

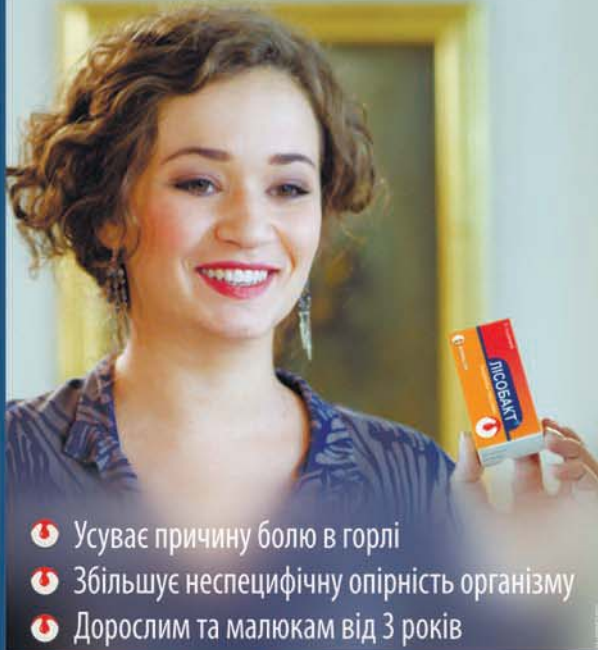
СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

ISSN 1992-5913

5(85)/2017
Подписной индекс 09850



ЛІСОБАКТ®



- Усуває причину болю в горлі
- Збільшує неспецифічну опірність організму
- Дорослим та малюкам від 3 років

«Лісобакт», львівська пресована №30, Рп. ІА/2790/01/01» Виробник: Босналієк д.д./Bosnalijek d.d. Інформація виключно для спеціалістів сфери опікони здоров'я. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника завантаження за адресою або телефоном: 04050 м.Київ, вул. М. Пимоненка, 13, ас 14 тел./факс: +38 (044) 594 70 00; +38 (044) 569 57 03; office@bosnalijek.com.ua

BOSNALIJEK

Журнал «Современная педиатрия» реферирован и индексируется



9 771992 591005 >

Цефутил

Цефуросим

Турботливий
антибіотик

бездоганні
манери
в кишечнику



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФУТИЛ®

Склад: 1 таблетка містить цефуросиму ацетилу еквівалентно 250 або 500 мг цефуросиму. Лікарська форма: таблетки вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: антибактеріальні засоби для системного застосування, цефалоспорины другого покоління. Код АТС J01D C02. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефуросиму мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів: середній отит, синусит, тонзиліт і фарингіт; інфекції дихальних шляхів: пневмонія, гострий бронхіт та загострення хронічного бронхіту; інфекції нирок і сечовивідних шляхів: пієлонефрит, цистит та уретрит; інфекції шкіри та м'яких тканин: фурункульоз, піодермія та імпетиго, рання стадія хвороби Лайма та наступне попередження пізніх проявів хвороби у дорослих та дітей старше 12 років; гострий неускладнений гонококовий уретрит та цеврицит, гонорея. Цефутил® ефективний у послідовному лікуванні пневмонії та загострень хронічного бронхіту після попереднього парентерального застосування цефуросиму натрію. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, до антибіотиків цефалоспоринового або пеніцилінового ряду. Спосіб застосування та дози: застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 2 років. Препарат приймають після їди. Звичайно дорослим призначають по 250 мг 2 рази на добу. При інфекції сечовивідних шляхів – по 125 мг 2 рази на добу. При інфекції дихальних шляхів середнього ступеня тяжкості (бронхіти) – по 250 мг 2 рази на добу; при більш тяжких інфекціях дихальних шляхів або підозрі на пневмонію – по 500 мг 2 рази на добу. При пієлонефриті – по 250 мг 2 рази на добу. При неускладненій гонорейі – одноразово 1 г препарату. При хворобі Лайма у дорослих та дітей віком від 12 років – по 500 мг 2 рази на добу протягом 20 днів. При більшості інфекцій дітям призначають по 125 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 250 мг). При середньому отиті або більш тяжких інфекціях дітям віком від 2 років – по 250 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 500 мг). Середня тривалість лікування визначається тяжкістю інфекції та станом хворого. Максимальна добова доза Цефутил® для пацієнтів літнього віку та хворих з порушенням функції нирок, у тому числі хворих, які знаходяться на гемодіалізі, становить 1 г. Побічні реакції: зрідка – пропасниця; були зареєстровані випадки мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу та реакції гіперчутливості, що включають в себе шкірний висип, кропив'янку, свербіж, медикаментозну гарячку, поодинокі випадки анафілаксії, сироваткова хвороба; у невеликій кількості пацієнтів виникають гастроентерологічні розлади, такі як діарея, нудота та блювання; при тяжкій діарейі слід брати до уваги, що це може бути спричинений антибіотиками псевдомембранозний коліт; головний біль, запаморочення; у пацієнтів із захворюваннями печінки може спостерігатись тимчасове зростання рівня печінкових трансаміназ у сироватці та сироваткового білірубину, жовтяниця, гепатит; еозінофілія, лейкопенія, нейтропенія, зниження гемоглобіну, тромбocитopenія позитивний тест Кумбса, гемолітична анемія; кандидоз. P. n.: №UA/8893/01/01, №UA/8893/01/02, №UA/8893/01/03.

АЦЦ® - з 1-го дня лікування ГРВІ¹



ПРЕПАРАТ РОКУ 2016



ПРЕПАРАТ РОКУ 2017



- ✓ Знижує ризик приєднання бактеріальної інфекції²
- ✓ Швидко виводить мокротиння³
- ✓ Високий профіль безпеки⁴

для дітей⁵

Статус продукту «АЦЦ®» як переможця у номінації «Препарат року» щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея 2016» та «Панацея 2017». 1. Мається на увазі лікування гострих та хронічних захворювань бронхолегеневі системи, при яких необхідне зменшення в'язкості мокротиння, покращання його відходження та відхаркування. 2. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2010; 14: 683-690, Biofilms and infections of the upper respiratory tract, J.P. PINTUCCI, S. CORNO, M. GAROTTA*. 3. Застосування N-ацетилцистеїну в комбінації з антибактеріальними препаратами при лікуванні респіраторних захворювань у дітей | Локшина Е.Е., Зайцева С.В., Зайцева О.В. «РМЗ» №3 від 04.02.2014. 4. Chalumeau M., Duijvestijn YCM., Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in pediatric patients without broncho-pulmonary disease (Review), Cochrane Library 2013, Issue 5. 5. Згідно з інструкцією для медичного застосування препарату АЦЦ® розчин оральний застосовують дітям віком від 2 років. АЦЦ® розчин оральний, Р.П.№UA/8272/02/01. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. 4-60-АЦЦ-ОТС-0917.

SANDOZ A Novartis Division

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.	Nyan'kovskiy S.L.	Sokur P.P.	Shun'ko E.E.
Goida N.G.	Ivanov D.D.	(Russia)	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 № 7 from 13.09.2017 y.

Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 6 from 28.09.2017 y.

Passed for printing 28.09.2017 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. №28.09/01 from 28.09.2017
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.	(Узбекистан)
Белогорцева О.И.	Дука Е.Д.	Кожара Ю.А.	Няньковский С.Л.	Смиян А. И.	Шишко Г.А. (Беларусь)
Беш Л.В.	Емец И.Н.	Коржинский Ю.С.	Овчаренко Л.С.	Сокур П.П.	Шунько Е.Е.
Генпе Н.А. (Россия)	Зелинская Н.Б.	Коровина Н.А. (Россия)	Осидак Л.В. (Россия)	Терещенко А. В.	
Гойда Н.Г.	Иванов Д.Д.	Косаковский А.Л.		Токарчук Н.И.	
Горбатюк О.М.		Крамарев С.А.		Тяжкая А.В.	

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 № 7 от 13.09.2017 г.

Утверждено ученым советом Украинского института стратегических исследований МЗ Украины Протокол № 6 от 28.09.2017 г.

Подписано к печати 28.09.2017 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. № 28.09/01 от 28.09.2017

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

5(85)/2017

СОБЫТИЯ

Звіт про проведення 13-го науково-практичного симпозиуму з міжнародною участю «Первинні імунodefіцити в практиці педіатрів та сімейних лікарів» у рамках Центрально-Східноєвропейської програми J Project

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

Крамарьов С.О., Марков А.І.
Білки, що зв'язують жирні кислоти (FABP), як маркери ураження шлунково-кишкового тракту при гострих нейроінфекціях у дітей

Усачова О.В.
Роль ентеровірусних інфекцій у розвитку екзантемних захворювань у дітей: клініко-епідеміологічні особливості, можливості медикаментозної корекції

Ошлянська О.А., Задорожна Т.Д., Пустовалова О.І., Вовк В.М.
Деякі особливості місцевого клітинного імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

Гляделова Н.П.
Витаминная недостаточность: нужна ли коррекция?

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Квашнина Л.В.
Муколітична терапія у дитячому віці: можливості, ефективність, безпека

Бекетова Г.В., Солдатова О.В.
Можливості місцевої імунomodulatory та репаративної терапії у дітей з рекурентними захворюваннями респіраторного тракту і порожнини рота

EVENTS

10 **Report on the 13th Scientific and Practical Symposium with International Participation «Primary immunodeficiencies in the practice of pediatricians and family practice physicians» within the framework of the Central East European program J Project**

ACTUAL QUESTIONS OF PEDIATRICS

13 *Kramarov S.O., Markov A.I.*
Fatty acid-binding proteins (FABP) as markers of gastrointestinal tract complication in children with acute neuroinfection

19 *Usachova O.V.*
The role of enterovirus infections in the development of exanthematous disease in children: clinical and epidemiological features and the possibilities of drug correction

26 *Oshlyanska O.A., Zadorozhna T.D., Pustovalova O.I., Vovk V.M.*
Peculiarities of local cell immunity in children with undifferentiated connective tissue dysplasia

33 *Glyadeolova N.P.*
Vitamin deficiency: whether the correction is necessary?

THE UPPER AND LOWER RESPIRATORY TRACT DISEASES

41 *Kvashnina L.V.*
Mukolitic therapy in childhood: opportunities, efficacy, safety




48 *Beketova G.V., Soldatova O.V.*
Possibilities of local immunomodulatory and reparative therapy in children with recurrent diseases of the respiratory tract and oral cavity

Захворювання органів дихання?

Імупрет®

7 рослинних
компонентів



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

Розкриваючи силу рослин

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

1. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) лютий 2004.
2. Імуномодулюючі властивості препарату Тонзилгон Н (О. Мельников) «Здоров'я України» № 5 (136) Лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодулюючих властивостей Тонзилгона Н in vitro (О. Мельников, О.Рильская), ЖУНГБ № 3/2005, (стр 74-76).
3. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) Лютий 2004; саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних рослинних імуномодуляторів (О. Цодікова, К. Гарбар) «Сучасна педіатрія» № 3 (43) / 2012; Здоров'я у сезон застуд завдяки комбінованому рослинному препарату (M. Rimmele) Naturamed 5/2010, Medical Nature № 5/2011.

Імупрет® краплі: Р.П. №UA/6909/01/01 від 28.08.17. **Імупрет® таблетки:** Р.П. №UA/6909/02/01 від 28.08.17.

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

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



Мітюряєва І.О., Гнилокурєнко А.В.,
Демчук С.М., Краснякова М.Є.
**Ефективність та безпека застосування
Солі доктора Шюсслера №3 Феррум
фосфорикум (DNU) у лікуванні гострих
респіраторних захворювань у дітей**

Примож Кошир

**Сравнительное исследование
терапевтической эквивалентности
исследуемой и стандартной
фиксированной комбинации
3 мг бензидамина гидрохлорида
и 1 мг цетилпиридиния хлорида
в лечении боли в горле, связанной
с инфекциями верхних дыхательных путей**

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Охотнікова О.М., Глогуш І.І.

