальшим формуванням екстремедулярного кровотворення з компенсаторним збільшенням розмірів печінки, селезінки та лімфатичних вузлів, неврологічні розлади, пов'язані з компресією нервів, а також відста-

вання у фізичному розвитку [5]. У літературі описано щонайменше дев'ять видів ОП з різноманітними клінічними та рентгенологічними ознаками [16]. Автосомно-домінантна форма ОП зазвичай перебігає безсимптомно й діагностується випадково у старшому дитячому або ж у дорослому віці [7,37]. Найважчим за перебігом є інфантильний (злоякісний) остеопетроз (ІЗОП). Його перші клінічні прояви відмічаються уже з народження та швидко прогресують [5,28]. Більшість дітей помирають на першому році життя, не отримавши лікування. При вродженому ОП недостатність мезенхіми призводить до спотворення процесів окостеніння з надлишковим розвитком компактною речовини, що є причиною атрофії кістково-мозкової тканини з розвитком анемії,

тромбоцитопенії. У неонатальному періоді та ранньому грудному віці у дітей диференціальна діагностика цитопеній є складною проблемою, що може включати фізіологічні або ятрогенні причини, такі як вроджені чи набуті інфекції, генетичні захворювання, імунні процеси, різноманітні гематологічні захворювання: вроджені лейкемії, мієлодиспластичний синдром тощо [29].

Тому вважаємо, що дане повідомлення про випадок ІЗОП, який демонструє складність діагностики цієї хвороби, є цікавим для широкого кола спеціалістів.

Клінічний випадок. Дівчинка народилася від першої вагітності, ускладненої артеріальною гіпертензією. Мати дитини — двадцятиоднорічна здорова жінка. Із сімейного анамнезу з'ясовано, що у родині батька були неодноразові випадки смерті немовлят на перших місяцях життя. Пологи відбулися природнім шляхом у 36 тижнів. У пологах — слабкість родової діяльності, стимуляція окситоцином. Навколоплідні води меконіальні. При народженні маса тіла 3000 г, довжина 52 см, обвід голови 34 см. Після народження стан дитини був вкрай важким, проводилася первинна реанімація (інтубація трахеї та штучна вентиляція легень, аспірація шлункового вмісту). Оцінка за шкалою Апгар 5/6/7 балів. У віці 5,5 год. у важкому стані дитина госпіталізована у відділення інтенсивної терапії недоношених новонароджених дітей Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ). У неврологічному статусі — кома, судомний синдром, відсутня реакція на світло; велика пологова пухлина в тім'яно-потиличній ділянці. Дихальні розлади з потребою у кисневій терапії (5 днів), спричинені аспіраційною пневмонією. У першу добу після народження у гемограмі: еритроцити (ер) $3,7 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін (гб) 144,0 г/л, лейкоцити (лейк) $44,2 \times 10^9$ /л, мієлоцити (мц) 0%, еозинофільні нейтрофіли (е) 0,0%, паличкоядерні нейтрофіли (п) 12,0%, сегментоядерні нейтрофіли (с) 60,0%, лімфоцити (л) 24,0%, моноцити (м) 4,0%, тромбоцити (тр) $380,0 \times 10^9$ /л, ШОЕ 50 мм/год. Біохімічні показники: непрямий білірубін 21,0 мкмоль/л. Дослідження на TORCH-інфекції (цитомегаловірус, токсоплазмоз, сифіліс, СНІД) негативні. Після відносної стабілізації стану у віці восьми днів для подальшого лікування дитина переведена у відділення патології недоношених дітей. Утримувалася патологічна неврологічна симптоматика у вигляді синдрому виразного цере-

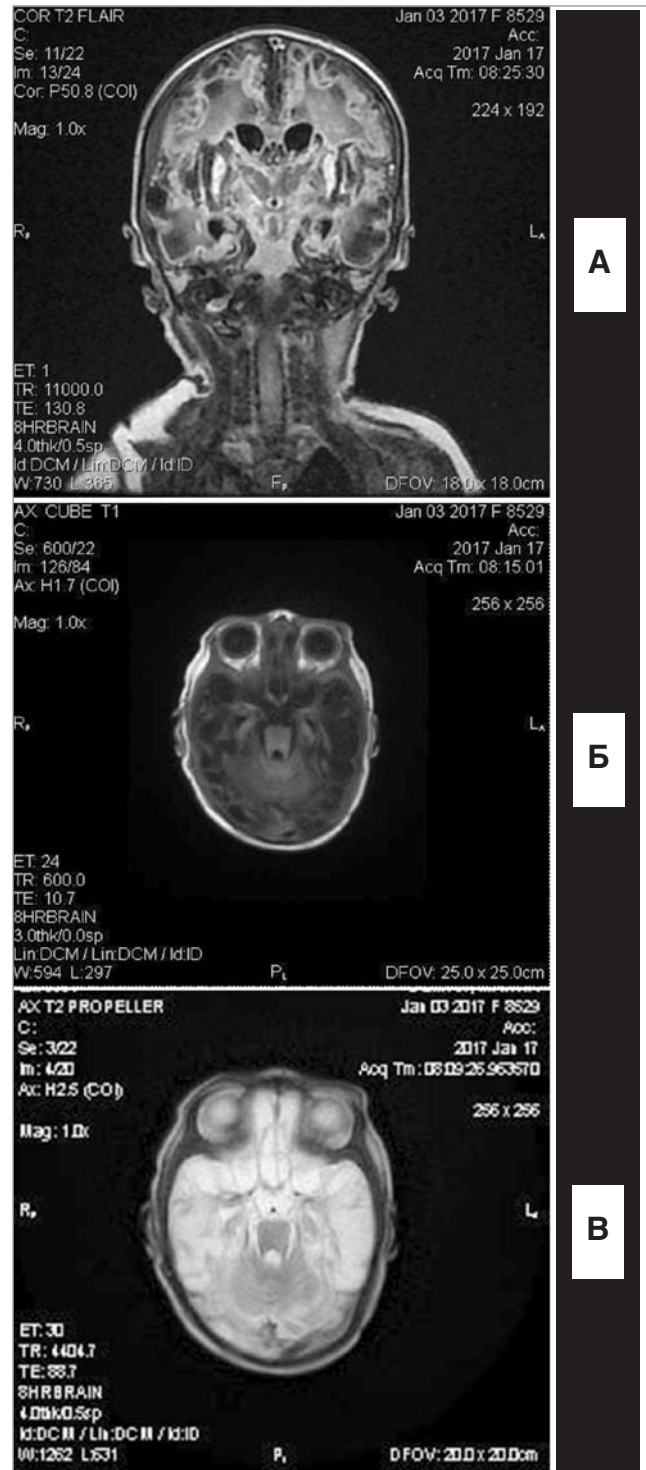


Рис. 1. А, Б, В. МРТ головного мозку

брального пригнічення, судомного синдрому, бульбарних розладів. Скринінг слуху пройшла. Огляд офтальмолога — оптичні середовища прозорі, множинні крововиливи в ділянці дисків зорових нервів.

З приводу глибокого неврологічного дефіциту виконано магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку й виявлено: дифузні ділянки кистозної енцефаломалії паренхіми головного мозку білатерально. Кора

різко витончена з дрібними геморагічними вогнищами. Аналогічні вогнища візуалізуються в ділянці базальних ядер та в ділянці середнього мозку. Мозочок звичайної структури та інтенсивності МР-сигналу. Серединні структури не зміщені. Шлуночкова система помірно дилатована; бокові шлуночки на рівні отворів Монро шириною до 5 мм, III шлуночок шириною до 4 мм. Порожнина прозорої перетинки шириною до 6 мм. Субарахноїдальні конвексимальні простори вільні, компенсаторно поширені. Гіпофіз, супраселлярна ділянка без особливостей. Незначне, нерівномірне зниження інтенсивності сигналу в T1/T2 режимах від кісткового мозку кісток черепа. Висновок: «Дифузні енцефаломаліяційні зміни паренхіми головного мозку, викликані перенесеним гіпоксико-ішемічним ураженням» (рис. 1 А, Б, В).

У віці 1 міс. 10 днів дитина госпіталізована у відділення інтенсивної терапії КЗ ЛОР ЗУСДМЦ у важкому стані. Важкість стану зумовлена судомним синдромом, бульбарними розладами, грубим неврологічним дефіцитом, дихальною та серцево-судинною недостатністю, пневмонією, недоношеністю. При госпіталізації лімфопроліферативного синдрому не виявлено. Активні рухи в кінцівках відсутні, голову не тримала, опора на ніжки відсутня. У загальному аналізі крові: ер $2,98 \times 10^{12}/л$, гб 96 г/л, лейкоц $16,7 \times 10^9/л$, мц 0,0%, е 12,0%, п 19%, с 21,0%, л 38,0%, м 10,0%, Тр $66,0 \times 10^9/л$, ШОЕ 50,0 мм/год. Біохімічні показники: загальний білірубін 7,7 мкмоль/л, АЛТ 18,3 МО/л, АСТ 46,0 МО/л, креатинін 41,9 мкмоль/л, сечовина 4,6 ммоль/л, ЛДГ 487,0 МО/л. K^+ 5,3 ммоль/л, Na^+ 148,0 ммоль/л, Са 2,0 ммоль/л, Р 1,2 ммоль/л, лужна фосфатаза 412 МО/л, глюкоза 3,3 ммоль/л, загальний білок 53,6 г/л. На рентгенографії органів грудної клітки (Ro-ОГК): гіперпневматоз лівої

легені з широкими міжреберними проміжками. Права частина грудної клітки деформована за рахунок виразної «талії», в медіально-базальному відділі ділянка щільної інфільтрації, корені перекриті тінню серця, синуси вільні. Серце у формі «чобітка». Ro-висновок: правобічна пневмонія, ознаки порушення бронхіальної прохідності (рис.2).

УЗД черева, тимусу, щитоподібної залози (виконувалися неодноразово) – без особливостей.

Після стабілізації стану дитина переведена у соматичне відділення. Утримувались ознаки важкого органічного ураження ЦНС, клоніко-тонічні судоми правої руки. Періодично у калових масах були прожилки крові.

На контрольних Ro-ОГК відзначалося відновлення пневматизації легеневої тканини. Електрокардіографія (ЕКГ): ритм синусовий, синусова брадикардія. Синдром здовженого QT. Міокардіальні і перикардіальні зміни, гіпоксія міокарда. Метаболічно-електролітні порушення.

Нейросонографія: структури мозку симетричні, звивини виразні. Паренхіма мозку з виразними ділянками енцефаломаліяції. Виразна дилатація бокових шлуночків, лобні роги – 16 мм, тіло – 20 мм. Поглиблені потиличні роги до 22 мм. Розширені скроневі роги до 10 мм. 3-й шлуночок поширений – 6 мм; 4-й шлуночок – 9 мм, не деформований. Велика цистерна – 5 мм.

Консультація офтальмолога: очне дно – диски зорових нервів (ДЗН) сіро-рожеві. Судини – венули помірно розширені, артерії в нормі. Макулярна ділянка виразна.

У гемограмі спостерігалось поглиблення номохромної анемії: гб 70,0–75,0 г/л, ер $2,14–2,39 \times 10^{12}/л$, тромбоцитопенія $5,0–26,0–33,0 \times 10^9/л$; траплялися поодинокі нормоцити у формулі крові. У біохімічному аналізі крові спостерігалися транзиторні дизелектролітні зміни: гіперкаліємія (5,9–7,4 моль/л), гіпернатріємія з максимальним значенням 159,0 ммоль/л, гіпокальціємія 2,0 ммоль/л, синдром цитолізу з підвищенням АЛТ – коливання 66,0–240,0 МО/л та АСТ 66,0–409,0 МО/л, максимальне підвищення загального білірубину до 27,0 мкмоль/л.

Застосовувалась багатокомпонентна терапія: антибактерійна, протисудомна, інфузійна, харчування через назогастральний зонд. Відзначалася гемотрансфузійна залежність (отримувала неодноразові трансфузії еритромаси та тромбоконцентрату).