**Алергічний риніт і бронхіальна астма у дітей
дошкільного віку: можливості сучасної
терапії коморбідних захворювань**

Кондратьев В.О., Ширикينا М.В.,
Оболонская О.Ю.

**Клиническая эффективность пробиотиков
в лечении atopического дерматита у детей**

ИММУНОЛОГИЯ

Абатуров А.Е., Никулина А.А.

**Развитие иммунного ответа
при пневмонии, вызванной
Klebsiella pneumoniae. Часть 1**

Нечипуренко О.Н.

**Астенический синдром в практике педиатра
и семейного врача. Основные аспекты
метаболической коррекции детей
с вторичной иммунной дисфункцией**

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Шадрін О.Г., Гайдучик, Місник В.П.,
Дюкарева С.В., Ковальчук А.А., Басараба Н.М.,
Радушинська Т.Ю.

**Характеристика цитокинового профілю
дітей раннього віку з харчовою
гіперчутливістю**

Сидоренко І.В., Шунько Є.Є.

**Проблемні питання парентерального
харчування у дітей з дуже малою масою
тіла при народженні**

Шадрін О.Г.

**Сучасні підходи до діагностики
та лікування функціонального запору
у дітей раннього віку**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дробова Н.М., Яновська К.О.,
Пасічник О.В., Клименко В.А.,
Піонтковська О.В., Бевз С.І., Сіндєєва Н.Т.

**Клінічний випадок муковісцидозу
із розвитком синдрому поліорганної
недостатності у дитини**

56 Mitiuriaeva I.O., Gnioskurenko A.V.,
Demchuk S.M., Krasniakova M.E.

**Efficiency and safety
of the use of Schussler Salt No. 3
in the treatment of acute respiratory
infections in children**

64 Primoz Kosir

**A comparison study of therapeutic
equivalence of the test and standard
fixed-dose combination
of 3 mg benzydamine hydrochloride
and 1 mg cetylpyridinium chloride
in the treatment of sore throat
associated with upper respiratory
tract infections**

ALLERGOLOGY

73 Okhotnikova O.M., Hlohush I.I.

**Allergic rhinitis and bronchial asthma
in preschool children: the possibilities
of modern therapy of comorbid diseases**

88 Kondratyev V.A., Shirikina M.V.,
Obolonska O.J.

**Clinical efficiency of probiotics
in treatment of atopical dermatitis in children**

IMMUNOLOGY

94 Abaturov A.E., Nikulina A.A.

**Development of the immune response
in pneumonia caused by
Klebsiella pneumoniae. Part 1**

110 Nechipurenko O.M.

**Asthenic syndrome in practice
of a paediatrician and a family doctor.
The main aspects of metabolic correction
in children with secondary immune dysfunction**

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

117 Basaraba N.M., Radushinskaya T.Yu.,
Shadrin O.G., Gaydychik G.A., Misnik V.P.,
Dyukareva S.V., Kovalchuk A.A.

**Cytokine profile characteristics in infants with
food hypersensitivity**

121 Sydorenko I., Shunko Ie.

**Challenging issues of parenteral nutrition
in very low birth weight infants**

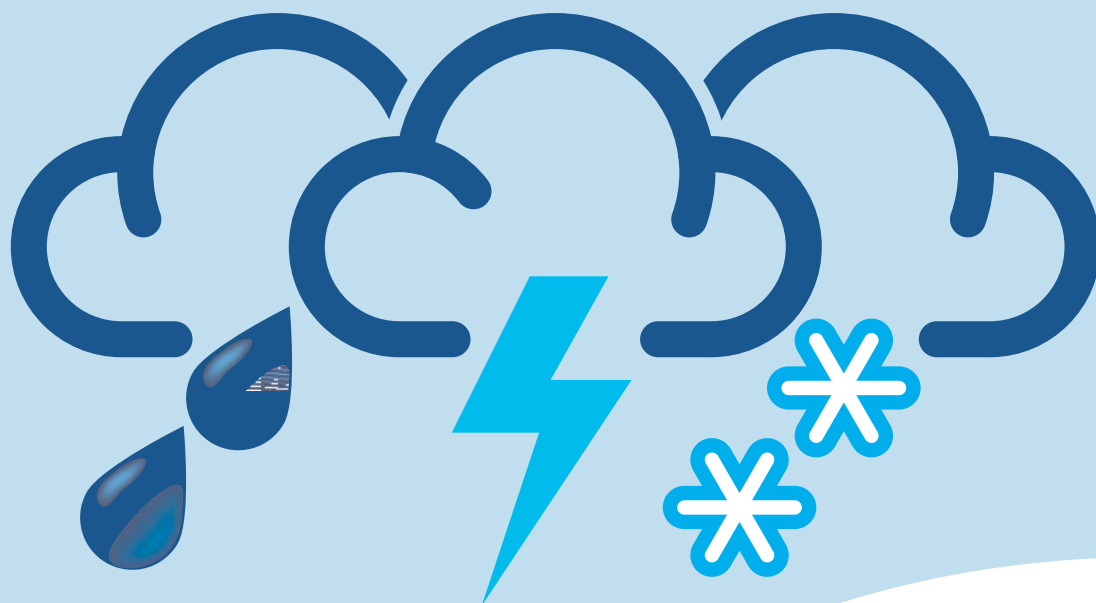
126 Shadrin O.G.

**Modern approaches to diagnosis
and treatment of functional constipation
in young children**

CLINICAL CASE

132 Drobova N.M., Yanovska K.O.,
Pasichnyk O.V., Klymenko V.A.,
Piontkovska O.V., Bevez S.I., Sindyeva N.T.

**The clinical case of the child
with cystic fibrosis and multiple organ
failure syndrome development**



FLUVIR® Флувір®

Містить пробіотичні штами
з доведеною ефективністю
при застудних захворюваннях*:



Зміцнює імунітет



Прискорює одужання



Зменшує кількість випадків захворювань*



* Згідно з даними подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження за участю 237 осіб протягом осені-зими 2003-2004 років: Pregliasco F., Anselmi G., Fonte L. et al. A new chance of preventing winter diseases by the administration of synbiotic formulations // J. Clin. Gastroenterol., 2008. Sep; 42 Suppl 3 Pt 2:S224. (Прегліаско Ф., Ансельмі Г., Фонте Л. та ін. Новий шанс запобігання захворюванням у зимовий період шляхом призначення симбіотиків // Журн. клін. гастроентерол., 2008.) Флувір/Fluvir, SCHONEN — зареєстровані товарні знаки Дельта Медікал Промоушнз АГ (Швейцарія) Delta Medical Promotions AG (Switzerland). BIOTHERAPEUTIC PROBIOTICAL - торговельна марка Probiotal S.p.A. (Італія). Виробник: Probiotal S.p.A, Віа Маттеї 3, Новара 28100, Італія для Delta Medical Promotions AG, Отенбахгассе 26, Цюрих 8001, Швейцарія. Висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи: Флувір дитячий МС №46492 від 29/09/2016. Флувір дорослий МС №46596 від 29/09/2016. На правах реклами. Не є лікарськими засобами. Існують протипоказання. Дивіться листки-вкладші та текст на етикетках. DM.FLU.14.10.03. Представництво «Дельта Медікал Промоушнз АГ» (Швейцарія) в Україні: 08132, м. Вишневе, вул. Чорновола, 43. Тел. (044) 585 00 41.

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Муквич О.М., Мацкевич А.М.,
Бельська О.А., Людвік Т.А., Петренко Л.Б.
**Хвороба Кавасаки: особливості клінічної
симптоматики та лікування**

ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ

Беглярров Р.О.
**Состояние системы глутатиона
у детей с нефротической формой
хронического гломерулонефрита**

ПЕДАГОГИКА

Боярская Л.Н., Корниенко Г.В., Дмитрияков В.А.
**Интерактивные методы обучения врачей-
интернов — детских хирургов в
Запорожском государственном
медицинском университете**

REVIEWS AND LECTURES

137 Mukvich E.N., Matskevych A.N.,
Belskaya O.A., Ludvik T.A., Petrenko L.B.
**Kawasaki disease: clinical symptoms
and treatment**

FOREIGN EXPERIENCE

142 Begliarov R.A.
**The glutathione system status in children
with nephrotic form of chronic
glomerulonephritis**

PEDAGOGY

147 Boyarskaya L.N., Kornienko G.V., Dmitryakov V.A.
**Interactive methods of children's
surgeons interns training in Zaporozhye
State Medical University**

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.

Цефодокс

При інфекціях ЛОР-органів
та дихальних шляхів

10
років
успіху



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: цефодоксим; 1 таблетка містить цефодоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефодоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефодоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту Цефодокс призначають у разі хронічної або рецидивуючої інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання. Підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринів, пеніцилінів. Дитячий вік до 12 років (таблетки). Спадкова непереносимість фруктози або недостатність сахарози-ізомальтази. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у педіатрії. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Таблетки Цефодокс слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з печінковою недостатністю. Порушення функції нирок: немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв., якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв., фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому доза препарату повинна бути відкорегована; хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розраховану залежно від маси тіла разову дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 місяців до 12 років препарат призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу, інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100 - 200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції верхніх сечовивідних шляхів (гострий пієлонефрит) – 200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (цистит) – 400 мг двічі на добу, інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, пароніхія, карбункули і виразки) – 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретрит – 200 мг одноразово. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), інфекції та інвазії: рідко – суперінфекція, спричинена двома грибами роду *Candida*, нечутливими до цефодоксиму, дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків, 3 боку кровотворення: рідко – еозинofilія; дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зменшення концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія, 3 боку імунної системи: рідко – плеврити, анафілактичні реакції, Метаболічні порушення: рідко – зневоднення, подрага, периферичний набряк, збільшення маси тіла, 3 боку кістково-м'язової системи: рідко – міалгія, 3 боку нервової системи: нечасто – цефалгія; рідко – вертиго; дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервоз, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нінні жахи, парестезія, 3 боку дихальної системи: рідко – астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит, 3 боку травного тракту: рідко – діарея; нечасто – біль у животі, нудота, рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт, 3 боку гепатобілярної системи: рідко – холестатичне ураження печінки, 3 боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибовий дерматит, висипання, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, 3 боку сечостатевої системи: рідко – гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дисурія, часті сечовиділення, протейнурія, вагінальний кандидоз, 3 боку серцево-судинної системи: рідко – постійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, 3 боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомиленість, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереk), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази, білірубіну, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, можливе виникнення енцефалопатії. Випадки енцефалопатії, як правило, оборотні при низьких рівнях цефодоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терapia симптоматична.

Р.Л. UA4152/01/01, UA4152/02/01, UA4152/01/02, UA4152/02/02

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

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

**Звіт про проведення
13-го науково-практичного симпозиуму
з міжнародною участю
«Первинні імунodefіцити в практиці
педіатрів та сімейних лікарів»
у рамках Центрально-Східноєвропейської програми J Project
18–19 травня 2017 р.
м. Кропивницький**

18–19 травня 2017 року у м. Кропивницькому відбувся 13-й в Україні науково-практичний симпозиум з міжнародною участю «Первинні імунodefіцити в практиці педіатрів та сімейних лікарів» у рамках Центрально-Східноєвропейської програми J Project. Захід відбувся відповідно до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій МОЗ України на 2017 рік та за сприяння Кіровоградської обласної державної адміністрації.

Подібні симпозиуми, організовані за ініціативи кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та Всеукраїнської асоціації дитячої імунології, відбуваються щорічно з метою підвищення обізнаності лікарів з проблеми первинних імунodefіцитів. Вони вже проведені в 12 регіонах України: Київ (2004), Львів (2005), Запоріжжя (2007), Одеса (2008), Севастополь (2009), Харків (2010), Луцьк (2011), Чернігів (2012), Мукачево (2013), Полтава (2014), Житомир (2015), Чернівці (2016).

У симпозиумі взяли участь дитячі імунологи та гематологи з усіх регіонів України. Конфе-

ренція зібрала велику аудиторію лікарів різних спеціальностей Кіровоградської області, переважно педіатрів, сімейних лікарів, дитячих інфекціоністів, алергологів, епідеміологів.

Відкрила конференцію Л.І. Чернишова — головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча імунологія», професор кафедри дитячих інфекційних хвороб дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика, д.мед.н., проф., керівник Київського центру дитячої імунології, президент Всеукраїнської асоціації дитячої імунології. Від департаменту охорони здоров'я Кіровоградської ОДА виступили заступник з охорони материнства та дитинства начальника Департаменту А.Л. Кордул та головний педіатр Департаменту Н.І. Дегтяр, які підкреслили актуальність проблеми дитячих імунodefіцитів. Було зачитано вітання від керівника Центрально-Східноєвропейського проекту J Project професора Ласло Мароді (Угорщина).

Президент Всеукраїнської асоціації дитячої імунології проф. Л.І. Чернишова відкрила симпозиум оглядом досягнень та проблем стосовно первинних імунodefіцитів в Україні



станом на 2017 рік. Було підкреслено, що первинні імунodefіцити (ПІД) — генетично обумовлені вроджені захворювання, що супроводжуються порушеннями імунної відповіді. Вони різноманітні за характером і виразністю імунних дефектів, клінічних проявів і молекулярних порушень. Клінічна картина ПІД характеризується повторними та хронічними інфекційними процесами з важким перебігом, частіше бронхолегеневої системи, ЛОР-органів, шкіри і слизових оболонок; можуть розвиватися гнійні лімфаденіти, абсцеси, остеомієліт, менінгіт і сепсис. При деяких формах є прояви алергії, аутоімунних захворювань і можливий розвиток пухлин. На даний час описано понад 300 нозологічних одиниць ПІД, які розподілені на дев'ять великих груп. На сьогодні виявлені гени, відповідальні за розвиток більшості цих захворювань. У нашій країні щорічно діагностуються нові випадки ПІД, за 2016 рік було встановлено 83 ПІД. Згідно з реєстром, який ведеться на кафедрі дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика, кількість уточнених ПІД в Україні становить 840 випадків. Але загальна кількість ПІД може бути в 10 разів більшою. Біля 80% дітей з ПІД зовсім не скеровуються до дитячого імунолога або скеровуються пізно, коли вже допомогти неможливо. Це пов'язано, передусім, з низькою настороженістю лікарів первинної ланки в Україні щодо ПІД і вимагає проведення просвітицької роботи серед лікарів-педіатрів, сімейних лікарів та інших спеціалістів з метою підвищення їх інформованості і настороженості.

Програма симпозиуму в цьому році складалася з двох частин. Перша частина симпозиуму була у формі школи-семінару для місцевих лікарів у форматі інтерактивного спілкування. Були проведені майстер-класи Л.І. Чернишовою (Київ), Ю.С. Степановським (Київ), Ф.І. Лапієм (Київ), І.Я. Савчаком (Львів). Робота в групах давала можливість присутнім лікарям ставити питання доповідачам, обговорити клінічні прояви первинних імунodefіцитів у зрізі свого досвіду. Розбиралися питання критеріїв ранньої діагностики вроджених імунodefіцитів на етапі надання первинної медичної допомоги дітям та показання для обов'язкового направлення до дитячого імунолога. Це дає можливість ширшого виявлення первинних (вроджених) імунodefіцитів та своєчасного призначення адекватного лікування, що

не тільки рятує життя, але й забезпечує його належну якість. Також обговорювалася імунізація імунокомпрометованих дітей. Цій проблемі присвячена НДР «Розробка оптимальних схем вакцинації проти бактеріальних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дітей, що отримують антиретровірусну терапію», що виконується на кафедрі.

У другій частині заходу, 18 та 19 травня, дитячі імунологи слухали доповіді провідних фахівців України, присвячені актуальним імунологічним захворюванням у дітей. Професор А.П. Волоха докладно розповіла про герпесвірусну інфекцію VI типу. Спеціалісти-генетики Г.Д. Телегеев та М. Дибков (Інститут молекулярної біології та генетики НАН України) поділилися своїми досягненнями в розробці генетичної діагностики первинного імунodefіциту — хвороби Брутона та перспективами генетичної діагностики ПІД в Україні. Інтерес слухачів також викликала інформація Ю.С. Степановського про лікування РФАРА-синдрому. Про проект РАПІД («Рання діагностика первинних імунodefіцитів») Всеукраїнської асоціації дитячої імунології розповів С.А. Бегларян.

Дуже важливою для учасників симпозиуму була доповідь провідного дитячого гематолога С.Б. Донської про нові можливості трансплантації кісткового мозку в Україні та світі, що часто є основним радикальним методом лікування хворих з ПІД.

У роботі симпозиуму взяла участь представник пацієнтської громадської організації «Рідкісні імунні захворювання» А. Циценко, яка проінформувала про роботу організації за останній рік.

Професор Л.І. Чернишова завершила симпозиум розповіддю про результати роботи дитячих імунологів, перспективи забезпечення замісної терапії дорослим пацієнтам, співпрацю з дитячими гематологами, а також про наступні конференції з приводу первинних імунodefіцитів.

Після завершення симпозиуму відбулися збори членів ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології», учасники яких прийняли резолюцію:

1. Щороку виявлення ПІД в Україні збільшується, але через низьку настороженість лікарів першого контакту з пацієнтом діти з ПІД або не скеровуються до дитячого імунолога, або скеровуються пізно.

2. Ставити питання перед урядом та МОЗ України про створення республіканського Цен-

тру дитячої імунології, структура якого має об'єднувати клінічний відділ, науково-практичну генетичну лабораторію та науково-практичну імунологічну лабораторію ПІД. Доцільне створення такого центру при НДСЛ «ОХМАТДИТ», де вже існує можливість трансплантації кісткового мозку та можна розробити підходи щодо трансплантації кісткового мозку дітям з ПІД.

3. Активна імунопрофілактика є важливим засобом супроводу при багатьох ПІД.

4. Вважати недопустимим застосування в дитячому віці препаратів із недоведеною

ефективністю і невідомим профілем безпеки.

5. Потребує нагального вирішення проблема забезпечення імуноглобулінами для замісної терапії пацієнтів з ПІД, які дожили до дорослого віку і перейшли під опіку фахівців, що лікують дорослих.

Наприкінці зустрічі для учасників школи-семінару була організована екскурсія по Кропивницькому, під час якої гості ознайомилися з історією регіону, побачили перший професійний український театр, де розпочинала свою акторську діяльність Марія Заньковецька, а також відвідали Фортецю Святої Єлисавети.



УДК 616.8-022.7-053.2:616.33/.34-07

С.О. Крамарьов, А.І. Марков

Білки, що зв'язують жирні кислоти (FABP), як маркери ураження шлунково-кишкового тракту при гострих нейроінфекціях у дітей

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):13-18; doi 10.15574/SP.2017.85.13

Ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) при гострих нейроінфекціях у дітей збільшують ризик несприятливих наслідків і негативно впливають на тривалість лікування та строки реабілітації хворих.

Мета — вивчення частоти ураження органів ШКТ у дітей з гострими нейроінфекціями за допомогою біомаркерів L-FABP та I-FABP.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилися діти з гострими нейроінфекціями, що проходили стаціонарне лікування в міській клініці дитячих інфекційних хвороб і яким проводилось дослідження L-FABP та I-FABP у сироватці крові методом імуноферментного аналізу.

Результати. Проведено аналіз 59 історій хвороби дітей із гострими інфекційними ураженнями нервової системи (менінгіт, енцефаліт). При першому дослідженні в день госпіталізації показники I-FABP та L-FABP дорівнювали 8,39±7,89 нг/мл та 228,92±324,19 нг/мл відповідно. При повторному дослідженні (6–7-й день стаціонарного лікування) показник I-FABP становив 7,96±6,67 нг/мл, L-FABP — 166,17±62,04 нг/мл. Найвищий середній показник I-FABP при першому дослідженні відмічався у пацієнтів із нейроінфекціями, що ускладнилися набряком головного мозку (НГМ), а L-FABP — у пацієнтів із септичним шоком. При другому дослідженні спостерігалась тенденція до нормалізації показників I-FABP та L-FABP у дітей із нейроінфекціями, які ускладнені септичним шоком та НГМ.

Висновки. Перебіг гострих нейроінфекцій у дітей часто асоціюється з ураженням ШКТ. Більш суттєві зміни мають зв'язок із розвитком НГМ та септичного шоку. Дослідження біомаркерів I-FABP та L-FABP у дітей із гострими нейроінфекціями дозволяє на ранніх стадіях діагностувати ускладнення з боку органів ШКТ.

Ключові слова: I-FABP, L-FABP, нейроінфекції, діти, шлунково-кишкові ускладнення.

Fatty acid-binding proteins (FABP) as markers of gastrointestinal tract complication in children with acute neuroinfection

S.O. Kramarov, A.I. Markov

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Gastrointestinal (GI) complications in children with acute CNS infections increase the risk of adverse effects and prolong the duration of treatment and period of rehabilitation.

Objective. To evaluate the frequency of GI disorders in children with an acute neuroinfection by measurement of serum intestinal fatty acid-binding protein L-FABP and I-FABP.

Material and methods. Paediatric patients with a clinical diagnosis of acute neuroinfection (meningitis, encephalitis) assessed by L-FABP and I-FABP measurement were recruited for this trial at the university hospital. Serum I-FABP and L-FABP levels were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay using a specific monoclonal antibody.

Results. We analysed 59 history cases of children aged from 1 month to 16 years 8 months. The mean serum I-FABP and L-FABP level at the first measurement (24 hours at the time of hospital admission) was 8.39±7.89 ng/ml and 228.92±324.19 ng/ml, respectively. At the second measurement (the 6-7th day of hospital stay) I-FABP level was 7.96±6.67 ng/ml, L-FABP — 166.17±62.04 ng/ml. At the first measurement the highest mean level of I-FABP was presented in the patients with neuroinfection complicated by a cerebral oedema, and the highest L-FABP level was observed in patients with septic shock. The result of the second test revealed tendency to normalization of I-FABP and L-FABP levels in children with septic shock and cerebral oedema.

Conclusion. Acute neuroinfection in children is often associated with gastrointestinal disorders. Most significant changes are related to cerebral oedema and septic shock. Measurement of serum biomarkers I-FABP and L-FABP is useful tool to detection of GI disorders in early stages in children with an acute neuroinfection.

Keywords: I-FABP, L-FABP, neuroinfection, children, gastrointestinal complications.

Белки, связывающие жирные кислоты (FABP), как маркеры поражения желудочно-кишечного тракта при острых нейроинфекциях у детей

С.А. Крамарев, А.И. Марков

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

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при острых нейроинфекциях у детей увеличивают риск неблагоприятных последствий и негативно влияют на длительность лечения и сроки реабилитации больных.