Проводилася диференціальна діагностика двопаросткової цитопенії з широким діапазоном патології: між цитопенією, зумовленою

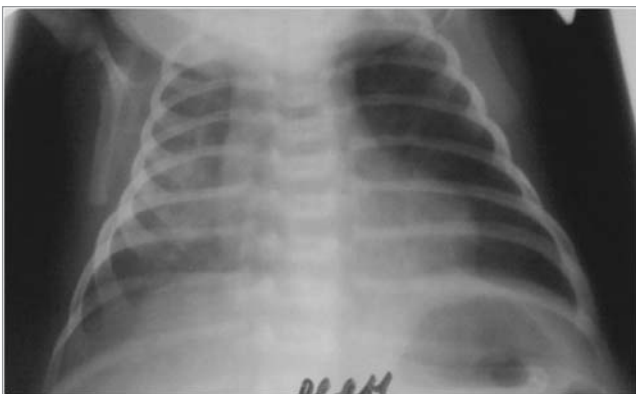


Рис. 2. Правобічна пневмонія, ознаки порушення бронхіальної прохідності

внутрішньоутробною інфекцією, септичним станом, як наслідок дефіциту фолатів на ґрунті прийому протисудомних середників, імунним процесом, мієлодиспластичним синдромом, дебіотом гемобластозу та хворобою накопичення.

Виконано додатково наступні дослідження: фолієва кислота 20,0 нг/мл (норма 4,6–34,8), вітамін В₁₂ 1263,0 пг/мл (норма 191–663), залізо сироваткове 33,7 ммоль/л, паратгормон 9,2 пмоль/л (норма 1,26–10,21). Пряма проба Кумбса від'ємна. Інфекційна панель: ВІЛ (СНІД), сифіліс, токсоплазмоз, цитомегаловірус, вірус герпесу 1-го і 2-го типу, віруси гепатитів В і С, парвовірус В19 не виявлені.

Дитина консультована генетиком. Виконано імуноферментне дослідження краплі крові для виключення хвороби накопичення: β – глюкозидаза 2244,2 pmol/spot*20h (норма 200,0–2000,0), кисла сфінгомеліназа 1356,0 pmol/spot*20h (норма 200,0–3500,0), β – галактозидаза 0,28 pmol/spot*21h (норма 0,5–3,2), що заперечило класичні форми хвороби Гоше та хвороби Німана–Піка (тип А/В).

На 13 добу перебування у КЗ ЛОР ЗУСДМЦ (у віці 1 міс. 23 днів) зроблено першу пункцію кісткового мозку. У пунктаті: на тлі нормальної клітинності препаратів відзначалося розширення мієлоїдного паростка за рахунок підвищеного вмісту молодих форм (індекс дозрівання становить 1,02 при нормі 0,6–0,8) і звуження еритроцитарного паростка без порушення дозрівання. Мегакаріоцитарний паросток помірно звужений, представлений переважно мегакаріоцитами I–II ступеня зрілості з різко зниженою функцією тромбоцитоутворення. Дизпоез не виражений. Гемофагоцитоз та анаплазовані клітини не виявлені.

Призначено терапію преднізолоном у дозі 2 мг/кг, на 18 добу преднізолон замінено на дексаметазон у дозі 3 мг/кг по преднізолону, однак без ефекту.

Враховуючи важкість стану дитини, утримання нез'ясованої двопаросткової цитопенії, резистентної до глюкокортикоїдних гормонів, гемотрансфузійну залежність, повторно зроблено кістково-мозкову пункцію у віці 2 міс. 11 днів. У мієлограмі: схожі зміни, на фоні помірної клітинності препаратів відзначалося звуження еритроцитарного паростка та звуження мегакаріоцитарного паростка, відсутність кістково-мозкового ретикулюму. Мегакаріоцитарний паросток був представлений нефункціонуючими мегакаріоцитами I–II ступеня зрілості. Дизпоез не виражений.

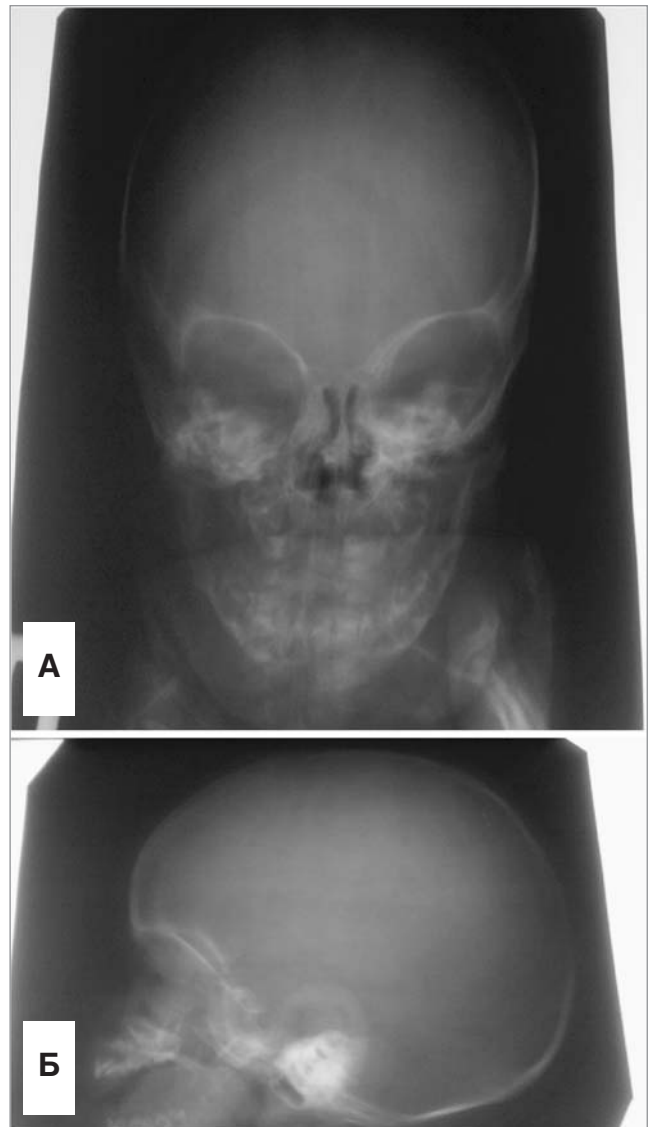


Рис. 3. Ро-кісток черепа: А — фронтальна проекція: ущільнення структури скроневих кісток, Б — бокова проекція: ущільнення структури скроневих кісток

Ознак гемофагоцитозу та клітин екстрамедулярного походження не виявлено.

При проведенні повторної пункції аспірат кісткового мозку отримано із суттєво глибокого проколу, що спонукало припущення діагнозу ОП. Виконано трепанаційну біопсію кісткового мозку.

Ро-кісток черепа: ущільнення структури скроневих кісток (рис. 3 А, Б).

Ро-нижніх кінцівок: келихоподібно розширені метафізи з нерівномірною структурою (рис. 4).

Гістологічний висновок: «Фрагменти хрящової тканини з невеликими ділянками кісткової тканини із потовщенням кісткових балок, що мають «мозаїчну будову» за рахунок острівців хрящової тканини. Кістковий мозок целюлярний з ділянками редукції навколо змінених кісткових балок. Враховуючи клінічні дані,

морфологічні зміни в трепанобіоптатах відповідають інфантильному ОП» (рис. 5, 6).

Таким чином, у дитини у віці 2 міс. 11 днів було діагностовано ІЗОП з вторинною недостатністю гемопоезу.

У віці дитини 2 міс. 25 днів гостро прогресувало погіршення загального стану, відбувалося наростання вогнищевої неврологічної симптоматики у вигляді геміпарезу, анізокорії, асиметрії очних щілин, вибухання та пульсації великого тім'я, конвульсій. На ехоенцефалографії (Ехо-ЕГ) зміщення М-ехо на 1 мм вліво. Запідозрено крововилив у головний мозок. Контрольна комп'ютерна томографія головного мозку не проводилася з огляду на нетранспортабельний стан дитини. Для подальшого лікування переведена у відділення реанімації та інтенсивної терапії, де отримувала увесь спектр багатокомпонентної терапії. Дитина консультована неврологом, офтальмологом, нейрохірургом.

Померла у віці 3 місяці 1 день. На автопсії виявлено окрім мієломалаяційних змін ознаки гнійного менінгоенцефаліту, діагноз ІЗОП підтверджено.

Обговорення

Остеопетроз (також відомий під назвою «мармурова хвороба») – це генетично детерміноване орфанне захворювання скелета, яке характеризується підвищенням щільності кісток внаслідок порушення функції остеокластів та призводить до інвалідизації та ранньої смерті пацієнтів [1–37]. Поширеність захворювання не перевищує одного випадку на 100–200 тисяч новонароджених, зустрічається один випадок доброякісної форми хвороби на 20 000 новонароджених [1–3]. Виняток становить Чувашія, де на 3500–4000 новонароджених зустрічається один випадок ОП [1,3]. Захворюваність на ІЗОП у дітей не залежить від статі. Природжений ОП спостерігається переважно у родичів. Він зрідка реєструється в сім'ях, де не було сімейних випадків хвороби [10]. Можна припустити, що випадки ранньої смерті новонароджених у родині батька дитини були пов'язані з наявністю у них аутосомно-рецесивної форми ОП.

Остеопетричні стани є досить варіабельними за своїми проявами і важкістю. Вони можуть проявлятися, починаючи з неонатального дебюту, із загрозливими для життя ускладненнями та виявлятися зовсім випадково при рентгенологічних дослідженнях з при-



Рис. 4. Ро-нижніх кінцівок, келихоподібно розширені метафізи з нерівномірною структурою

воду переломів кісток або з інших причин. Клінічна презентація ІЗОП починається у перші місяці життя. До симптомокомплексу входить: депресія кістково-мозкового крово-

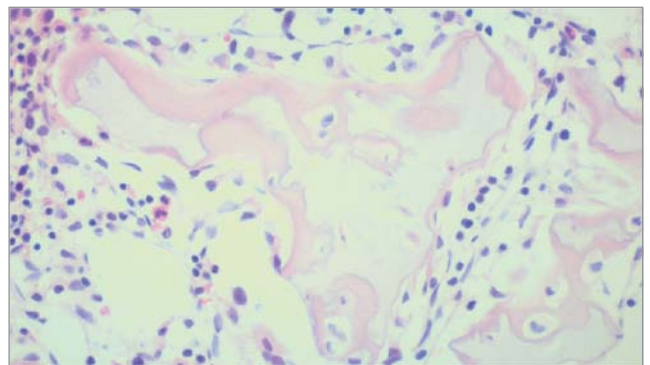


Рис. 5. Кісткова трабекула мозаїчної будови з редукованим кістковим мозком навколо

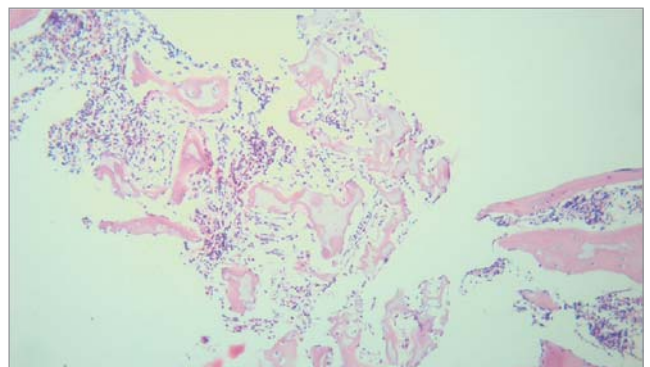


Рис. 6. Кісткові балки потовщені, неправильної форми, мозаїчної будови за рахунок острівців хрящової тканини. Кістковий мозок з ознаками редукції навколо змінених кісткових балок

творення (цитопенічний синдром), гепатолієнальний синдром [27], порушення зору [13,35], слуху, атрезія хоан [23], неврологічна симптоматика, відставання у розвитку, гіпокальціємія [26,27], можлива гіперплазія ясен [27] та вторинний гіперпаратиреоз, залучення ендокринної системи [6], які реєструють досить рідко.