Цель — изучение частоты поражения органов ЖКТ у детей с острыми нейроинфекциями с помощью биомаркеров L-FABP и I-FABP.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились дети с острыми нейроинфекциями, проходившие стационарное лечение в городской клинике детских инфекционных болезней, которым проводилось исследование L-FABP и I-FABP в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Проведен анализ историй болезни 59 детей с острыми инфекционными поражениями нервной системы (менингит, энцефалит). Наиболее высокий средний показатель I-FABP при первом исследовании в день госпитализации отмечался у пациентов с нейроинфекциями, осложненными отеком головного мозга (ОГМ), а L-FABP — у пациентов с септическим шоком. При втором исследовании (6–7-й день стационарного лечения) наблюдалась тенденция к нормализации показателей I-FABP и L-FABP у детей с нейроинфекциями, осложненными септическим шоком и ОГМ.

Выводы. Течение острых нейроинфекций у детей часто осложняется поражением органов ЖКТ. Более выраженные нарушения ассоциируются с такими осложнениями, как ОГМ и септический шок. Исследование биомаркеров I-FABP и L-FABP у детей с острыми нейроинфекциями позволяет на ранних стадиях диагностировать осложнения со стороны органов ЖКТ.

Ключевые слова: I-FABP, L-FABP, нейроинфекции, дети, желудочно-кишечные осложнения.

Вступ

Гострі нейроінфекції у дітей характеризуються переважно важким перебігом, високим рівнем ускладнень і несприятливих наслідків. Як і при інших важких захворюваннях, окрім локального запалення до патологічного процесу можуть також залучатись різні органи та системи з розвитком поліорганних порушень (Ramirez, 2013). Зокрема до найбільш частих ускладнень належить ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та гепатобіліарної системи. Ці ускладнення, в свою чергу, підвищують ризик несприятливих наслідків і негативно впливають на тривалість лікування та строки реабілітації хворих (Nessler та співавт., 2012; Horvatits та співавт., 2013; Reintam та співавт. 2012; Puleo та співавт., 2011).

При гострих нейроінфекціях у дітей поширеність та механізми розвитку уражень органів ШКТ залишаються недостатньо вивченими. На даний час відомо, що між головним мозком та вісцеральними органами існує тісний зв'язок за рахунок балансу вегетативної нервової системи і, вочевидь, ураження вегетативних центрів має впливати на функцію внутрішніх органів, зокрема ШКТ та гепатобіліарну систему (Takahashi та співавт., 2015; Bonaz та співавт., 2009; O'Hare та співавт., 2016). Клінічні спостереження підтверджують розвиток функціональних порушень ШКТ та гепатобіліарної системи, зокрема, при травматичному ураженні головного мозку, інсульті (Bansal та співавт., 2009; Dourado та співавт., 2012; Sanfilippo та співавт., 2014).

З іншої боку, органи ШКТ можуть також уражатись при системних порушеннях гемодинаміки. При гострих нейроінфекціях циркуляторні порушення можуть бути, зокрема, наслідком пошкодження стовбурових структур головного мозку або результатом безпосереднього впливу етіологічного чинника на серцево-судинну систему. Гіпоксико-ішемічне ураження органів ШКТ порушує їх функціональний стан та, в свою чергу, провокує подальший розвиток поліорганної недостатності (Nessler та співавт., 2012; Kirkpatrick та співавт., 2016).

Контроль функціонального стану та рання діагностика уражень ШКТ і печінки під час гострих захворювань дотепер залишаються проблематичними, оскільки для ШКТ досі відсутні загально визнані методи лабораторного контролю, а стандартні тести ураження гепатоцитів (АЛТ, АСТ) мають недостатню чутливість.

Останніми роками відбувається активний пошук альтернативних маркерів ураження органів ШКТ, які б задовольняли клінічні потреби щодо ранньої діагностики, достатнього рівня чутливості та специфічності. На даний час є багато підтверджень високих діагностичних можливостей щодо уражень ШКТ наступних лабораторних тестів: кишкова фракція сироваткових білків, що зв'язують жирні кислоти (I-FABP), альфа-глутатіон S-трансфераза, D-лактат, цитрулін (Uzun та співавт., 2014; Piton та співавт., 2011). До перспективних печінкових біомаркерів відносять глутамат дегідрогеназу, малат дегідрогеназу, печінкову фракцію сироваткових білків, що зв'язують жирні кислоти (L-FABP), мікроРНК-122, розщеплений каспазою кератин K18 (Schomaker та співавт., 2013; Antoine та співавт., 2013; Pelsers та співавт., 2002).

Серед різноманіття біомаркерів до найбільш вивчених належать сироваткові білки, що зв'язують жирні кислоти (FABP). Вони являють собою малі (12–15 kDa) внутрішньоклітинні протеїни, які беруть участь у транспортуванні та метаболізмі жирних кислот. Концентрація цих молекул у біологічних рідинах (кров, сеча) зростає пропорційно пошкодженню органу. Накопичений великий досвід застосування наступних фракцій білка, який зв'язує жирні кислоти: серцева фракція (H-FABP), печінкова фракція (L-FABP), мозкова фракція (B-FABP) і кишкова фракція (I-FABP).

Кишковий I-FABP локалізується переважно в епітеліальних клітинах шлунка, тонкого та товстого кишечника. У здорових осіб рівень цього протеїну в сироватці крові звичайно не перевищує 2 нг/мл. Збільшення концентрації цього протеїну асоціюється з пошкодженням слизової оболонки кишечника та порушенням його бар'єрної функції (Pelsers та співавт., 2003; Funaoka та співавт., 2010).

Рівень I-FABP у сироватці крові швидко реагує на пошкодження органу, і його концентрація починає зростати вже через 15–30 хвилин після розвитку ішемії кишечника, при його непрохідності, на тлі хіміотерапії та при запальних захворюваннях кишечника (Kanda та співавт., 2011; Funaoka та співавт., 2010; Niewold та співавт., 2004; Prattes та співавт., 2016). L-FABP здебільшого представлений у гепатоцитах (McIntosh та співавт., 2010). Рівень L-FABP у сироватці здорових дорослих звичайно коливається в межах 20 нг/мл і зростає при ушкодженні печінкових клітин. Встановлено, що

його концентрація суттєво підвищується при гострому панкреатиті, сепсисі, жировій дистрофії та гострому ураженні печінки після трансплантації (Kosak та співавт., 2015; Derikx та співавт., 2007; Akbal та співавт., 2016; Pelsers та співавт., 2002). За опублікованими даними, рівень I-FABP та L-FABP у сироватці крові суттєво не змінюється з віком та не залежить від статі (Bottasso та співавт., 2015). На час проведення дослідження ми не знайшли в доступній літературі повідомлень про вивчення цих протеїнів при гострих інфекційних ураженнях нервової системи у дітей.

Метою даного дослідження було вивчення частоти ураження органів ШКТ у дітей із гострими нейроінфекціями за допомогою біомаркерів L-FABP та I-FABP.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилися діти з гострими нейроінфекціями, які проходили стаціонарне лікування у клініці дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в період 2015–2016 років. Впродовж першої доби після госпіталізації хворим проводили дослідження L-FABP та I-FABP у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (аналізатор Sunrise Tecan, реагенти Human, ELISA, Hycult biotech). Повторне визначення рівня L-FABP та I-FABP здійснювали через 6–8 днів після першого дослідження.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Результати дослідження

Обстежено 59 дітей із гострими інфекційними ураженнями нервової системи. Медіана віку становила 6 р. 9 міс. (від 1 місяця до 16 років 8 місяців). Хлопчиків було 33 (55,9%), дівчаток — 26 (44,1%). У 31 (52,5%) хворого було встанов-

лено діагноз бактеріального менінгіту, у 16 (27,1%) — вірусного менінгіту, у 12 (20,3%) — вірусного енцефаліту. Серед пацієнтів з бактеріальним менінгітом у 13 діагностовано менінгококову етіологію, а в 11 з них були комбіновані форми з менінгококцемією. У 17 (28,8%) хворих був зареєстрований ускладнений перебіг захворювання. Найчастіше відмічався набряк головного мозку (20,3%) та інфекційно-токсичний (септичний) шок (10,2%). Серед інших ускладнень спостерігались: міокардит (3,4%), анемія (3,4%), синдром абдомінальної компресії (1,7%), артрит (1,7%). При першому дослідженні під час госпіталізації показники I-FABP (I-FABP_1) та L-FABP (L-FABP_1) дорівнювали $8,39 \pm 7,89$ нг/мл та $228,92 \pm 324,19$ нг/мл відповідно. При повторному дослідженні через сім днів показник I-FABP (I-FABP_2) становив $7,96 \pm 6,67$ нг/мл, L-FABP (L-FABP_2) — $166,17 \pm 62,04$ нг/мл.

У здорових осіб рівень I-FABP у сироватці крові звичайно не перевищує 2 нг/мл, а L-FABP — 20 нг/мл (Pelsers а співавт., 2003; Funaokata співавт., 2010; Kosak та співавт., 2015).

При першому дослідженні серед обстежених хворих у 11 (18,6%) дітей показник I-FABP був у межах норми і не перевищував рівень 2 нг/мл, у 48 (81,4%) був підвищений. Рівень L-FABP при першому дослідженні у всіх 59 (100%) пацієнтів перевищував нормальний рівень 20 нг/мл. При другому дослідженні нормальні показники I-FABP відмічались у 16,7%, у 83,3% були підвищені. Рівень L-FABP при повторному обстеженні у всіх (100%) пацієнтів перевищував норму.

Ми припустили, що ступінь ураження органів ШКТ може залежати від важкості ураження головного мозку та/або порушень гемодинаміки. Для наступної статистичної обробки виділили групу пацієнтів із важким ураженням головного мозку, яким було встановлено діагноз набряку головного мозку (НГМ) — група «Ускладнені НГМ», та групу хворих із важкими розладами гемодинаміки у вигляді септичного шоку — група «Ускладнені шоком». Третю групу склали

Таблиця 1

Показники I-FABP та L-FABP у дітей із гострими нейроінфекціями (M±SD)

Пацієнти з нейроінфекціями	I-FABP_1 (нг/мл)	L-FABP_1 (нг/мл)	I-FABP_2 (нг/мл)	L-FABP_2 (нг/мл)
Ускладнені НГМ	11,62±8,24Б	232,95±231,56	6,49±9,18	166,20±79,13
Ускладнені шоком	7,42±5,93	438,44±800,89	4,39±2,51Б	123,37±58,14
Без ускладнень	6,60±5,43Н2	141,34±64,022	9,81±4,67Ш1	174,18±50,421
Усього	8,39±7,89	197,33±213,51	7,96±6,67	166,17±62,04

Примітка: Н, Ш, Б, 1, 2 — достовірна різниця з групою «ускладнені НГМ», «ускладнені шоком», «без ускладнень», «перше дослідження» та «друге дослідження» відповідно ($p < 0,05$).

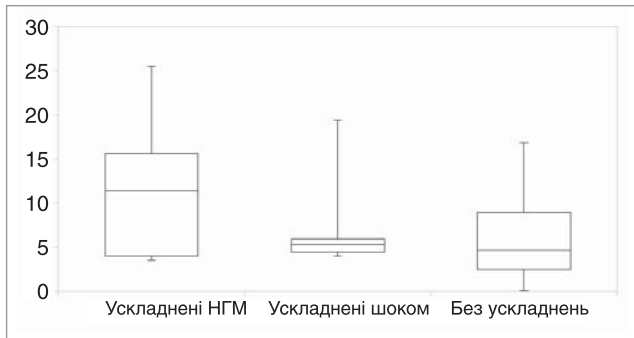


Рис. 1. Показник I-FABP (нг/мл) при першому дослідженні в різних групах пацієнтів

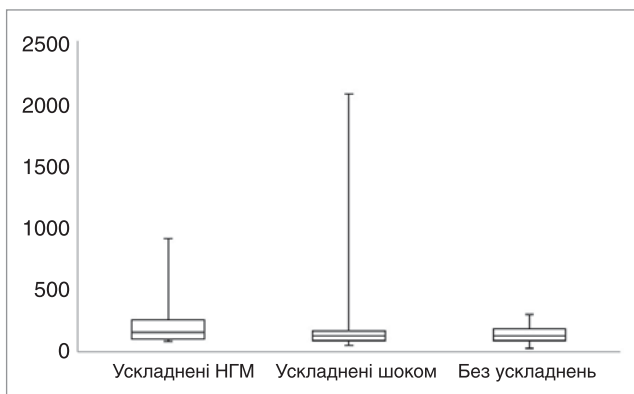


Рис. 2. Показник L-FABP (нг/мл) при першому дослідженні в різних групах пацієнтів

діти з гострими нейроінфекціями без ознак НГМ та шоку – група «Без ускладнень».

При першому дослідженні найвищий середній показник I-FABP відмічався у пацієнтів з нейроінфекціями, що ускладнилися НГМ, найнижчий – у хворих з неускладненим перебігом. Різниця між групами хворих з НГМ та без ускладнень була достовірною ($p=0,03$ за тестом Kruskal–Wallis) (рис. 1). За показником L-FABP достовірної різниці між групами не виявлено (рис. 2).

При повторному дослідженні в групах хворих із шоком та НГМ показник I-FABP знижувався. Водночас у пацієнтів з неускладненим перебігом відмічалась тенденція до зростання рівня біомаркерів.

Аналогічні зміни відбувались і з показником L-FABP (табл. 1). При першому дослідженні найвищий рівень цього показника спостерігався за наявності НГМ.

Обговорення

За результатами нашого спостереження більший ступінь ураження ШКТ та гепатобілярної системи в гострому періоді нейроінфекції асоціювався з важким ураженням нервової системи у вигляді набряку головного мозку. Як свідчать результати досліджень, проведених на

тваринних моделях (Vansal та співавт., 2009), вже через шість годин після ураження головного мозку відбуваються порушення ШКТ у вигляді істотного збільшення проникності інтестинального бар'єру. Головна роль у розвитку вісцеральних дисфункцій при ураженні головного мозку надається вегетативній нервовій системі. С. Takahashi розглядає можливість локального ураження центральних вегетативних гангліїв у гіпоталамусі та опосередковане залучення цих зон до патологічного процесу під час поширених уражень ЦНС (Takahashi та співавт., 2015). При гострих нейроінфекціях можливий розвиток обох варіантів. Локальне ураження більш типове для енцефалітів. Відомо, що енцефаліти, які викликаються ентеровірусами, флаві- та альфавірусами, бруцелами та бореліями, притаманне ураження стовбурових структур та розвиток вегетативних дисфункцій (Kneep та співавт., 2012).

Дифузне ураження за рахунок поширеного набряку мозку може бути результатом як енцефаліту вірусної чи імунно-опосередкованої етіології, так і менінгіту, зокрема бактеріальної природи (Cowlshaw та співавт., 2004; Rabbani та співавт., 2003).

За нашими даними, саме НГМ дифузного характеру асоціювався з порушеннями ШКТ. Показники I-FABP та L-FABP у хворих з енцефалітами без клінічних ознак дифузного НГМ були в межах 0,63–4,7 нг/мл та 91,44–184,43 нг/мл відповідно і суттєво не відрізнялись від таких у пацієнтів із неускладненим перебігом захворювання.

У групі пацієнтів із септичним шоком ми не виявили достовірних змін біомаркерів. Водночас індивідуальні показники в цій групі характеризувались значною варіабельністю. Індивідуальний аналіз наших пацієнтів виявив також суттєві розбіжності у важкості захворювання та в показниках біомаркерів. Зокрема із шести хворих із септичним шоком у чотирьох індекс за прогностичною шкалою менінгококцемії Глазго (ПШМГ) (Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score) не перевищував 8 балів, у одного – 9 балів і у одного пацієнта – 12 балів. При цьому у дітей з оцінкою за ПШМГ від 4 до 9 балів рівні I-FABP знаходились у межах 4,07–6,11 нг/мл, L-FABP – 49,53–169,94 нг/мл, а в пацієнта з важким септичним шоком та оцінкою 12 балів за ПШМГ рівні біомаркерів були значно вищими і дорівнювали відповідно 19,43 нг/мл та 2071 нг/мл. Наразі відомо, що при септичному шоку провідними факторами,

які асоціюються з дисфункцією вісцеральних органів, є гіперперфузія та фактори запалення (Piton та співавт., 2011; Nesselger та співавт., 2012). Cesar Machado (2012) у своїй роботі відмічає суттєве зростання рівнів FABP у дорослих пацієнтів у гострому періоді септичного шоку. Зважаючи на результати нашого дослідження, показники FABP залежать від важкості патологічного процесу, і високі рівні цих біомаркерів слід очікувати у пацієнтів із декомпенсованим септичним шоком, який супроводжується значною гіперперфузією.

Тенденція до нормалізації рівнів I-FABP та L-FABP при повторному дослідженні проявлялась як в групі хворих з НГМ, так і у пацієнтів із септичним шоком. Вочевидь це свідчить про зменшення пошкоджуючого впливу на ШКТ і гепатобіліарну систему. Інші дослідники також повідомляють про суттєве зниження концентрації біомаркерів порівняно з вихідними показниками на тлі відновлення життєво важливих функцій (Machado та співавт., 2012).

Наші результати також свідчать про відносне зростання середніх показників FABP при повторному дослідженні в групі пацієнтів

із неускладненим перебігом захворювання. Ми не виявили закономірностей та не знайшли в доступній літературі пояснень таким змінам. Для з'ясування механізмів пошкоджуючого впливу на ШКТ та гепатобіліарну систему в періоді реконвалесценції необхідне проведення додаткових досліджень.

Висновки

1. Перебіг гострих нейроінфекцій у дітей часто асоціюється з ураженням ШКТ та гепатобіліарної системи.

2. Виявлена залежність свідчить про важливість дифузного ураження головного мозку та ішемічних порушень для розвитку цих ускладнень.

3. Дослідження біомаркерів I-FABP та L-FABP у дітей із гострими нейроінфекціями дозволяє проводити об'єктивну оцінку стану ШКТ і гепатобіліарної системи та виявляти ураження ще на доклінічному етапі для своєчасної корекції та попередження подальшого розвитку поліорганної дисфункції.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? / Piton G. [et al.] // Intensive Care Med. — 2011. — 6: Vol.37. — P. 911–917.
- Assessment of emerging biomarkers of liver injury in human subjects / Schomaker S. [et al.] // Toxicol Sci. — 2013. — 2: Vol.132. — P. 276–283.
- Bonaz B. Brain-gut axis dysfunction / B. Bonaz, J.-M. Sabate // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2009. — 1: Vol.33. — P. 48–58.
- Bowel dysfunction in patients with brain damage resulting from stroke and traumatic brain injury: a retrospective study of a case series / Dourado Cinthia, Carlos [et al.] // Text Context Nursing, Florianopolis. — Oct.-Dec. 2012. — 4: Vol.21. — P. 905–911.
- Can Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) Be A Marker in the Diagnosis of Abdominal Pathology? / Uzun O. [et al.] // Turkish J. Emerg Med. — 2014. — 3: Vol.14. — P. 99–103.
- Chemotherapy-Induced Intestinal Mucosal Barrier Damage: a Cause of Falsely Elevated Serum 1,3-Beta-d-Glucan Levels? / Prattes J. [et al.] // Journal of clinical microbiology. — 2016. — 3: Vol.54. — P. 798–801.
- Circulating fatty acid binding protein as a marker of intestinal failure in septic patients / Machado M.C.C. [et al.] // Crit Care. — 2012. — 6: Vol.16. — P. 455.
- Clinical review: The liver in sepsis / Nesselger N. [et al.] // Crit Care. — 2012. — 5: Vol.16. — P. 235.
- Cowlshaw P.J. Coma, meningitis and encephalitis / P.J. Cowlshaw, M. Sair // Anaesth Intensive Care Med. — 2004. — 10: Vol.5. — P. 323–325.
- Diagnosis of ischemic small bowel disease by measurement of serum intestinal fatty acid-binding protein in patients with acute abdomen: a multicenter, observer-blinded validation study / Kanda T. [et al.] // J. Gastroenterol. — 2011. — 4: Vol.46. — P. 492–500.
- Evaluation of serum L-FABP levels in patients with acute pancreatitis / Kocak E. [et al.] // Turkish J. Trauma Emerg. Surg. — 2015. — 1: Vol.21. — P. 39–43.
- Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis / Derix J. [et al.] // Shock (Augusta, Ga.). — 2007. — 5: Vol.28. — P. 544–548.
- Expression Pattern of Fatty Acid Binding Proteins in Celiac Disease Enteropathy / Bottasso Arias N.M. [et al.] // Mediators of Inflammation. — [s.l.] : Hindavi, 2015. — Vol.2015. — P. 1–11.
- Fluorescent n-3 and n-6 very long chain polyunsaturated fatty acids: Three photon imaging in living cells expressing liver fatty acid binding protein / McIntosh A.L. [et al.] // J. Biol. Chem. — 2010. — 24: Vol.285. — P. 183–189.
- Funaoka H. Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a new biomarker for intestinal diseases / H. Funaoka, T. Kanda, H. Fujii // Rinsho Byori. — 2010. — 2: Vol.58. — P. 162–168.
- Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems / Reintam Blaser A. [et al.] // Intensive Care Med. — 2012. — 3: Vol.38. — P. 384–394.
- Gut failure in the ICU / Puleo F. [et al.] // Semin. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — 5: Vol.32. — P. 626–638.
- Horvatits T. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients / T. Horvatits, M. Trauner, V. Fuhrmann // Curr Opin Crit Care. — 2013. — 2: Vol.19. — P. 128–132.
- Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility / Pelsers M.M. [et al.] // Clin. Biochem. — Oct. — 2003. — 7: Vol.36. — P. 529–535.

20. Liver fatty acid-binding protein as a diagnostic marker for non-alcoholic fatty liver disease / Akbal E. [et al.] // Wiener klinische Wochenschrift. — 2016. — 1—2: Vol.128. — P. 48—52.
21. Liver Fatty Acid-binding Protein as a Sensitive Serum Marker of Acute Hepatocellular Damage in Liver Transplant Recipients / Pelsers M.M.A.L. [et al.] // Clinical Chemistry. — Nov. — 2002. — 11: Vol.48. — P. 2055—2057.
22. Liver function test abnormalities after traumatic brain injury: is hepatobiliary ultrasound a sensitive diagnostic tool? / Sanfilippo F. [et al.] // British Journal of Anaesthesia. — 2014. — 2: Vol.112. — P. 298—303.
23. Management of suspected viral encephalitis in children — Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines / Kneen R. [et al.] // J. Infect. — 2012. — 5: Vol.64. — P. 449—477.
24. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital / Antoine D.J. [et al.] // Hepatology. — 2013. — 2: Vol.58. — P. 777—787.
25. Mesenteric ischemia, intra-abdominal hypertension, and the abdominal compartment syndrome / Kirkpatrick A.W. [et al.] // Plast Surg. — 2016. — 1: Vol.24. — P. 9—10.
26. O'Hare J.D. Brain-liver connections: role of the preautonomic PVN neurons / O'Hare J.D., A. Zsombok // Am. J. Physiol. — Endocrinol. Metab. — 2016. — 3: Vol.310. — P. 183—189.
27. Plasma intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) concentrations increase following intestinal ischemia in pigs / T.A. Niewold, M. Meinen, J. van der Meulen // Res Vet Sci. — 2004. — 1: Vol.77. — P. 89—91.
28. Ramirez M. Multiple organ dysfunction syndrome / M. Ramirez // Curr Probl. Pediatr. Adolesc Health Care. — 2013. — 10: Vol.43. — P. 273—277.
29. Spectrum of complications and mortality of bacterial meningitis: an experience from a developing country / Rabbani M.A. [et al.] // J. Pak Med. Assoc. — 2003. — 12: Vol.53. — P. 580—583.
30. Takahashi C. Autonomic dysfunction syndromes after acute brain injury [Book Section] / Takahashi C., Hinson H.E., Baguley I.J. // Handbook of clinical neurology. — 2015. — Vol.128.
31. Traumatic Brain Injury and Intestinal Dysfunction: Uncovering the Neuro-Enteric Axis / Bansal V. [et al.] // Journal of Neurotrauma. — 2009. — 8: Vol.26. — P. 1353—1359.