За даними літератури, у більшості хворих на ІЗОП осіб є певні фенотипові ознаки, які проявляються різною мірою, – широко розміщені очі, широкі вилиці та інші деформації черепа та лицевого скелета, товсті губи і розгорнуті назовні ніздрі (?) [16,21]. У пацієнтів із ІЗОП можливі пероральні проблеми: затримка прорізування зубів, гіподонтія, деформація зубного ряду, гіпоплазія емалі, демінералізація емалі та дентину, може розвинути остеомієліт нижньої щелепи [4]. Дентологічні порушення можуть відновитися після успішної трансплантації стовбурових клітин [17,18,24]. G. Dozier та співавт. (2005) повідомляють, що 78,0% індивідуумів з ОП мають втрату слуху. Порушена пневматизація соскоподібної кістки і звуження зовнішнього слухового проходу, евстахієвої труби та внутрішнього слухового ходу часто призводять до отиту, що зумовлює нейросенсорну втрату слуху і параліч лицевого нерва [23, 31].

У дітей, хворих на ОП, зустрічаються імунні порушення. У немовлят з ІЗОП бувають рецидивні інфекції внаслідок дефекту в макрофагальній функції [16]. Лейкоцитоз, який присутній у ранній стадії захворювання, може трансформуватися в лейкопенію. У таких пацієнтів часто поєднується хоанальний стеноз із порушеннями в імунній системі, що можуть призвести до хронічного риніту [23,37].

Як відомо, хворим з ОП притаманні гіпокальціємія, низький рівень фосфору та підвищення значення лужної фосфатази у сироватці крові [16]. У нашому випадку рівень кальцію у сироватці крові був незначно нижчим. У повідомленнях S.R. Phadke та співавт. (1999) рівень кальцію у крові пацієнтів був у нормі. Гіпокальціємію пов'язують зі зменшенням активності остеокластів, що може бути іноді причиною судом [25].

Нерідко такі пацієнти скеровуються на консультацію до онкогематолога з приводу змін у загальному аналізі крові. У гемограмі в таких осіб часто виявляється анемія, тромбоцитопенія, анізопоїкілоцитоз, лейкоцитоз і лімфоцитоз. Саме з приводу таких змін представлена дитина консультувалася гематологом. Усі вищезгадані клінічні та, почасти, лабораторні

зміни є неспецифічними, тому диференціальна діагностика патологічного стану дуже широка. Нами проводився комплекс обстежень, спрямованих на виключення внутрішньоутробних інфекцій, аутоімунного процесу, метаболічних, клональних захворювань тощо. Ми провели спектр досліджень, включаючи вірусологічні, бактеріологічні, пункційну та трепанаційну біопсію кісткового мозку. У даній публікації продемонстровано довгий диференціально-діагностичний пошук до остаточної верифікації діагнозу впродовж першого місяця з часу госпіталізації у КЗ ЛОР ЗУСДМЦ.

У пунктаті кісткового мозку деяких хворих на ІЗОП можливе звуження еритроїдного та тромбоцитарного паростків, хоча в деяких осіб зберігається незмінена мієлограма [14,19,37]. У мієлограмі нашої пацієнтки теж було помірне звуження еритроїдного та мегакаріоцитарного паростків без зменшення клітинності.

У трепанобіоптатах пацієнтів з ІЗОП спостерігаються певні патогномонічні зміни ознаки: склерозування, зменшення або відсутності гемопоетичної тканини, неправильна форма кісткових балок, неправильна їх кальцифікація, зменшена кількість [6,34]. Схожу гістологічну картину виявлено у нашої пацієнтки, що мало вирішальне значення у верифікації діагнозу.

При онкологічних процесах пригнічення кровотворення зумовлене проліферацією злоякісного клону клітин, а при ІЗОП це відбувається через склерозування кісткового мозку [34]. Внаслідок порушення функції остеокластів відсутній процес резорбції кістки, що спричиняє надмірну осифікацію із заміщенням кісткового мозку. Гематологічні розлади у дітей з ОП нерідко супроводжуються гемотрансфузійною залежністю [37], що мало місце у згаданій хворій. У подальшому формуються вогнища екстрамедулярного кровотворення, розвиваються гепатоспленомегалії, чого не відбулося у нашої пацієнтки через коротку тривалість хвороби/життя.

Саме характерні рентгенологічні та гістологічні особливості дозволяють підтвердити діагноз ОП. Зміни проявляються підвищенням рентгенологічної щільності кісток та ранньою осифікацією. Рентгенологічна картина залежить від віку пацієнта. У перші місяці життя найбільші зміни відмічаються у кістках з переважанням губчатої речовини – черепа, хребта, ребер, верхніх та нижніх кінцівок – за типом фокального склерозу. Подібні Ro-зміни були виявлені у нашої хворої: у скроневих кістках та

келіхоподібно розширені метафізи з нерівномірною структурою нижніх кінцівок, також на МРТ голови — нерівномірне зниження інтенсивності сигналу в T1/T2 режимах від кісткового мозку кісток черепа. У дітей, старших шести місяців, ущільнення скелету можуть мати генералізований характер [3,5,10,33].

За наявності остеосклеротичних змін у кістках важливо їх диференціювати із вторинними змінами. Необхідно розглядати наступні альтернативні діагнози: псевдогіпопаратиреоїдизм, мукополісахаридоз VI типу, дизостеосклероз, кортикальний гиперостоз, гіпопаратиреоз, хімічне отруєння (наприклад свинцем, фторидами, берилієм), злоякісні пухлини, мієлопроліферативні захворювання, лейкемії тощо [10]. У нашому випадку, крім вищезгаданих діагнозів, хвороби накопичення, внутрішньоутробні інфекції, імунний процес, дефіцит фолатів були виключені, оскільки результати лабораторних досліджень їх не підтвердили.

У фахових публікаціях описуються ряд мутацій, які найчастіше зустрічаються при ІЗОП [3,30]. Швидкість прогресування хвороби залежить від варіанта генетичних порушень. У понад 50,0% осіб виявляється т.з. «чуvasька» мутація гена з найменш агресивним перебігом цієї патології [1]. У таких пацієнтів тривалість життя без лікування може досягати 6–8 років. Атрофія зорових нервів у таких дітей реєструється значно пізніше, ніж при «стандартних» формах ІЗОП, з максимальною тривалістю життя до двох років [1,35]. Е.Л. Сахаровська та ін. (2012) описали певні асоціації між клінічним перебігом хвороби та молекулярним дефектом, асоціацію генотипу і фенотипу [3]. Так, при виявлених мутаціях у генах OSTM1 чи SICN7 характерною ознакою є важка неврологічна презентація. У незначній кількості дітей з мутацією PLEKHM1 перебіг ОП є «лагідним». Пацієнтам з ОП та дефектом диференціювання остеокластів з мутаціями у генах RANK і RANKL, які зустрічаються в поодиноких випадках, притаманні імунні дефекти. N. Simanovsky та співавт. (2016) повідомляють, що хвориміз мутаціями генів TCIRG1 притаманні серйозні радіологічні зміни, патологічні переломи, гідроцефалія та гепатомегалія, лише у цій групі осіб була помічена варусна деформація стегнової кістки [15].

Неврологічні прояви при ОП найчастіше є вторинними, внаслідок обструкції фізіологічних отворів, через які проходять черепно-мозкові нерви, спинний мозок та великі кровенос-

ні судини, що призводить до сліпоты, втрати слуху, парезу лицевого нерва та гідроцефалії [32,36]. На відміну від цих компресійних явищ, у пацієнтів з автосомно-рецесивною формою ОП є явища первинної нейродегенерації, включаючи первинні напади, незважаючи на нормальний рівень кальцію в крові, затримка розвитку, гіпотонія, атрофія сітківки та нейро-сенсорна глухота [32]. На МРТ головного мозку відзначають значну затримку мієлінізації, дифузні ділянки кистозної енцефаломалії паренхіми головного мозку білатерально. Кора різко витончена з дрібними геморагічними вогнищами. Аналогічні вогнища візуалізуються в ділянці базальних ядер та в ділянці середнього мозку. Мозочок звичайної структури. Серединні структури не зміщені. Шлуночкова система помірно дилатована; бокові шлуночки на рівні отворів Монро шириною до 5 мм, III шлуночок шириною до 4 мм. Порожнина прозорої перетинки шириною до 6 мм. Субарахноїдальні конвексимальні простори вільні, компенсаторно поширені. Гіпофіз, супраселлярна ділянка без особливостей.

Незначне, нерівномірне зниження інтенсивності сигналу в T1/T2 режимах від кісткового мозку кісток черепа [14]. Ці пацієнти мають винятково несприятливий прогноз, схильні до гіпокальціємії, титанічних судом [22]. Ще E.J.A. Gerritsen та співавт. (1994) зазначили, що раннє порушення зору в поєднанні із гематологічними розладами асоціюється з поганим прогнозом перебігу хвороби [9]. У нашої пацієнтки відзначалися на МРТ дифузні ділянки кистозної енцефаломалії паренхіми головного мозку білатерально та схожі неврологічні зміни, однак вона реагувала на звукові подразники. На нашу думку, органічне ураження ЦНС у вигляді апалічного та судомного синдромів із бульбарними розладами має комбінований генез. Нейродегенеративні зміни у головному мозку викликані основним захворюванням (ІЗОП) та можуть мати вторинний характер внаслідок гіпоксії, викликаній аспіраційною пневмонією. Про такі зміни повідомляють ряд вчених [20,37]. У літературі описані й інші неврологічні прояви, такі як макроцефалія, судоми, гідроцефалія, психомоторна відсталість і косоокість [21]. Враховуючи наявність глибокого вродженого неврологічного дефіциту із судомним синдромом, з бульбарними розладами, ми вважаємо, що у нашої пацієнтки мала місце саме неврологічна форма ІЗОП з винятково несприятливим прогнозом

перебігу хвороби. Не менш визначальний вплив для поглиблення важкої неврологічної симптоматики мала глобальна ішемія внаслідок аспіраційної пневмонії, що потребувала первинної реанімації, незважаючи на інтенсивну терапію, спрямовану на запобігання незворотних змін в організмі, в постреанімаційний період.

На жаль, у даному випадку нам не вдалося провести молекулярно-генетичне дослідження.

Таким чином, на підставі спадкового анамнезу (наявність неодноразових випадків смерті немовлят на перших місяцях життя у родині батька) у поєднанні з клінікою — глибокий вроджений неврологічний дефіцит із судомним, апалічним синдромом, бульбарними розладами, двопаростковою цитопенією з гемотрансфузійною залежністю, невисокою ефективністю глюкокортикостероїдних гормонів у поєднанні із гістологічними змінами трепанобіоптату та Ro-особливостями скелету — ми верифікували діагноз ІЗОП.

Ведення пацієнтів з ОП вимагає комплексного підходу, з огляду на весь спектр клінічних проблем, у тому числі гематологічних, метаболічних порушень, рецидивних інфекцій, кісткових і неврологічних ускладнень [4]. У цих дітей є проблеми з вигодовуванням, зумовлені бульбарними розладами. Переломи є частою характерною ознакою та однією з класичних особливостей ОП. Вони, як правило, поперечні та виникають після помірної травми, але кісткове дозрівання є нормальним.

Перебіг хвороби при аутосомно-рецесивному ОП є прогресивним. У більшості дітей зі зляканою формою ОП тривалість життя без лікування не перевищує 2–3 роки. Виживання впродовж шести років становить близько 30,0% [9,10]. Переважною причиною смерті хворих при ОП є септичні ускладнення, кровотеча або важка анемія. Тактика лікування в осіб з ІЗОП спрямована на якнайшвидше проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), до часу виникнення незворотних змін. Саме своєчасне проведення ТГСК, до розвитку компресії черепних нервів, дозволяє зберегти пацієнту зір, слух та запобігти розвитку інших ускладнень. За даними ряду публікацій, ефективність ТГСК при ІЗОП становить 45,0–55,0% [21,28]. Інші автори повідомляють про 5-річне виживання у 79,0% хворих на ІЗОП після HLA-ідентичної ТГСК [14].