Сведения об авторах:

Крамарев Сергей Александрович — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней НМУ им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 23; тел.: (044) 483-74-62.

Марков А.И. — НМУ им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 23.

Статья поступила в редакцию 30.03.2017 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 гемато-энцефалический барьер, который защищает мозг в том числе и от патогенных микроорганизмов.

До сих пор не было известно, каким образом пневмококку удастся 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 616.31-053.2:616.988:615.322

О.В. Усачова

Роль энтеровирусных инфекций у розвитку экзантемных захворювань у дітей: клініко-епідеміологічні особливості, можливості медикаментозної корекції

Запорізький державний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):19-24; doi 10.15574/SP.2017.85.19

Мета: вивчити перебіг энтеровирусных экзантемных захворювань у дітей та проаналізувати ефективність модернізованої терапії.**Пацієнти і методи.** Проаналізована медична документація 29 хворих з інфекційною екзантемою і/або енантемою. Усі хворі пройшли повне клініко-лабораторне обстеження в умовах стаціонару 3-го рівня медичної допомоги. За допомогою методу ПЛР досліджували фекалії хворих на наявність РНК энтеровирусу. 16 пацієнтам у комплексі терапії призначали препарат, що містить гіпорамін у вигляді сухого очищеного екстракту, отриманого з листя обліпихи крушиновидної («Еребра®»).**Результати.** Лише у 55,2% підозрілих на ЕВ-екзантему випадків була підтверджена етіологія захворювання. Застосування рослинного засобу, виготовленого з обліпихи, мало виразний позитивний вплив на специфічні симптоми энтеровирусної інфекції — екзантему та енантему. У пацієнтів, що отримували препарат гіпораміну, за рахунок нівелювання болювого синдрому у ротоглотці, швидше нормалізувався апетит. На тлі прийому препарату зменшилася потреба у призначенні оросептиків та знеболюючих засобів, а також сольових назальних розчинів, скоротилася тривалість висипу на шкірі.**Висновки.** Энтеровируси є поширеними збудниками захворювань з висипом і везикулярним ураженням слизової оболонки ротової порожнини (кожен другий хворий).

Показана ефективність препарату «Еребра®» при энтеровирусных экзантемных захворюваннях у дітей, що проявляється зменшенням тривалості основних симптомів — екзантеми та енантеми.

Ключові слова: энтеровирусна інфекція, екзантема, енантема, гіпорамін, діти.

The role of enterovirus infections in the development of exanthematous disease in children: clinical and epidemiological features and the possibilities of drug correction

O.V. Usachova

Zaporozhye State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Objective: To study the clinical progression of enterovirus exanthematous diseases in children and to analyze the efficiency of advanced therapy.**Material and methods.** The medical records of 29 patients with infectious exanthema and/or enanthema were analyzed. In all patients a complete clinical and laboratory examination at the hospital of the 3rd level of medical care were provided. Enteroviral RNA in patients' faeces by using PCR was investigated. 16 patients as a complex therapy were administered a drug containing hiporhaminum in the form of dry refined extract obtained from the sea buckthorn leaves (Erebra®).**Results.** Only in 55.2% of cases suspected of EV-exanthema confirmed the etiology of the disease. The use of the herbal remedy, which is made from sea buckthorn, had a definite positive effect on the specific symptoms of enterovirus infection exanthema and enanthema. In patients who were administered hiporhaminum, the decreased appetite normalization was observed faster due to the oropharyngeal pain relief. Against the background of the drug intake, the need of oropharyngeal antiseptics, anesthetics, and saline nasal solutions, as well as the duration of rash on the skin, were decreased.**Conclusions.** Enteroviruses are common pathogens of diseases with rash and vesicular lesions of the oral mucosa (every second patient is involved). Treatment efficacy of Erebra® in children with enterovirus exanthematous diseases is shown that is manifested in the decreased duration of the main symptoms exanthema and enanthema.**Key words:** enterovirus infection, exanthema, enanthema, hiporhaminum, children.

Роль энтеровирусных инфекций в развитии экзантемных заболеваний у детей: клинико-эпидемиологические особенности, возможности медикаментозной коррекции

Е.В. Усачева

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель: изучить течение энтеровирусных экзантемных заболеваний у детей и проанализировать эффективность модернизированной терапии.**Пациенты и методы.** Проанализирована медицинская документация 29 больных с инфекционной экзантемой и/или энантемой. Все больные прошли полное клинико-лабораторное обследование в условиях стационара 3-го уровня медицинской помощи. При помощи метода ПЦР исследовали фекалии больных на наличие РНК энтеровируса. 16 пациентам в комплексе терапии назначали препарат, содержащий гипорамин в виде сухого очищенного экстракта, полученного из листьев облепихи крушиновидной («Эребра®»).**Результаты.** Только в 55,2% подозрительных по ЭВ-екзантеме случаев подтвердилась этиология заболевания. Применение растительного средства, изготовленного из облепихи, оказывало выраженное положительное влияние на специфические симптомы энтеровирусной инфекции — экзантему и энантему. У пациентов, получавших препарат гипорамина, за счет устранения болювого синдрома в ротоглотке, быстрее нормализовался аппетит. На фоне приема препарата уменьшилась потребность в назначении оросептиков и обезболивающих средств, а также солевых назальных растворов, сократилась длительность высыпаний на коже.**Выводы.** Энтеровирусы являются распространенными возбудителями заболеваний с сыпью и везикулярным поражением слизистой оболочки ротовой полости (каждый второй больной). Показана эффективность препарата «Эребра®» при энтеровирусных экзантемных заболеваниях у детей, что проявляется уменьшением длительности основных симптомов — экзантемы и энантемы.**Ключевые слова:** энтеровирусная инфекция, экзантема, энантема, гипорамин, дети.

Вступ

Ентеровірусні інфекції (ЕВІ) вирізняються великим поліморфізмом клінічних проявів — від вірусоносійства та легких гарячкових станів до важких менінгітів, менінгоенцефалітів.

Ентеровірусні інфекції належать до поширених інфекційних хвороб серед дітей і дорослих в усьому світі [8,10,14,16]. Кожні 3–4 роки у світі реєструються епідемічні спалахи захворювань, викликані різними серотипами вірусу, які характеризуються відповідними клінічними проявами, що превалюють у хворих і мають певний зв'язок із серотипом вірусу, який виявився лідером у відповідних подіях [4,19]. Причини раптової появи або зникнення певних серотипів вірусу невідомі. Протягом останніх років зафіксовано декілька епідемічних спалахів ЕВІ в різних країнах світу.

Особливості клінічних проявів ЕВІ, характер перебігу та наслідки захворювання залежать від біологічних властивостей вірусу, його переважного тропізму, стану клітинного та гуморального імунітету пацієнта [13,15].

Слід зазначити, що ЕВІ характеризуються значним поліморфізмом проявів і великою кількістю клінічних форм. Згідно з МКХ-10, виділяють кілька клінічних форм ЕІ, серед яких: В08.4 — Ентеровірусний стоматит з екзантемою; В08.5 — Ентеровірусний везикулярний фарингіт (герпангіна); А88.0 — Ентеровірусна екзантематозна гарячка (бостонская екзантема); Н13.1 — Гострий епідемічний геморагічний кон'юнктивіт (ентеровірусний). Отже, ЕІ досить часто проявляються екзантемою та енантемою.

Влітку 2015 р. у Китаї зареєстрований спалах ЕІ у 10210 дітей з переважанням такої клінічної форми захворювання, як герпетична ангіна. На підставі наявності гена VP1 і 5'UTR послідовностей у всіх випадках були виділені такі збудники: Коксакі А2, А4, А6, А10, В2, В4 та ЕСНО-вірус 30. Коксакі А2 виявився основним підтипом ентеровірусів, що асоціювався із розвитком герпетичної ангіни [16].

Останнім часом особлива увага приділяється вивченню клініко-патогенетичних закономірностей ЕВІ, що викликана ентеровірусом 71 типу. Саме ентеровірус 71 типу на сьогодні — причина великих спалахів вірусної екзантеми ротової порожнини та кінцівок (ящуруподібне захворювання) з подальшими неврологічними розладами [16,17].

Важливим аспектом сучасних ЕВІ є невизначеність відносно етіотропної терапії. У сучасній

науковій літературі представлено низку експериментальних досліджень із пошуку противірусних засобів, ефективних щодо ЕВІ, особливо 71 типу. *In vitro* показано, що природні сполуки реумемодину, отриманого із трави китайського ревеня, захищають МРС5 клітини від ентеровірус-71-індукованого цитопатичного ефекту внаслідок зменшення реплікації вірусу та експресії вірусного білка [18]. В іншому дослідженні продемонстрована доцільність пошуку противірусного засобу на основі протигрибкового препарату амфотерицину В. Інгібування ентеровірусу 71 типу за допомогою амфотерицину В *in vitro* відбувалося внаслідок зниження експресії рибонуклеїнової кислоти та білків 71 типу ентеровірусу у клітинній лінії RD і клітинах НЕК293 [11].

Складність у вирішенні питань лікування пов'язана не лише з великою різноманітністю, високою контагіозністю і швидкістю поширення збудників, але й з мінливістю антигенних властивостей ентеровірусів, переважно змішаним характером інфекції, резистентністю до препаратів, що швидко розвивається, виникненням вторинного імунодефіциту і нераціональною фармакотерапією [2,6]. У дитячому віці особливо важлива безпека лікарських засобів, тому пошук, розробка, а також впровадження універсальних і перспективних засобів терапії та профілактики вірусних інфекцій становлять важливі медичні і соціальні завдання [6,9]. Перспективним в даний час є використання в комплексній терапії гострих вірусних інфекцій лікарських засобів рослинного походження, враховуючи їх хорошу переносимість. Одним із таких засобів є препарат «Еребра®», діючою речовиною якого є гіпорамін — сухий очищений екстракт, що отримують з листя обліпихи крушиновидної (*Hippophae rhamnoides* L.). Біологічно активними компонентами препарату є галоелаготаніни (не менше 60%), хлорогенова, еохлорогенова, кумарова, аскорбінова кислоти, катехін, епікатехін, рутин, кверцетин, ізорамнетин, елеагнозид, каротиноїди, ефірні олії тощо [2].

Т.О. Крючко та співавт. (2014) провели аналіз даних систематичних оглядів ресурсу Pub-Med 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, імуномо-

дулюючою активністю [7]. Дослідженнями також встановлено, що препарат «Еребра®» є активним індуктором інтерферону (ІФН) у культурі клітин периферичної крові людини [1]. Крім того, екстракт з листя обліпихи у досліджах *in vitro* показав бактеріостатичну дію по відношенню до: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Microsporium canis*, *Candida albicans* [12].