Молекулярна діагностика допомагає не лише верифікувати діагноз ОП, але й має цін-

ність для генетичного консультування сімей хворих дітей з високим ризиком народження таких пацієнтів, при проведенні пренатальної діагностики, у прийнятті рішення щодо проведення ТГСК. При окремих підваріантах ІЗОП, пов'язаних з порушенням дозрівання остеокластів, наприклад з мутацією в гені RANK ligand, ТГСК є неефективною. Запідозрити такий варіант ОП можна при проведенні патогістологічного дослідження біоптату. «Класичній» формі ОП притаманна достатня кількість остеокластів, а при дефекті RANKL остеокласти відсутні [3]. Таким чином, за даними літератури, на сучасному етапі існує два абсолютні протипоказання для проведення ТГСК через її неефективність. Це наявність дефекту в гені RANKL та неврологічна форма ОП, яка характеризується первинною енцефалопатією і нейродегенерацією, гіпертонусом і швидко прогресуючою затримкою розвитку. Неврологічна форма ОП асоціюється з мутацією в генах OSTM1 чи SICN7. Протипоказаннями для проведення ТГСК можуть бути інші важкі клінічні стани, зумовлені наявністю інфекційного процесу, важкої дихальної недостатності, висока внутрішньочерепна гіпертензія та серйозне відставання в розвитку з втратою слуху та зору [3].

Єдиним ефективним методом лікування вродженого зляканою ОП є ТГСК. А у нашої пацієнтки через такі обставини, як незворотне важке органічне ураження ЦНС у вигляді енцефаломаліяційних та геморагічних змін паренхіми головного мозку, наявність апалічного та судомного синдромів, що є першим протипоказанням для застосування такого способу лікування, цей метод терапії був неможливим. Тому в описаному випадку ТГСК не проводилася з огляду на важкий неврологічний дефіцит, з апалічним синдромом та відсутністю шансів на здорове життя дитини. Нами застосовувалася багатокомпонентна, в основному підтримувальна, симптоматична терапія ускладнень, яка включала антибіотики широкого спектра дії, глюкокортикоїдні гормони, препарати кальцію, трансфузії еритроконцентрату, тромбоконтрату, свіжозамороженої плазми, інфузійну корегуючу терапію, харчові заходи тощо.

За відсутності можливості проведення ТГСК у хворих із аутосомно-рецесивною формою ОП описуються альтернативні методи лікування. Застосовують кальцитрил або інтерферон γ , які сприяють утворенню остео-

кластів, що стимулює резорбцію кісткової тканини [8]. Застосовуються також глюкокортикостероїдні гормони, які перешкоджають ущільненню кісткової тканини і призупиняють поглиблення тромбоцитопенії та анемії [16]. За даними С. Sobacchi та співавт. (2013). розглядається внутрішньоутробне застосування стовбурових клітин, замісна терапія RANKL і введення деносумабу, що є перспективним методом лікування [30]. Препарат деносумаб є моноклональним антитілом людини до ліганду рецептора активатора ядерного фактора κВ (RANKL), який знаходиться на поверхні остеокластів та їх попередників. Препарат, зв'язуючись з лігандом, пригнічує активацію рецептора та, як наслідок, пригнічує активацію, утворення і тривалість життя остеокластів. Таким чином зменшується резорбція кісток і збільшується маса та міцність трабекулярного і кортикального шарів кістки.

Висновки

Діагностика ІЗОП, головним чином, залежить від рентгенологічного та гістологічного досліджень. Проте вона часто затримується через відсутність клінічних підозр. Рання діагностика і своєчасна ТГСК є єдиним дієвим методом лікування ІЗОП, інакше смерть пацієнта неминуча. Трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин, за можливості, слід проводити у якнайшвидші терміни через незворотність важких дотрансплантаційних ускладнень. Тому важливо вчасно встановити діагноз та в стислі терміни провести ТГСК для порятунку життя дитини.

Таким чином, висока пильність педіатрів, дитячих онкогематологів, ортопедів щодо ІЗОП та рання його діагностика дають шанси на порятунок дитини за умови застосування ефективного методу лікування у більшості хворих на ІЗОП. Надзвичайно важливо проводити генетичне консультування сімей із родинними випадками ОП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клинические проявления инфантильной (злокачественной) формы остеопетроза / Е.Л. Сахаровская, Р.У. Степенский, Л.И. Рейголд [и др.] // Онкогематология. — 2010. — №4. — С. 28—32.
2. Остеопетроз («мраморная болезнь») / Л.В. Белозерцева, С.И. Щаднева, М.И. Каткова [и др.] // Современная ревматол. — 2014. — №1. — С.23—26.
3. Рентгенологическая картина злокачественного остеопетроза на ранних и поздних стадиях развития заболевания / Е.Л. Сахаровская, И.Б. Резник, М.М. Дубровин [и др.] // Онкогематология. — 2012. — №4. — С.43—47.
4. «Osteomyelitis of mandible» — a rare presentation of osteopetrosis / I. Ahmad, S.Z. Abbas, F. Haque [et al.] // Ind. J. Radiol. Imag. — 2006. — Vol.16(2). — P.253.
5. A case of infantile osteopetrosis: The radioclinical features with literature update / T.A. El-Sobky, E. Elsobky, I. Sadek [et al.] // Bone Rep. — 2016. — Vol.4. — P.11—16.
6. A histologically diagnosed case with infantile osteopetrosis complicated by hypopituitarism / G. Diniz, O. Olukman, S. Calkavur [et al.] // Case Rep Pathol. — 2015.
7. An infant with splenohepatomegaly: a rare cause / Kathiravan Kalyanasundaram, Podhini Jegadeesan, Sibi Chakravarthy Mohan, Vinoh N Ponnuram // J. Clin. Imaging. Sci. — 2014. — Vol.4. — P.48.
8. Askmyr M.K. Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis / M.K. Askmyr, A. Fasth, J. Richter // Br. J. Haematol. — 2008. — Vol.140. — P.597—609.
9. Autosomal recessive osteopetrosis. Variability of findings at diagnosis and during the natural course / E.J.A. Gerritsen, J.M. Vossen, I.H.G. Van Loo [et al.] // Paediatrics. — 1994. — Vol.93. — P.247—253.
10. Autosomal recessive osteopetrosis: case report of two siblings / Subramaniam Arun, Asha Singh, Mahesh Chavan [et al.] // Oral. Radiology. — 2008. — Vol.24(2). — P. 80—84.
11. Autosomal malignant osteopetrosis. From diagnosis to therapy / A. Mohn, R. Capanna, C. Delli Pizzi [et al.] // Minerva Pediatr. — 2004. — Vol.56(1). — P. 115—118.
12. Brain function in the vegetative state / S. Laureys, S. Antoine, M. Boly [et al.] // Acta Neurol. Belg. — 2002. — Vol.102. — P.177—185.
13. Case report of malignant infantile osteopetrosis / M. Usta, S.G. Gulec, S. Karaman [et al.] // Iran. J. Pediatr. — 2012. — Vol.22(3). — P.421—424.
14. Clinical and cellular manifestations of OSTM1-related infantile osteopetrosis / B. Maranda, G. Chabot, J.C. Decarie [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 2008. — Vol.23(2). — P.296—300.
15. Extending the spectrum of radiological findings in patients with severe osteopetrosis and different genetic backgrounds / N. Simanovsky, K. Rozovsky, N. Hiller [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. — 2016. — Vol.63(7). — P.1222—1226.
16. Hall B.D. Genetic skeletal dysplasia (Osteopetrosis, Pkyndyostosis, dysosteosclerolosis and cortical hyperostosis) / B.D. Hall // Nelson Textbook of Paediatrics / Ed. R.E.Behrman, R.M. Kleigman, A.M. Arvin. — 15th ed. — Philadelphia : WB Saunders, 1996. — P.1980—1981.
17. Helfrich M.H. Osteoclast diseases and dental abnormalities / M.H. Helfrich // Arch. Oral. Biol. — 2005. — Vol.50. — P. 115—122.
18. J?levik B. Dental development after successful treatment of infantile osteopetrosis with bone marrow transplantation / B. J?levik, A. Fasth, G. Dahl // Bone Marrow Transplant. — 2002. — Vol.29. — P. 537—540.
19. Khincha P.P. Neonatal manifestations of inherited bone marrow failure syndromes / P.P. Khincha, S.A. Savage // Semin. Fetal. Neonatal. Med. — 2016. — Vol. 21(1). — P. 57—65.
20. Life expectancy of children in vegetative and Minimally conscious states / D.J. Strauss, S. Ashwal, S.M. Day, R.M. Shavelle // Pediatric. Neurol. — 2000. — Vol.23(4). — P. 312—319.
21. Loria Cortes R. Osteopetrosis in children: A report of 26 cases / R. Loria Cortes, E. Quesada-Calvo, C. Cordero-Chavverí // J. Paediatrics. — 1977. — Vol.91. — P. 37—43.
22. Malignant infantile osteopetrosis presenting with neonatal hypocalcemia / S. Kurtoglu, N. Hatipoglu, Mehmet Canpolat [et al.] // Erciyes Med. Journal. — 2009. — Vol.31(1). — P. 70—73.
23. Malignant infantile osteopetrosis revealed by choanal atresia: A case report / I.D. Ba, A. Ba, A. Thiongane [et al.] // Arch. Pediatr. — 2016. — Vol.23(5). — P. 514—518.
24. Malignant infantile osteopetrosis: dental effects in paediatric patients. Case reports / V. Luzzi, G. Consoli, V. Daryanani [et al.] // Eur. J. Paediatr. Dent. — 2006. — Vol.7. — P. 39—44.

25. Malignant recessive osteopetrosis / S.R. Phadke, A. Gupta, J. Pahi [et al.] // Indian Paediatr. — 1999. — Vol. 36. — P. 69—74.
26. Malignant infantile osteopetrosis initially presenting with neonatal hypocalcemia: case report / C.J. Chen, M.Y. Lee, M.L. Hsu [et al.] // Ann. Hematol. — 2003. — Vol. 82(1). — P. 64—67.
27. Malignant infantile osteopetrosis: Case report of a 5-month-old boy / J. Ledemazel, D. Plantaz, A. Pagnier [et al.] // Arch. Pediatr. — 2016. — Vol. 23(4). — P. 389—393.
28. Malignant infantile osteopetrosis: case report with review of literature / L. Essabar, T. Meskini, S. Ettair [et al.] // Pan. Afr. Med. J. — 2014. — Vol. 17. — P. 63.
29. Osteopetrosis and Chiari type I malformation: a rare association / M.A. Ekici, U. C?kla, A. Bauer, M.K. Ba?kaya // J. Surg. Case Rep. — 2015. — Vol. 2015(10). — rjv084.
30. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function / C. Sobacchi, A. Schulz, F.P. Coxon [et al.] // Nat. Rev. Endocrinol. — 2013. — Vol. 9(9). — P. 522—536.
31. Otolitic manifestations of malignant osteopetrosis / T.S. Dozier, I.M. Duncan, A.J. Klein [et al.] // Otol. Neurotol. — 2005. — Vol. 26. — P. 762—766.
32. Patients with autosomal-recessive osteopetrosis presenting with hydrocephalus and hindbrain posterior fossa crowding / YZ. Al-Tamimi, A.K. Tyagi, P.D. Chumas [et al.] // J. Neurosurg. Pediatr. — 2008. — Vol. 1(1). — P. 103—106.
33. Radiologic resolution of malignant infantile osteopetrosis skeletal changes following hematopoietic stem cell transplantation / A.P. Hashemi Taheri, A.R. Radmard, S. Kooraki [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. — 2015. — Vol. 62(9). — P. 1645—1649.
34. Shimamura A. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes / A. Shimamura, B.P. Alter // Blood Rev. — 2010. — Vol. 24(3). — P. 101—122.
35. Stark Z. Osteopetrosis / Z. Stark, R. Savarirayan // Orphanet J. Rare Dis. — 2009. — Vol. 4. — P. 5.
36. Steward C.G. Neurological aspects of osteopetrosis / C.G. Steward // Neuropathol. Appl. Neurobiol. — 2003. — Vol. 29(2). — P. 87—97.
37. Wilson C.J. Autosomal recessive osteopetrosis: diagnosis, management, and outcome / C.J. Wilson, A. Vellodi // Arch. Dis. Child. — 2000. — Vol. 83. — P. 449—452.