А.В. Jayashankar та співавтори (2014) підтвердили властивість сухого екстракту з листя обліпихи крушиновидної 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 . 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 [3,5].

Таким чином, з одного боку, має місце поширеність ЕВІ з ураженням шкіри та слизових оболонок із частими епідемічними спалахами та вірогідністю важких неврологічних форм хвороби, а з іншого — тривають пошуки модернізації терапії цих захворювань. Одним із засобів, який може позитивно впливати на перебіг вірусних інфекцій, є препарат «Еребра®», що містить гіпорамін — сухий очищений екстракт, який отримують з листя обліпихи крушиновидної.

Мета роботи: на підставі вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу ентеровірусних екзантем та енантем визначити опорні клінічні ознаки етіології захворювання та проаналізувати ефективність модернізованої терапії.

Матеріал і методи дослідження

Для реалізації поставленої мети була проаналізована медична документація 29 хворих з інфекційною екзантемою і/або енантемою, які знаходилися на лікуванні в ОІКЛ в 2016 році. Усі хворі пройшли повне клініко-лабораторне обстеження в умовах стаціонару 3-го рівня медичної допомоги. За допомогою методу ПЛР досліджували фекалії хворих на наявність РНК ЕВ із подальшим визначенням у позитивних 71 типу ЕВ за допомогою методики, запропонованої виробниками тест-системи («Ампли-сенс», Росія). Дослідження проведено в лабораторії

молекулярно-генетичних досліджень Запорізького державного медичного університету за фінансової підтримки TDR, Спеціальної програми з наукових досліджень та підготовки спеціалістів з тропічних захворювань, спонсорами якої виступають ЮНІСЕФ, ПРООН, Всесвітній банк та ВООЗ.

Відбір проб здійснювався у всіх госпіталізованих в ОІКЛ з відповідною симптоматикою в першу-третю добу стаціонарного лікування. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Пацієнти за віком були розподілені таким чином: до року — 3 (10,4%), 1–3 роки — 17 (58,6%), 4–10 років — 5 (17,2%), 11–17 років — 3 (10,4%), дорослі — 1 (3,4%). За результатами визначення РНК ЕВ в калі методом ПЛР ЕВ-етіологія захворювання була підтверджена у 16 (55,2%), група 1, а виключена — у 13 (44,8%), група 2. У жодного з обстежених не було підтверджено ЕВ-етіологію хвороби, асоційовану з ЕВ 71 типу.

Надалі, після вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу ЕВ екзантемних захворювань ми проаналізували ефективність додаткового введення до симптоматичної терапії препарату, що містить гіпорамін у вигляді сухого очищеного екстракту, отриманого з листя обліпихи крушиновидної («Еребра®»). Для цього після отримання інформованої згоди батьків чи пацієнтів випадковим методом 16-ти пацієнтам (8-ми — групи 1 та 8-ми — групи 2) крім симптоматичної терапії був призначений зазначений препарат у віковій дозі протягом 7-ми днів. Параметрами ефективності препарату «Еребра®» були: динаміка одужання, тривалість окремих симптомів захворювання, обсяг симптоматичної терапії, профіль небажаних ефектів. Їх оцінювали в групах порівняння: 16 хворих на ЕВІ, що додатково отримували препарат «Еребра®» (основна група), та 16, що даний засіб не отримували (група контролю).

Необхідні клінічні дані, результати клінічних і лабораторних, а також специфічних досліджень для проведення статистичної обробки були занесені в програму Microsoft Excel з подальшим імпортуванням в STATISTIKA® for Windows 6.1.-RU (серійний номер AXXR712d833214fan5). Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням непараметричних методів,

Таблиця 1

Вікова структура пацієнтів з «екзантемними» захворюваннями залежно від етіології (n, %)

Вік	ЕВ-етіологія	Неентеровірусна етіологія	Усього
До року	2; 12,5%	1; 7,7%	3; 10,4%
1–3 роки	8; 50%	9; 69,2%	17; 58,6%
4–10 років	3; 18,8%	2; 15,4%	5; 17,2%
11–17 років	2; 12,5%	1; 7,7%	3; 10,4%
18 і старші	1; 6,2%	0	1; 3,4%
Усього	16	13	29

Примітка: статистично значущі відмінності між показниками у дітей обох груп відсутні.

де центральна тенденція і варіація показників позначається як Me (Q25-Q75): Me – медіана, а Q25 і Q75 – верхній і нижній квартилі відповідно. Для порівняння двох незалежних груп використовувалися U критерій Манна–Вітні, χ -квадрат Макнемара.

Результати дослідження та їх обговорення

По-перше, слід зазначити, що лише у 55,2% підозрілих на ЕВ-екзантему випадків була підтверджена відповідна етіологія захворювання. Отже, в подальшому ми вдалися до з'ясування, чи наявні якісь клініко-лабораторні відмінності між групами спостереження.

Як видно з таблиці 1, достовірних відмінностей у віковій структурі госпіталізованих пацієнтів двох груп спостереження (ЕВ+ та ЕВ-) не було. Проте ми відмітили, що в обох групах хворих переважали діти молодшого віку – 13 (81,3%) та 12 (82,3%) відповідно в групах спостереження. Висип при інфекційному захворюванні, як ЕВ, так і неентеровірусної етіології, у понад половині випадків реєструвався у госпіталізованих дітей перших трьох років життя (10 хворих – 62,5% і 12 – 76,9% відповідно, $p > 0,05$). Найімовірніше, така тенденція не характеризує реальну картину частоти ЕВ «екзантемних» захворювань у пацієнтів різних вікових груп, а є проявом більш важкого перебігу хвороби у дітей раннього віку з необхідністю їх госпіталізації за клінічними показаннями.

У переважної більшості пацієнтів обох груп захворювання починалося 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 підвищувалася температура тіла (в середньому до $38,6 \pm 0,7^\circ\text{C}$). Цей синдром у більшості обстежених пацієнтів був короточасним (підвищення температури зберігалось впродовж $3,1 \pm 0,9$ дня). Як видно з таблиці 2, нами не виявлені достовірні відмінності в частоті реєстрації певних клініко-лабораторних даних пацієнтів

Таблиця 2

Клініко-лабораторні прояви «екзантемних» захворювань залежно від етіології, абс. (%)

Симптом	Хворі на «екзантемні» захворювання	
	ЕВ-етіології (n=16)	Невстановленої етіології (n=13)
Нормотермія	3 (18,8%)	2 (15,3%)
Субфебрилітет	1 (6,3%)	1 (7,7%)
Фебрильна лихоманка	7 (43,7%)	5 (38,5%)
Гіпертермія	5 (31,1%)	5 (38,5%)
Загальна слабкість	7 (43,8%)	8 (61,5%)
Цефалгія	0	0
Діарея	0	0
Блювота	3 (18,8%)	1 (7,7%)
Нормотермія на 3-тю добу	4 (25%)	6 (46,2%)
Нормотермія на 5-ту добу	9 (56,2%)	8 (61,5%)
Нейтрофіліоз	12 (75%)	9 (69,2%)
Лімфоцитоз	4 (25%)	0
Моноцитоз	3 (18,8%)	1 (7,7%)

Примітка: немає достовірної різниці між групами порівняння.

груп порівняння; і поєднання синдрому загальної інтоксикації та висипу (екзантеми) з диспептичними проявами, що властиво ЕВІ, реєструвалося вкрай рідко і лише у вигляді блювоти. Ми також звернули увагу на домінування у загальному аналізі крові у перші дні лікування нейтрофіліозу у хворих обох груп.

При порівнянні двох груп пацієнтів ми відзначили, що в обох групах були хворі без висипу на шкірі (4 – при ЕВІ і 4 – неентеровірусної етіології). У цих хворих домінувало ураження слизових оболонок. А за наявності висипу він переважно мав плямисто-папульозний характер (у 7 і 8 пацієнтів відповідних груп) і розташовувався на стопах, кистях і тулубі (по 5 хворих). При цьому частота реєстрації везикулярних елементів висипу була достовірно вищою в групі ЕВІ (у 5 і 1 хворого відповідно; $\chi^2=6,75$, $p < 0,02$). А ось в групі неентеровірусних інфекцій на шкірі хворих достовірно частіше відмічені геморагічні елементи (у п'яти випадках проти одного з ЕВІ; $\chi^2=4,05$, $p < 0,05$).

Основними проявами, які мали місце на слизовій оболонці ротоглотки і ротової порожнини пацієнтів обох груп, були везикули. Вони відмічені у 10 хворих на ЕВІ і 6-ти – неентеровірусної етіології. При цьому захворювання ЕВ-етіології було притаманне їх переважне розташування на піднебінних дужках за типом герпангіни, а для неентеровірусної – на слизовій оболонці губ і щік.

Слід зазначити, що у всіх пацієнтів захворювання мало сприятливий перебіг, і діти з ЕВІ

Таблиця 3
Тривалість симптомів у хворих на ЕВІ на тлі модифікованої препаратом «Еребра®» терапії; дні, медіана (інтерквартильний інтервал)

Симптом	Основна група (n=16)	Контрольна група (n=16)	P
Підвищення температури тіла	4,2 (2,7-5,8)	5,6 (2,1-6,8)	0,08
Екзантема	4,1 (2,3-5,6)*	6,5 (2,8-6,7)	0,04
Енантема	3,2 (1,6-4,2)*	5,2 (2,8-6,2)	0,01
Біль у горлі	4,1 (1,9-4,7)*	6,2 (2,4-8,5)	0,02
Загальна слабкість	4,8 (3,2-5,9)	5,9 (2,8-6,9)	0,12

Примітка: p – відповідно результату тесту Манна–Вітні;
*p<0,05 – відносно контрольної групи.

були виписані на $5,5 \pm 1,6$ дня лікування (проти $5,7 \pm 2,8$ у другій групі).

Як уже зазначалося, в подальшому ми порівняли тривалість провідних симптомів у 16-ти пацієнтів з ентеровірусними екзантемами, які додатково до патогенетичної та симптоматичної терапії отримували препарат «Еребра®» (основна група), та 16-ти таких, що цей засіб не отримували (група контролю).

Як видно з таблиці 3, додаткове залучення до лікування ЕВ екзантем рослинного засобу, виготовленого із сухого екстракту обліпихи крушиновидної, майже не впливало на тривалість симптомів інтоксикації. Так, і підвищення температури тіла, і загальна слабкість у пацієнтів обох груп тривали однаково (3–6 діб; $p > 0,05$). При цьому був зареєстрований достовірний позитивний вплив такого лікування на специфічні симптоми ЕВІ – екзантему та енантему. Слід зазначити, що найбільш суттєво змінювалась тривалість енантеми ($p = 0,01$) і її клінічного прояву у вигляді болю в горлі ($p = 0,02$). У пацієнтів, що отримували препарат гіпораміну, за рахунок нівелювання больового синдрому з ротоглотки швидше нормалізувався апетит і вже до 2–4 дня лікування діти охоче отримували вікову їжу, що прискорювало їх одужання. Також ми відмітили, що завдяки ефективному усуненню основних місцевих симптомів захворювання, на тлі прийому препарату зменшується потреба у призначенні оросептиків та знеболюючих засобів, а також

сольових назальних розчинів. Використання препарату «Еребра®» призводило до скорочення тривалості наявності висипу на шкірі хворих з $6,5 (2,8-6,7)$ діб у контрольній групі до $4,1 (2,3-5,6)$ в основній ($p = 0,04$).