Сведения об авторах:

Дорош Ольга Игоревна — к.мед.н., врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днестерская, 27.
Масиник Юстина Степановна — врач-радиолог Центра медицинских инноваций «NOVO», рентгенологическое отделение коммунальной 4-й городской клинической больницы. Адрес: г. Львов, ул. Я.Стецько, 3.
Петрончак Орест Атанасович — врач-патологоанатом, зав. патологоанатомической лабораторией при Львовском государственном онкологическом региональном лечебно-диагностическом центре. КУ ЛОС «Львовское областное патологоанатомическое бюро». Адрес: г. Львов, ул. Гашека, 2а.
Шеремет Марта Романовна — врач-педиатр приемного отделения и отделения педиатрии КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днестерская, 27.

Статья поступила в редакцию 24.02.2017 г.

НОВОСТИ

Как остановить пневмококк?

Пневмококк — одна из самых распространенных причин бактериальных инфекций дыхательных путей. Ежегодно около 100 тысяч детей в возрасте до 5 лет болеют пневмококковым менингитом, и во многих случаях это заболевание становится фатальным для них.

Даже после лечения антибиотиками у пациентов могут развиваться хронические неврологические осложнения. Для того, чтобы вызвать менингит, бактерия должна проникнуть из дыхательных путей в кровь, а затем преодолеть гематоэнцефалический барьер, который защищает мозг в том числе и от патогенных микроорганизмов.

До сих пор не было известно, каким образом пневмококку удается проникнуть через эту преграду. Научные сотрудники исследовали ткани мозга умерших от менингита пациентов и выявили, что 90–95% бактерий пневмококка скапливались возле двух рецепторов клеток гематоэнцефалического барьера: PECAM-1 и pIgR.

Блокировка этих рецепторов у мышей с помощью антител оказалась более чем эффективна — у контрольной группы концентрация бактерий в мозгу была в сотни раз выше, чем у особей, которые прошли терапию с применением антител.

Антибиотики также помогали мышам намного лучше, если животным предлагали их в комбинации с антителами. Некоторые мыши полностью излечились в результате такой терапии. Возможно, антитела смогут бороться и с резистентными к антибиотикам бактериями, предотвращая заражение путем блокировки пневмококку доступа в мозг.

Исследование показывает, что использование антител, блокирующих эти рецепторы, может помочь предотвратить развитие пневмококкового менингита.

Статья по итогам научной работы опубликована в The Journal of Experimental Medicine.

Источник: med-expert.com.ua

УДК 616.341-007.271-053.31-089.168.8

О.К. Слепов, М.Ю. Мигур, А.О. Журавель

Факторы риска и их влияние на результаты хирургического лечения высокой врожденной обструкции тонкой кишки у новорожденных детей

ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):134-138; doi 10.15574/SP.2017.84.134

За даними літератури, залишаються не вирішеними питання щодо чинників, які впливають на смертність серед новонароджених із високою природженою обструкцією тонкої кишки (ПОТК).

Мета: дослідити фактори ризику та їх вплив на результати хирургічного лікування високої ПОТК у новонароджених дітей.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз медичних карток 34 новонароджених дітей з високою ПОТК та протоколів аутопсії дітей, які померли після проведеного хирургічного лікування. Для проведення дослідження впливу різних чинників на смертність серед цих новонароджених усі пацієнти були розділені на дві групи. До 1 групи увійшли діти з високою ПОТК, які одужали після проведення оперативного лікування (n=26). До 2 групи зараховано новонароджених з високою ПОТК, які померли після проведеного хирургічного лікування (n=8).

Результати. Встановлено, що такі чинники, як пренатальне виявлення вади, народження в умовах перинатального центру, термін гестації при народженні, вік дитини на момент проведення первинного оперативного втручання та наявність хирургічних післяопераційних ускладнень, достовірно впливали на летальність не мали (P>0,05). Вага дитини при народженні, сепсис, дихальна та серцево-судинна недостатність статистично достовірно впливали на смертність новонароджених дітей з високою ПОТК (P<0,05).

Висновки. На результати лікування новонароджених дітей з високою ПОТК впливають такі фактори, як вага дитини при народженні, сепсис, дихальна та серцево-судинна недостатність.

Ключові слова: висока природжена обструкція тонкої кишки, фактори ризику, новонароджені діти.

Risk factors and their influence on the surgical results of congenital duodenal obstruction in infants

O. Slipov, M. Migur, A. Juravel

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine», Kyiv

Rationale. According to the current literature, the factors affecting mortality among infants with congenital duodenal obstruction (CDO) remain underinvestigated.

Objective: to investigate the risk factors and their impact on the results of CDO surgical treatment in newborns.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of 34 infants with CDO and autopsy protocols of children who died after surgery was conducted. To study the influence of various factors on mortality among these infants, all patients were divided into two groups. Children with CDO who recovered after surgical treatment were enrolled in the 1st group (n=26). In the 2nd group infants with CDO who died after surgery (n=8) were included.

Results. According to the study, the impact of prenatal diagnosis, delivery in the perinatal center, term of gestation at the moment of childbirth, age at the time of primary surgery and surgical postoperative complications on mortality was statistically invalid in terms of infant mortality (P>0.05). Weight of child at birth, sepsis, respiratory and cardiovascular failure, had a statistically significant effect on mortality in newborns with CDO (P<0.05).

Conclusions. Child's weight at birth, sepsis, respiratory and cardiovascular failure are the factors that influence on the outcomes in newborns with CDO.

Keywords: congenital duodenal obstruction, risk factors, newborns.

Факторы риска и их влияние на результаты хирургического лечения высокой врожденной обструкции тонкой кишки у новорожденных детей

А.К. Слепов, М.Ю. Мигур, А.О. Журавель

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

По данным литературы, остаются не решенными вопросы относительно факторов, влияющих на смертность среди новорожденных с высокой врожденной обструкцией тонкой кишки (ВОТК).

Цель: изучить факторы риска и их влияние на результаты хирургического лечения высокой ВОТК у новорожденных детей.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 34 новорожденных детей с высокой ВОТК и протоколов вскрытий детей, умерших после проведенного хирургического лечения. Для проведения исследования влияния различных факторов на смертность среди этих новорожденных все пациенты были разделены на две группы. В 1 группу вошли дети с высокой ВОТК, которые выздоровели после проведения оперативного лечения (n=26). Во 2 группу отнесены новорожденные с высокой ВОТК, которые умерли после проведенного хирургического лечения (n=8).

Результаты. Установлено, что такие факторы, как пренатальное выявление ВОТК, рождение в условиях перинатального центра, срок гестации при рождении, возраст ребенка на момент проведения первичного оперативного вмешательства и наличие хирургических послеоперационных осложнений, существенного влияния на летальность не имели (P>0,05). Вес ребенка при рождении, сепсис, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, статистически достоверно влияли на смертность новорожденных детей с высокой ВОТК (P<0,05).

Выводы. На результаты лечения новорожденных детей с высокой ВОТК влияют такие факторы, как вес ребенка при рождении, сепсис, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность.

Ключевые слова: высокая врожденная обструкция тонкой кишки, факторы риска, новорожденные дети.

Вступ

Висока природжена обструкція тонкої кишки (ПОТК) характеризується наявністю повного або часткового порушення прохідності дванадцятипалої кишки, у будь-якому її відділі, до рівня зв'язки Трейца, та потребує проведення хірургічного лікування у новонародженої дитини [2,4,5]. За даними сучасної літератури, залишаються не вирішеними питання щодо факторів, які впливають на летальність серед цих новонароджених дітей. Різні автори доповідають про вплив таких факторів, як термін установлення діагнозу та проведення оперативного втручання, гестаційний вік, маса тіла при народженні, наявність складних асоційованих вад розвитку, пневмонії, сепсису, а також післяопераційних хірургічних ускладнень [2–9].

Метою дослідження було визначення факторів ризику, які мали вплив на результати хірургічного лікування високої ПОТК у новонароджених дітей, яким було проведено хірургічне лікування в умовах перинатального центру ДУ «ІПАГ НАМН України».

Матеріал і методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз медичних карток 34 новонароджених дітей з високою ПОТК, які знаходились на лікуванні у хірургічному відділенні ДУ «ІПАГ НАМН України» за період 1988–2017 років. Після проведення оперативної корекції природженої обструкції тонкої кишки восьмеро дітей померли. Проаналізовано дані шістьох протоколів аутопсій померлих дітей. У двох випадках патологоанатомічне дослідження не проводилось через відмову батьків з релігійних причин. У дослідження не включалися діти, у яких

висока ПОТК була спричинена порушенням ротації та фіксації тонкої кишки.

Усім пацієнтам було проведено оперативне лікування. Для проведення дослідження впливу різних чинників на смертність новонароджених з високою ПОТК усі пацієнти були розділені на дві групи. До 1 групи увійшли діти, які одужали після проведення оперативної корекції вади (n=26; 76,5%). Серед пацієнтів цієї групи було діагностовано: атрезію дванадцятипалої кишки (ДПК) I типу (n=12), атрезію ДПК II типу (n=3), атрезію ДПК III типу (n=4), кільцеподібну підшлункову залозу (КПЗ) (n=3) та КПЗ у поєднанні з атрезією ДПК I типу (n=4). До 2 групи зараховано новонароджених з високою ПОТК, які померли після проведеного хірургічного лікування (n=8; 23,5%). Висока обструкція тонкої кишки у цих пацієнтів була спричинена атрезією ДПК I типу (n=2), атрезією ДПК III типу (n=5) та КПЗ (n=1).

У пацієнтів обох груп вивчали наступні показники: частоту пренатального виявлення вади, частоту народження в умовах перинатального центру, гестаційний вік та вагу дітей при народженні, вік на момент проведення первинного оперативного лікування, частоту хірургічних ускладнень, сепсису, дихальної та серцево-судинної недостатності. Оцінку статистичної значущості різниці між порівнюваними групами проводили за U-критерієм Манна–Вітні (Mann–Whitney U-test) та критерієм хі-квадрат (Chi-squared test). Значення P, менші за 0,05, вважали достовірними. Зважаючи на те, що у частини дітей аутопсія не проводилась, дані патологоанатомічних розтинів не враховувались при проведенні статистичної оцінки результатів дослідження.

Таблиця 1

Перинатальні дані дітей з високою природженою обструкцією тонкої кишки

Група	Частота пренатального виявлення вади	Народжені в перинатальному центрі	Гестаційний вік при народженні (тиж) M±m	Вага при народженні (г) M±m
1	22 (84,6%)	21 (80,8%)	37,77±2,01	2961,54±578,03*
2	6 (75%)	6 (75%)	37,00±2,39	2352,86±608,24*

Примітка: M – середнє значення; m – середньоквадратичне відхилення; * – значення, яке достовірно відрізняється в порівнюваних групах.

Таблиця 2

Клінічні дані дітей з високою природженою обструкцією тонкої кишки

Група	Вік на момент операції (діб) M±m	Частота хірургічних ускладнень	Частота сепсису	Частота виразної дихальної недостатності	Частота серцево-судинної недостатності
1	5,31±7,57	4 (15,4%)	4 (15,4%)*	3 (11,5%)*	0*
2	3,25±2,60	2 (25%)	5 (62,5%)*	7 (87,5%)*	5 (62,5%)*

Примітка: M – середнє значення; m – середньоквадратичне відхилення; * – значення, яке достовірно відрізняється в порівнюваних групах.

Результати дослідження

Отримані результати наведені в таблицях 1 та 2 і представлені у вигляді абсолютних та відсоткових показників, а також середніх значень та середньоквадратичних відхилень.

Діти з 1 групи, які одужали після проведення оперативної корекції вади ($n=26$; 76,5%), у 84,6% випадків ($n=22$) мали пренатально установлений діагноз шляхом проведення ультразвукового дослідження плода. В умовах перинатального центру «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» були народжені 80,8% дітей ($n=21$) цієї групи, їм надавалась спеціалізована хірургічна допомога з перших хвилин життя. Гестаційний вік у середньому складав $37,77 \pm 2,01$ тижнів, а вага при народженні – $2961,54 \pm 578,03$ грама. Первинне оперативне втручання проводилось, у середньому, у віці $5,31 \pm 7,57$ доби, а частота післяопераційних хірургічних ускладнень (неспроможність анастомозу, перитоніт) становила 15,4% ($n=4$). Дихальна недостатність III ступеня мала місце у 11,5% ($n=3$), а сепсис – у 15,4% ($n=4$) дітей. Серцево-судинна недостатність у пацієнтів цієї групи не спостерігалась.

Діти з 2 групи, які померли після проведеного хірургічного лікування ($n=8$; 23,5%), мали пренатально установлений діагноз в 75% випадків ($n=6$). В умовах перинатального центру були народжені 75% цих дітей ($n=6$), інші діти були транспортовані до хірургічного відділення після народження та постнатального виявлення вади в інших пологових будинках та дитячих лікувальних закладах України. Їхній гестаційний вік у середньому становив $37,00 \pm 2,39$ тижня, а вага при народженні – $2352,86 \pm 608,24$ грама. Первинне оперативне втручання проводилось у середньому у віці $3,25 \pm 2,60$ доби, а частота післяопераційних хірургічних ускладнень (неспроможність анастомозу, перитоніт) становила 25% ($n=2$). Дихальна недостатність III ступеня мала місце у 87,5% ($n=7$), а сепсис – у 62,5% ($n=5$) дітей. Серцево-судинна недостатність ускладнювала перебіг захворювання у 62,5% ($n=5$) пацієнтів цієї групи.

Дискусія

Досягнення останнього десятиріччя в хірургічному лікуванні, інтенсивній терапії та післяопераційній нутритивній підтримці привели до покращання виживаності новонароджених дітей з високою ПОТК, проте вона і досі пов'язана зі значним рівнем захворюваності та смертності.

З метою покращення результатів хірургічного лікування високої ПОТК, автори з усього світу, проводять дослідження факторів, які впливають на летальність, але результати їхніх досліджень різняться і подекуди є суперечливими [1–9].

Пренатальна діагностика високої ПОТК дає можливість виявлення наявності супутніх вад розвитку плода, планування надання допомоги новонародженій дитині в перинатальному періоді та консультування батьків. За даними літератури, діти, які мають пренатально установлений діагноз, достовірно швидше досягають повного ентерального харчування, мають коротші терміни перебування у стаціонарі [1–4]. Деякі дослідники указують на те, що пренатальне установлення діагнозу зменшує захворюваність та смертність у дітей з високою ПОТК, проте іншими авторами такого впливу не виявлено [1,2]. Наші дослідження також не виявили впливу антенатальної діагностики ПОТК ($p=0,6$; $P>0,05$). Діти, які мали пренатально установлений діагноз та народжувались в умовах перинатального центру, отримували спеціалізовану хірургічну допомогу одразу після народження. Незважаючи на те, що летальність серед цих дітей була меншою, достовірної різниці не виявлено ($p=0,7$; $P>0,05$).

У багатьох дослідженнях встановлено, що недоношеність та низька маса тіла при народженні сприяють зростанню смертності [3,5–7]. За результатами нашого дослідження, достовірної різниці в термінах гестації між дітьми порівнюваних груп не виявлено ($p=0,9$; $P>0,05$). Натомість вага при народженні була значно більшою у дітей, які одужали після хірургічного лікування ($2961,54 \pm 578,03$ проти $2352,86 \pm 608,24$) і мала достовірний вплив на його результати ($p=0,02$; $P<0,05$).

Qing-Jiang Chen та співавт. (2014) наголошують на тому, що для максимального покращення результатів лікування обов'язковим є своєчасне встановлення діагнозу та проведення оперативного втручання в ургентному порядку [3]. Близько половини їхніх пацієнтів, які померли після операції, на момент госпіталізації до стаціонару мали некроз кишечника, аспіраційну пневмонію або важкі електролітні та кислотно-лужні розлади [3]. Дослідники також доповідають про достовірний вплив раннього оперативного лікування на зменшення летальності [1]. На їхню думку, такий підхід запобігає погіршенню клінічного статусу пацієнтів, розвитку метаболічних розладів

та післяопераційних хірургічних ускладнень, які, в свою чергу, погіршують прогноз [1,3,5–7].

У нашому дослідженні достовірного впливу терміну проведення оперативного лікування на смертність дітей з високою ПОТК не виявлено ($p=0,3$; $P>0,05$), як і статистичної різниці в частоті післяопераційних ускладнень ($p=0,5$; $P>0,05$). Крім того, у групі дітей, які одужали після операції, оперативне втручання проводилось пізніше, ніж у другій групі ($5,31\pm 7,57$ проти $3,25\pm 2,60$ відповідно).

Найбільш важкими ускладненнями природженої інтестинальної обструкції залишаються сепсис та пневмонії, які призводять до дихальної недостатності та гіпоксії [3,5–7]. Сепсис було виявлено у 62,5% дітей, які померли після проведеного оперативного лікування, і він мав достовірний вплив на летальність ($p=0,03$; $P<0,05$). Зростанню летальності можуть також сприяти тривале застосування центральних венозних катетерів (катетерний сепсис) та установлення трансанастомотичних зондів (назоентеральних), що може призвести до неспроможності анастомозу та перфорації кишечника [10].

У 87,5% пацієнтів цієї групи спостерігалась дихальна недостатність (ДН). Її розвиток був спричинений аспіраційною пневмонією ($n=1$), госпітальними пневмоніями ($n=5$), які у трьох випадках супроводжувались деструктивними змінами легеневої тканини, та вогнищевою емфіземою правої легені. Серед інших причин ДН було виявлено ятрогенний правобічний пневмоторакс та масивний крововилив у головний мозок, який спричинив ДН центрального генезу. За результатами нашого дослідження, ДН достовірно впливала на летальність ($p=0,01$; $P<0,05$).

Переважає більшість авторів доповідає про значний вплив на летальність супутніх природжених вад розвитку, з яких найбільше обтяжують перебіг захворювання складні вади серця [3,5–8]. У наших попередніх дослідженнях впливу супутніх вад розвитку на летальність не встановлено [9]. Незважаючи на те, що супутні вади серця мали місце лише у 15% пацієнтів, частота серцево-судинної недостатності (ССН) у дітей, які померли після операції, становила 62,5% та мала достовірний вплив на летальність ($p=0,01$; $P<0,05$). Це пояснюється тим, що ССН у наших пацієнтів переважно виникала

вторинно, на тлі прогресування сепсису та ДН. У трьох дітей, які мали поєднання дихальної та серцево-судинної недостатності, спостерігалась склерема. Усі вони померли.

У літературі доповідається про подальше зростання рівня виживаності немовлят з високою ПОТК у розвинених країнах [4,6,11]. Наші результати лікування також продовжують покращуватись. Так, серед дітей, які знаходились на лікуванні з приводу високої ПОТК за період з 1988 р. по 2005 р., смертність складала 37,5%. З моменту створення відділення хірургічної корекції природжених вад розвитку у дітей у 2006 р. і дотепер було введено в практику та широко застосовується пренатальна діагностика природжених вад розвитку та проведення повного циклу надання спеціалізованої хірургічної допомоги новонародженим в умовах єдиного перинатального центру. Це дало можливість зменшити летальність у дітей з високою ПОТК майже утричі — до 13,8%. Важливу роль у профілактиці смертності та поліпшенні виживання новонароджених з природженою інтестинальною непрохідністю має також рівень розвитку неонатальної інтенсивної терапії [11].

Таким чином, на наш погляд, для зменшення смертності новонароджених дітей з високою ПОТК одним із необхідних заходів є попередження сепсису та його ускладнень після проведення оперативного лікування. Для попередження розвитку сепсису в післяопераційному періоді слід вживати заходів, спрямованих на профілактику нозокоміальної інфекції та захворювань, які призводять до розвитку ДН; здійснювати хірургічну корекцію вади в умовах перинатального центру після проведення необхідного обстеження та передопераційної підготовки, в оптимальному терміні після народження.

Висновки

Факторами, які достовірно впливають на результати лікування новонароджених дітей з високою ПОТК, є вага дитини при народженні, сепсис, дихальна та серцево-судинна недостатність. Пренатальна діагностика та надання спеціалізованої хірургічної допомоги в умовах перинатального центру покращують результати лікування таких дітей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ameh E.A. Intestinal atresia and stenosis: a retrospective analysis of presentation, morbidity and mortality in Zaria, Nigeria / E.A. Ameh, P.T. Nmadu // West African Journal of Medicine. — 2000. — №19(1). — P.39—42.
2. Ashcraft's Pediatric Surgery / George W. Holcomb III, M.D., J. Patrick Murphy, M.D., Daniel J., Ostlie, M.D. — [6th Ed] — Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. — 1040 p.
3. Congenital duodenal obstruction / Kaddah S.N., Bahaa-Aldin KHK, Aly H.F., Hassan H.S. // Ann Pediatr Surg. — 2006. — Vol. 2(2). — P. 130—135.
4. Congenital duodenal obstruction in neonates: a decade's experience from one center / Qing-Jiang Chen, Zhi-Gang Gao, Jin-Fa Tou [et al.] // World J. Pediatr. — 2014. — Vol. 10(3). — P. 238—244.
5. Congenital duodenal obstruction: does prenatal diagnosis improve the outcome? / Bittencourt D.G., Barini R., Marba S., Sbragia L. // Pediatr. Surg. Int. — 2004. — Vol. 20(8). — P. 582—5. Epub 2004 Aug 25.
6. Duodenal atresia and stenosis: long-term follow-up over 30 years / Escobar M.A., Ladd A.P., Grosfeld J.L. [et al.] // Pediatr Surg. — 2004. — Vol. 39(6). — P. 867—871.
7. Influence of Down's syndrome on management and outcome of patients with congenital intrinsic duodenal obstruction / Niramis R., Anuntkosol M., Tongsin A., Mahatharadol V. // J. Pediatr. Surg. — 2010. — Vol. 45(7). — P. 1467—1472.
8. Intestinal atresia and stenosis: a 25-year experience with 277 cases / Dalla Vecchia L.K., Grosfeld J.L., West K.W. [et al.] // Arch Surg. — 1998. — Vol. 133(5). — P. 490—6; discussion 496—7.
9. Slipev O. Associated Malformations and Mortality in Newborns with Congenital Small-Bowel Obstruction / O. Slipev, M. Migur, V. Soroka // GALICIAN MEDICAL JOURNAL. — 2016. — Vol.23, No3.
10. The importance of antenatal diagnosis of congenital duodenal obstruction / Savran B., Adiguzel U., Yuksel K.B. [et al.] // Ir. J. Med. Sci. — 2016. — Vol. 185(3). — P. 695—8. doi 10.1007/s11845—015—1345-y. Epub 2015 Jul 28.
11. Trans-anastomotic tubes reduce the need for central venous access and parenteral nutrition in infants with congenital duodenal obstruction / Hall N.J., Drewett M., Wheeler R.A. [et al.] // Pediatr. Surg. Int. — 2011. — Vol. 27(8). — P. 851—855.

Сведения об авторах:

Слепов Алексей Константинович — д.мед.н., проф., руководитель отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.

Мигур Михаил Юрьевич — мл.н.с., врач хирург детский отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Журавель Андрей Олегович — врач патологоанатом детский патологоанатомического отделения ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 4.03.2017 г.

НОВОСТИ

Лечебные овощи вместо вакцин перевернут современную медицину

Американские генетики использовали нестандартный подход в создании лекарств. Сотрудники Института Томпсона под руководством Хью Мейсона ввели в ДНК обыкновенного картофеля ген, который кодирует белок, найденный в печени больных вирусным гепатитом В. Как передает «RuNews24», были проведены эксперименты с мышами.

Оказалось, после того, как животным давали генетически модифицированный картофель, в крови грызунов появлялись антитела и начиналось формирование

иммунитета непосредственно против вирусного гепатита. Это первый этап на пути создания съедобных вакцин, которые могут избавить от болезненных инъекций и гор таблеток.

В теории, используя данный подход, возможно получить продукты, спасающие от разных недугов. По мнению ученых, это повысит эффективность борьбы с эпидемиями. В особенности съедобные вакцины актуальны для развивающихся стран, где существует острая необходимость в вакцинации и есть проблемы с хранением обычных вакцин.

Источник: <http://www.meddaily.ru>

УДК 611.885.013

О.Д. Сапунков¹, А.Л. Косаковський², Л.О. Сапункова¹

Особенности строения барабанной полости у плода человека девяти месяцев развития

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):139-141; doi 10.15574/SP.2017.84.139

Хірургічні втручання на середньому вусі у недоношених дітей вимагають точного знання топографо-анатомічних особливостей будови скроневої кістки.

Мета: вивчити топографо-анатомічні особливості середнього вуха у плодів 9-ти місяців внутрішньоутробного розвитку та обґрунтувати морфологічний взаємозв'язок формотворчих процесів його з прилеглими структурами.

Матеріали і методи. Дослідження виконано на семи плодах людини 311,0–345,0 мм тим'яно-куприкової довжини. У ході дослідження використовували методи тонкого препарування середнього вуха та прилеглих ділянок під контролем бінокулярної лупи, макро- та мікроскопії, морфометрії, макрофотографії цифровим фотоапаратом OLIMPUS μ 1000 All-weather 10,0 MPix.

Результати. У плодів дев'ятого місяця внутрішньоутробного розвитку барабанна порожнина набуває більш неправильної форми, на її стінках з'являються численні комірочки, продовжується формування нижньої та передньої стінок барабанної порожнини та надбарабанного простору, барабанні отвори слухових труб починають переміщуватися з нижньої частини барабанної порожнини доверху.

Висновки. Визначені особливості будови барабанної порожнини у плода людини 9-місячного віку мають важливе значення для удосконалення технологій і адекватності хірургічного лікування та маніпуляцій у передчасно народжених дітей.

Ключові слова: анатомія, барабанна порожнина, плід людини.

Peculiarities of the tympanic cavity structure in the ninth month human fetus

*O.D. Sapunkov¹, A.L. Kosakovskiy², L.O. Sapunkova¹*¹Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Introduction. The surgical operations on the middle ear in premature infants require precise knowledge of anatomical and topographical characteristics of the temporal bone structure.

Objective. To explore topographic-anatomical characteristics of the middle ear in the 9-month fetuses during their antenatal development and to prove morphological interrelationships of the form-building processes with surrounding structures.

Materials and methods. The research was conducted on 7 human fetuses with 311.0–345.0 7-mm parietal-coccygeal length. The methods of the fine dissection of middle ear and the surrounding areas under the control of binocular loupe; macro- and microscopy; morphometry; macrophotografies using the digital camera OLIMPUS μ 1000 All-weather 10.0 MPix were used within the study.

Results and discussion. The tympanic cavity of the 9-month human fetuses during the antenatal development obtains more irregular shape, the numerous cells appear on its walls, the inferior and anterior walls of the tympanic cavity as well as the attic continue their formation, the tympanic openings of auditory tubes begin to move from the bottom of the tympanic cavity upward.

Conclusions. The inferior and anterior walls of the tympanic cavity as well as the attic of the human fetuses during their 9-month antenatal development continue their formation. The tympanic openings of the auditory tubes begin to move from the bottom of the tympanic cavity upward. The determined peculiarities of tympanic cavity structure in the 9-month human fetus are essential to the improvement of technologies and the performance of surgical treatment and manipulations in premature neonates.

Key words: anatomy, tympanic cavity, human fetus.

Особенности строения барабанной полости у плода человека девяти месяцев развития

*О.Д. Сапунков¹, А.Л. Косаковский², Л.О. Сапункова¹*¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Хірургічні втручання на середньому вусі у недоношених дітей вимагають точного знання топографо-анатомічних особливостей будови скроневої кістки.

Цель: изучить топографо-анатомические особенности среднего уха у плодов 9 месяцев внутриутробного развития и обосновать морфологическую взаимосвязь формообразующих процессов его с прилегающими структурами.

Материалы и методы. Исследование выполнено на семи плодах человека 311,0–345,0 мм теменно-копчиковой длины. В ходе исследования использовали методы тонкого препарирования среднего уха и прилегающих участков под контролем бинокулярной лупы, макро- и микроскопии, морфометрии, макрофотографии цифровым фотоапаратом OLIMPUS μ 1000 All-weather 10,0 MPix.

Результаты. У плодов девяти месяца внутриутробного развития барабанная полость приобретает более неправильную форму, на ее стенках появляются многочисленные ячейки; продолжается формирование нижней и передней стенок барабанной полости и надбарабанного пространства; барабанные отверстия слуховых труб начинают перемещаться из нижней части барабанной полости вверх.

Выводы. Установленные особенности строения барабанной полости у плода человека 9-месячного возраста имеют важное значение для усовершенствования технологий и адекватности хирургического лечения и манипуляций у преждевременно родившихся детей.

Ключевые слова: анатомия, барабанная полость, плод человека.

Вступ

У наш час мікроопераційні технології і повна візуалізація структур барабанної порожнини у багаторазовому збільшенні дозволили підвищити якість операцій та знизити ризик можливих ускладнень [1]. Прицільна робота на даних структурах вимагає точного знання анатоμο-топографічних особливостей будови скроневої кістки, у тому числі у дитячому віці [3].

У сучасній літературі досить докладно описані варіанти будови, вади барабанної порожнини [4,5] і можливі оперативні підходи в цій ділянці, але тільки в поодиноких роботах можна зустріти дані про вікові анатомічні особливості будови структур барабанної порожнини. Ми не зустріли також даних про розміри структур середнього вуха, окрім повідомлення, що у дітей 1–3-го років життя товщина нижньої стінки барабанної порожнини становить 0,3–1 міліметр. Водночас ці показники мають велике значення при хірургічних маніпуляціях на середньому вусі у ранньому віці [1]. Це пов'язано з тим, що за останні 10 років у розвинутих країнах частка дітей, народжених передчасно, залишається стабільною і становить 5–12% усіх новонароджених. І вони мають свої анатоμο-фізіологічні особливості, які потребують вивчення. Адже незрілість органів і систем цих дітей, важкість їх адаптації часто призводять до розвитку патологічних симптомкомплексів, у тому числі з боку органа слуху, що може зумовити необхідність хірургічного втручання [2]. Тому вивчення ембріологічних аспектів розвитку середнього вуха, його анатомії та топографічної анатомії у плодів залишається актуальним.

Мета дослідження: вивчити топографо-анатомічні особливості барабанної порожнини у плодів 9-ти місяців внутрішньоутробного розвитку та обґрунтувати морфологічний взаємозв'язок формотворчих процесів його з прилеглими структурами.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження виконано на семи плодах людини 311,0–345,0 мм тім'яно-куприкової довжини.

У ході дослідження використовували наступні методи: тонкого препарування середнього вуха та прилеглих ділянок під контролем бінокулярної лупи; макро- та мікроскопії; морфометрії; макрофотографії цифровим фотоапаратом OLIMPUS μ 1000 All-weather 10,0 MPix.

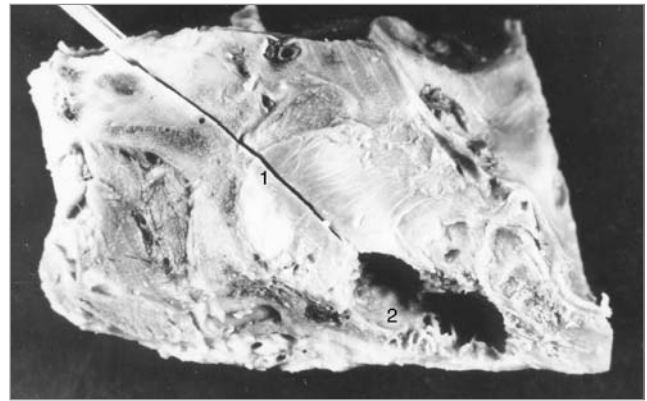


Рис. 1. Горизонтальний зріз скроневої кістки плода 344,0 мм ТКД. Макропрепарат. 36. x 3,2: 1 — слухова труба, 2 — барабанна порожнина

Результати дослідження та їх обговорення

У плодів дев'ятого місяця внутрішньоутробного розвитку барабанна порожнина набуває більш неправильної форми, на її стінках з'являються численні комірці (рис. 1).

Нижня та передня стінки барабанної порожнини збільшують свої розміри. Нижня стінка обмежує яремну ямку, а передня є стінкою каналу зовнішньої сонної артерії. Збільшенню цих стінок сприяє збільшення діаметра судин — внутрішньої яремної вени та внутрішньої сонної артерії і збільшення, відповідно, каналу внутрішньої сонної артерії та яремної ямки (рис. 2).

У процесі росту нижньої та передньої стінок барабанної порожнини нижній край барабанного кільця ще більше відходить від мису, а кут нахилу верхнього краю збільшується. Внаслідок цього барабанна порожнина із майже горизонтального положення переходить в похиле. Барабанні отвори зміщуються доверху ще більше від рівня попереднього періоду. Канал внутрішньої сонної артерії проходить під кутом 55° до основи черепа і лежить на нижній поверхні скроневої кістки, яка в цей період розвитку має

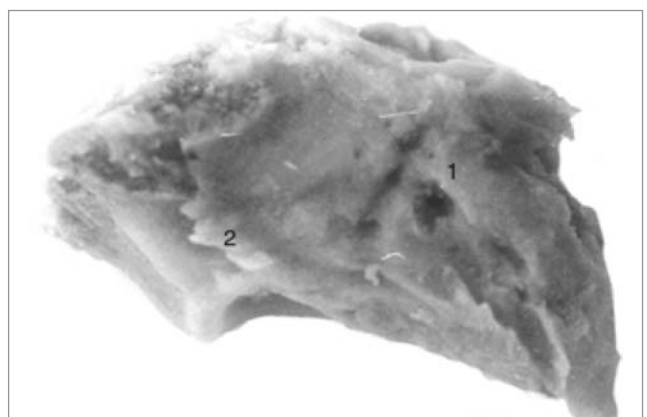


Рис. 2. Скронева кістка плода 336,0 мм ТКД (вид знизу). Макропрепарат. 36. x 3,2: 1 — канал внутрішньої сонної артерії, 2 — яремна ямка

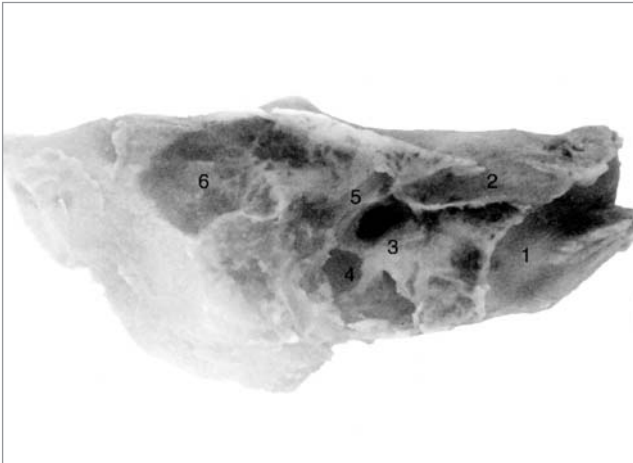


Рис. 3. Сагітальний розріз скроневої кістки плода 340,0 мм ТКД. Макропрепарат. 3б. х 3,2: 1 — канал внутрішньої сонної артерії, 2 — слухова труба, 3 — вікно присінка, 4 — вікно завитки, 5 — канал лицевого нерва, 6 — печера соскоподібного відростка

форму тригранної піраміди. Діаметр каналу внутрішньої сонної артерії становить $2,56 \pm 0,04$ мм. Ширина яремної ямки — $7,25 \pm 0,18$ мм, довжина — $9,50 \pm 0,24$ мм (рис. 3).

Розміри барабанної порожнини: довжина знизу — $7,60 \pm 0,19$ мм, довжина на рівні мису — $9,75 \pm 0,18$ мм, довжина зверху — $7,40 \pm 0,23$ мм. Вертикальні розміри барабанної порожнини:

спереду — $8,15 \pm 0,19$ мм, навпроти мису — $9,68 \pm 0,34$ мм, позаду — $7,15 \pm 0,17$ мм. Ширина барабанної порожнини: у нижньо-передній ділянці — $2,22 \pm 0,05$ мм, у нижньо-задній ділянці — $5,22 \pm 0,12$ мм, у передньо-верхній ділянці — $3,85 \pm 0,15$ мм, у верхньо-задній ділянці — $4,82 \pm 0,19$ мм. Товщина стінок барабанної порожнини становить: верхньої — $0,99 \pm 0,03$ мм, передньої — $0,62 \pm 0,03$ мм, нижньої — $0,72 \pm 0,02$ мм. Довгий діаметр барабанного кільця з барабанною перетинкою — $8,12 \pm 0,19$ мм, короткий діаметр — $7,25 \pm 0,23$ мм.

Висновки

1. У плода людини 9-місячного віку продовжується формування нижньої та передньої стінок барабанної порожнини та надбарабанного простору.

2. Барабанні отвори слухових труб починають переміщуватися з нижньої частини барабанної порожнини доверху.

3. Визначені особливості будови барабанної порожнини у плода людини 9-місячного віку мають важливе значення для удосконалення технологій і адекватності хірургічного лікування та маніпуляцій у передчасно народжених дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богомільский М.Р. Особенности строения лабиринтной стенки барабанной полости в раннем детском возрасте / М.Р. Богомільский, М.М. Полунин // Вестник оториноларинголог. — 2010. — №3. — С.66—67.
2. Важность исследования ЛОР-органов у недоношенных детей / И.В. Рахманова, Р.В. Котов, О.А. Бабака, В.В. Раш // Вестник оториноларинголог. — 2010. — №3. — С.12—14.
3. Cinamon U. The growth rate and size of the mastoid air cell system and mastoid bone: a review and reference / U. Cinamon // European Archives Oto-Rhino-Laryngology. — 2009. — Vol. 266 (6). — P.781—786.
4. Ontogenetic landmarks of the organ of hearing in fetal age determination / Lupu George, Popescu Daniel, Panus Victor, Popescu Gabriela // Rom. J. Leg. Med. — 2010. — Vol.2. — P.129—132.
5. Tamrazi Benita Imaging of Pediatric Hearing Loss / Tamrazi Benita, Jeevak Almast, Rajiv Mangla // Neurographics. — 2011. — Vol.1(2). — P.66-73.

Сведения об авторах:

Сапунков Олег Давидович — к.мед.н., доц. каф. детской хирургии и отоларингологии Буковинского государственного медицинского университета. ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, Театральная пл., 2; тел.

Косаковский Анатолий Лукьянович — д.мед.н., проф., зав. каф. детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии НМАПО имени П.Л. Шупика, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская отоларингология», президент Ассоциации детских оториноларингологов Украины. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Сапункова Л.О. — ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, Театральная пл., 2

Статья поступила в редакцию 24.02.2017 г.

Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word с приложением сканированных копий официального направления и первой (титальной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf). Печатный экземпляр рукописи, подписанный автором (ами), и оригинал официального направления высылаются по почте на адрес редакции.

Текст статьи принимается на украинском, русском или английском языках.

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 дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках. Объем реферата 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.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам. Он будет опубликован отдельно от основного текста статьи и должен быть понятным без самой публикации.

Реферат к оригинальной статье должен быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение; д) ключевые слова. Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом. Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel, фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi). Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые 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.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы.

Необходимо подавать два варианта списка литературы.

Первый вариант. Список литературы подается сразу же за текстом и оформляется в соответствии с ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, используемым в диссертационных работах. Авторы упоминаются по алфавиту — сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованные на русском или украинском языках, далее — иностранных авторов, а также отечественных, опубликованные на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.

Пример оформления:

Бадалян Л. О. Детская неврология / Л. О. Бадалян — М. : МЕДпресс-информ, 2010. — 608 с.

Волосянко А. Б. Ефективність корекції ендотеліальної дисфункції в дітей із мікроаномаліями розвитку серця інгібіторами ангіотензину конверту вального фактору / А. Б. Волосянко, О. Б. Синюверська, Л. Я. Литвинець // Буковинський мед. вісн. — 2007. — Т. 11, № 2. — С. 23–27.

Дедов И. И. Руководство по детской эндокринологии / И. И. Дедов, В. А. Петеркова — М. : Универсум Паблишинг, 2006. — 595 с.

Референтные значения тиреотропного гормона и распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы у подростков в регионе легкого йодного дефицита / А. В. Кияев, Л. И. Савельев, Л. Ю. Герасимова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2008. — № 4 (54). — С. 14–17.

Второй вариант необходим для анализа статьи в международных наукометрических базах данных, он полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Нельзя использовать предусмотренные ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаки разделения: // и.

Пример оформления:

Для статей: Фамилии авторов и название журнала подаются в транслитерации латиницей, название статьи — на английском языке. Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of article. Title of Journal. 10(2); 3: 49–53.

Kaplin VV, Uglov SR, Bulaev OF, Goncharov VJ, Voronin AA, Piestrup MA.

2002. Tunable, monochromatic x rays using the internal beam of a betatron. Applied Physics Letters. 18(80); 3: 3427–3429.

Kulikov VA, Sannikov DV, Vavilov VP. 1998. Use of the acoustic method of free oscillations for diagnostics of reinforced concrete foundations of contact networks. Defektoskopiya. 7: 40–49.

Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS et al. 2010. The Impact of Prenatal Diagnosis of Complex Congenital Heart Disease on Neonatal Outcomes. Pediatr Cardiol. 31(5): 587–597.

Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускаются. Аббревиатура расшифровывается после первого упоминания и остается неизменной по всему тексту.

Статья заканчивается сведениями об авторах. Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона. Если автор работает в нескольких организациях, указываются данные по всем организациям.

Печатный вариант статьи сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.

Редколлегия



ІНСПІРОН®

Діюча речовина: фенспірид.

1) **Інспірон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг:** 1 таблетка містить фенспіриду гідрохлориду, у перерахуванні на 100% речовину, 80 мг.

2) **Інспірон®, сироп, 2 мг/мл:** 1 мл сиропу містить фенспіриду гідрохлориду у перерахуванні на суху речовину 2 мг.

3) **Інспірон®, сироп, 4 мг/мл:** 1 мл лікарського засобу містить фенспіриду гідрохлориду у перерахуванні на суху речовину 4 мг.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на респіраторну систему. Інші засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Код АТС R03D X03.

Клінічні характеристики.

Показання.

– Лікування гострих та хронічних запальних процесів ЛОР-органів та дихальних шляхів, у складі комплексної терапії бронхіальної астми.

– Сезонний та цілорічний алергічний риніт та інші прояви алергії з боку респіраторної системи та ЛОР-органів.

– Респіраторні прояви кору, грипу.

– Симптоматичне лікування коклюшу.

Противопоказання.

Підвищена чутливість до фенспіриду гідрохлориду та/або до інших компонентів препарату.

Побічні реакції.

Помірна тахікардія, розлади травлення, нудота, біль у шлунку, діарея, блювання, еритема, висип, кропив'янка, свербіж, сонливість, астения та ін.

Фармакологічні властивості.

Проявляє антибронхоконстрикторні та протизапальні властивості, зумовлені взаємодією кількох взаємопов'язаних механізмів:

– блокує H1-гістамінові рецептори та чинить спазмолітичну дію на гладку мускулатуру бронхів;

– чинить протизапальну дію;

– інгібує α1-адренорецептори, які стимулюють секрецію в'язкого слизу.

Дітям препарат застосовують тільки з 2-х років і у вигляді сиропу.

¹ на підставі Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Інспірон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг; Інспірон®, сироп, 2 мг/мл та 4 мг/мл.

² дітям препарат застосовують тільки у вигляді сиропу.

* Перший зареєстрований генеричний препарат фенспіриду в Україні.

Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Інспірон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг; Інспірон®, сироп, 2 мг/мл та 4 мг/мл. Міжнародна непатентована назва: Fenpropiride. Виробники: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сагаганського, 139); ПАТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 19.06.2017 р.

Р. П.: № UA11439501/01 від 16.03.16 до 16.03.21;
№ UA992201/01 від 10.07.14 до 10.07.19;
№ UA992201/02 від 15.05.15 до 15.05.20.



Інспірон® – перший генеричний фенспірид в Україні*

- цілеспрямована комплексна протизапальна дія по відношенню до дихальних шляхів¹
- дозволене застосування у дітей з 2-х років²

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей



Йодомарин®

калію йодид

ЙОД, ЩО ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!*



- Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю^{1,2}.
- Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози^{1,2}.
- Лікування дифузного еутиреоїдного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених, та дорослих^{1,2}.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мг, що відповідає йоду 100 мікг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 міг, що відповідає йоду 200 мікг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмалю гієколат (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Північна фарма, Таблетки, Фармацевтична група. Препарати йоду, що застосовують при захворюваннях щитоподібної залози. Код АТС Н03С А. Показання. Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених та дорослих. Протипоказання. Підвищена чутливість до йоду або до одного з інших компонентів препарату. Маніфестний гіпертиреоз. Застосування калію йодиду у дозах, що перевищують 150 міг йоду на добу, при патологічному гіпертиреозі. Застосування калію йодиду у дозах від 300 до 1000 міг йоду на добу при автономній аденомі, фокальних та дифузних автономних вузлах щитоподібної залози, за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пласмером. Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичформна дерматит Дюринга (смакром Дюринга-Брока). Невідчужливий реакції. При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей необхідно стежити, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузлів автономної щитоподібної залози і при призначенні йоду у добовах дозах, що перевищують 150 міг, повинні виключити появу вираженого гіпертиреозу. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (галактомія, набряк, свербіж, спричинений водом, бульозна або туберозна еритема, екзема, ангіоневротичний набряк, гарячка, ангіє і притупленість слуху). Повинні переривати побічні реакції з боку імунної, ендокринної системи та інші ознаки за інструкцією для медичного застосування препарату Йодомарин®100, Йодомарин®200. Категорія відпуску: без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 15.02.2017 №141 РР №ІА/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 26.01.15 №32 РР №ІА/0156/01/02.

Назва і місцезнаходження виробника. Виробництво «in bulk»-контроль серій: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Місцезнаходження, Темпельхофер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина.

Пакування, контроль та випуск серій: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Місцезнаходження, Гейнрік Вег 125, 12439 Берлін, Німеччина.

Виробництво «in bulk», пакування, контроль серій: Менаріні - Фой Хейдот ГмбХ, Місцезнаходження, Лейпцігер Штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

* Для мешканців йододефіцитних регіонів.

** Згідно даних розробленого аудиту Системи дослідження ринку «Фармакловсер» з продажу усіх препаратів групи АТС код ЗН03С за період 2016 р.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 15.02.2017 №141, РР №ІА/0156/01/01

2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 26.01.2015 №32, РР №ІА/0156/01/02.

ІА_Іод_01-2017_V2_Final_ Затверджено до друку 17.03.2017 р.

Представництво в Україні –
БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ
Адреса: м. Київ, вул. Березинівська, 29,
тел.: (044) 494-3368 факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**