У нашому дослідженні препарат «Еребра®» показав хороший профіль безпеки – не було відмічено жодного побічного ефекту використання даного засобу. Це має особливе значення при лікуванні дітей молодших вікових груп, у яких більшість фармакологічних препаратів є досить токсичними на тлі обмеженої клінічної ефективності.

Висновки

1. Ентеровіруси є поширеними збудниками захворювань з висипом і везикульозним ураженням слизової оболонки ротової порожнини (кожен другий хворий).

2. Пік захворюваності на ентеровірусні та неентеровірусні екзантеми припадає на осінньо-зимовий період з переважним ураженням пацієнтів раннього віку (понад 50% позитивних на ЕВ).

3. Переконливих достовірних відмінностей в клінічному перебігу «екзантемних» захворювань ентеровірусної і неентеровірусної етіології не відмічено; підозрювати ентеровірусне походження висипу та енантеми слід за наявності везикульозних елементів на шкірі і слизових оболонках ротової порожнини з переважною локалізацією на стопах і долонях, а також піднебінних дужках.

4. Відмічена ефективність препарату «Еребра®», що містить сухий екстракт листя обліпихи крушиновидної, при ентеровірусних екзантемних захворюваннях у дітей дошкільного і молодшого шкільного віку, що проявляється прискоренням одужання за рахунок зменшення тривалості основних симптомів – екзантеми та енантеми.

5. Не відмічено жодної патологічної реакції на призначення препарату рослинного походження «Еребра®».

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Бортникова В.В. Экспериментальное изучение безопасности гипорамина — нового фитопрепарата противовирусного действия / В.В. Бортникова // *Биомедицина*. — 2011. — № 3. — С. 106—108.
- Ершова И.Б. Эффективность гипорамина (Эребра) в лечении и профилактики вирусных заболеваний у детей / И.Б. Ершова // *Здоровье ребенка*. — 2014. — №8. — С.110—113.
- Канаева О.И. Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм / О.И. Канаева // *Инфекция и иммунитет*. — 2014. — Т.4, №1. — С. 27—36.
- 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.
- Липосомные формы интерферонов в педиатрической практике при лечении ОРВИ у детей / Ершова И.Б., Косенко В.С., Осьчнюк Л.М.[и др.] // *Здоровье ребенка*. — 2009. — № 2(17). — С. 20—23.
- 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.
- Современные особенности некоторых клинических форм энтеровирусной инфекции у детей / Р.Х. Бегайдарова, Ю.Г. Стариков, Х.Г. Девдариани [и др.] // *Международный журн. эксперимент. образования*. — 2013. — №11. — С. 34—36.
- Юлиш Е.И. Этиопатогенетическая терапия острых респираторных вирусных инфекций у детей / Е.И. Юлиш, О.Е. Чернышева // *Здоровье ребенка*. — 2014. — № 1. — С. 129—133.
- A cluster of Enterovirus 71 subgenogroup C2 in a nursery school, Italy, 2014 / M.C. Medici, F. Tummolo, A. Arcangeletti [et al.] // *New Microbiologica*. — 2016. — №39(3). — P. 94.
- Amphotericin B Inhibits Enterovirus 71 Replication by Impeding Viral Entry / F. Xu, X. Zhao, S. Hu [et al.] // *Scientific Reports*. — 2016. — №6. — P. 14.
- 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>.
- Clinical features, diagnosis and management of human enterovirus 71 infection / M.H. Ooi, S.C. Wong, P. Lewthwaite [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2010. — Vol. 9. — №11. — P. 1097—1105.
- Enterovirus-71 genotype C isolated in Peru between 2006 and 2009 / J.L. Huaman, G. Carrion, J.S. Ampuero [et al.] // *Journal of clinical virology*. — 2016. — №85. — P. 40—43.
- Kemball C.C. Type B coxsackieviruses and their interactions with the innate and adaptive immune systems / C.C. Kembal, M. Alirezaei, J.L. Whitton // *Future Microbiol.* — 2010. — Vol. 5. — №9. — P. 1329—1347.
- Large outbreak of herpangina in children caused by enterovirus in summer of 2015 in Hangzhou, China / W. Li, H.H. Gao, Q. Zhanq [et al.] // *Journal of Scientific Reports*. — 2016. — №6. — P. 353—388.
- Molecular epidemiology of human enterovirus 71 at the origin of an epidemic of fatal hand, foot and mouth disease cases in Cambodia / V. Duong, C. Mey, M. Eloit [et al.] // *Emerging Microbes & Infections*. — 2016. — №5(9). — P. 104.
- Rheum emodin inhibits enterovirus 71 viral replication and affects the host cell cycle environment / T. Zhong, L.Y. Zhang, Z.Y. Wang [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica*. — 2017. — Vol. 38. — P. 392—401.
- Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71 / T. Solomon, P. Lewthwaite, D. Perera [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 11. — №10. — P. 778—790.

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 22.03.2017 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 гиппопонаина 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 616-007.17-053.2:616.322

О.А. Ошлянська¹, Т.Д. Задорожна¹, О.І. Пустовалова¹, В.М. Вовк²
Деякі особливості місцевого клітинного імунітету
у дітей з недиференційованою дисплазією
сполучної тканини

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

²ТОВ «ДМЦ «Добробут», м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):26-31; doi 10.15574/SP.2017.85.26

Мета — дослідити окремі показники особливостей місцевого клітинного імунітету в дітей з та без недиференційованої дисплазії сполучної тканини у співставленні з клінічними особливостями.

Пацієнти та методи. Проведено аналіз клінічного стану та результатів імуноцитохімічного і морфологічного дослідження зішкрябків із піднебінних мигдаликів 20 дітей, що спостерігалися в ТОВ «ДМЦ «Добробут».

Результати. Проведене імуноцитохімічне та морфологічне дослідження виявило меншу експресію рецепторів до імуноглобуліну А, CD68, CD16 у дітей з клінічними проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Експресія антигенів до імуноглобуліну Е була більш високою в дітей з клінічними проявами цієї патології.

Висновки. Проведене дослідження показало, що діти з клінічними проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини мають приховану недостатність клітинного місцевого імунітету, що потребує додаткової корекції.

Ключові слова: діти, недиференційована дисплазія сполучної тканини, місцевий імунітет, піднебінні мигдалики.

Peculiarities of local cell immunity in children with undifferentiated connective tissue dysplasia

O.A. Oshlyanska¹, T.D. Zadorozhna¹, O.I. Pustovalova¹, V.M. Vovk²

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²LLC «Children's Medical Center «Dobrobut», Kyiv, Ukraine

Purpose — to examine some specific parameters of the local cell immunity in children with and without undifferentiated connective tissue dysplasia in comparison with clinical peculiarities.

Materials and methods. The analysis of the immunohistochemical and morphological tests of palatal tonsils scrapes, which were made in 20 children during their follow-up care in LLC «Children's Medical Center «Dobrobut», was conducted.

Results. The conducted immunohistochemical and morphological tests revealed lower expression of receptors to immunoglobulin A, CD68, CD16 in children with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia. Expression of antigens to immunoglobulin E was higher in children with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia as well.

Conclusions. The conducted research showed that children with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia have latent local cell immunodeficiency, which requires additional correction.

Key words: children, undifferentiated connective tissue dysplasia, local immunity, palatal tonsils.

Некоторые иммунологические особенности местного клеточного иммунитета у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Е.А. Ошлянская¹, Т.Д. Задорожная¹, О.И. Пустовалова¹, В.Н. Вовк²

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

²ООО «ДМЦ «Добробут», г. Киев, Украина

Цель — исследовать отдельные показатели особенностей местного иммунитета у детей с и без недифференцированной дисплазии соединительной ткани в сопоставлении с клиническими особенностями.

Пациенты и методы. Проведен анализ результатов иммуноцитохимического и морфологического исследования соскобов с небных миндалин 20 детей, которые наблюдались в ООО «ДМЦ «Добробут».

Результаты. Проведенное иммуноцитохимическое и морфологическое исследование выявило меньшую экспрессию рецепторов к иммуноглобулину А, CD68, CD16 у детей с клиническими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Экспрессия антигенов к иммуноглобулину Е была более высокой у детей с клиническими проявлениями данной патологии.

Выводы. Проведенное исследование показало, что дети с клиническими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани имеют скрытую недостаточность клеточного местного иммунитета, что требует дополнительной коррекции.

Ключевые слова: дети, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, местный иммунитет, небные миндалины.

Вступ

На сьогоднішній день проблема недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) у дітей та підлітків стає все більш актуальною, оскільки в останні десятиліття суттєво зросла частота їх реєстрації. Це може бути пов'язано з появою спорадичних мутацій унаслідок впливу на організм вагітної, плода, дитини несприятливих чинників зовнішнього середовища.

Більшість наукових робіт, присвячених НДСТ, стосуються вивчення ролі структурних аномалій у розвитку функціональних порушень та хронічних захворювань у дітей з НДСТ

[11], лише незначна їх частка присвячена вивченню імунологічного захисту дітей цієї групи [11]. Проте в дітей з НДСТ перше місце серед усієї патології посідають рецидивні інфекції, які мають схильність до тривалого та ускладненого перебігу [10].

Як відомо, зміни імунних показників передують клінічним проявам, тому визначення стану імунітету (рівня експресії адгезивних молекул, вмісту розчинних месенджерів тощо) дає змогу оцінити і моделювати реакцію регуляторних систем до настання хвороби.

З огляду на це особливу увагу привертає стан первинної ланки контакту з інфекційними

чинниками у дітей з НДСТ. Поняття місцевого імунітету включає сукупність реагування всіх імунокомпетентних клітин, які заселяють слизові оболонки: клітин лімфоїдного ряду, макрофагів, нейтрофілів і еозинофілів гранулоцитів, лаброцитів з іншими клітинами сполучної тканини і епітелію [4, 6].

Ступінь захисту від інфекцій респіраторного тракту насамперед залежить від вмісту в організмі специфічного секреторного імуноглобуліну А (sIgA). sIgA відноситься до маркерів місцевого імунітету, його вміст є важливим показником фізіологічного стану дитини і визначає ступінь відхилення сьогочасної резистентності від індивідуальної вікової фізіологічної норми. У секретах організму (сльозовій рідині, слині, поті, виділеннях слизової носа, кишечнику і дихальних шляхів, цервікального каналу тощо) sIgA, зв'язавшись з бактеріями і вірусами, запобігає їх адгезії до поверхні слизової оболонки і стимулює фагоцитоз [1, 7]. Крім sIgA, лімфоїдна тканина слизових під впливом екзогенних алергенів, паразитів тощо синтезує секреторні форми імуноглобуліну Е (IgE).

Одними з основних клітин імунної системи слизових оболонок людини є мононуклеарні фагоцити, представлені моноцитами периферичної крові і тканинними макрофагами (макрофаги сполучної тканини, печінки, альвеолярні макрофаги легень, лімфатичних вузлів, слизових оболонок) [3, 4, 6]. Ці клітини мають високу фагоцитарну здатність і беруть участь в індукції гуморального та клітинного імунітету та ефекторних реакціях (знищення чужорідних, злаякісних та апоптозних клітин) [5, 7, 8].

Сучасна імунологія постійно поновлює знання відносно механізмів функціонування імунокомпетентних клітин у різних органах і тканинах завдяки розвитку імуноцитохімічних методів дослідження, які дають змогу оцінити здатність клітини реагувати на активаційні стимули її мікрооточення (антигени, цитокіни, імуноглобуліни тощо).

Так, останніми дослідженнями визначено, що маркер макрофагів CD68 експресується на макрофагах, моноцитах, нейтрофілах, базофілах і природних кілерних (NK) клітинах, а також у деяких В-лімфоцитах периферичної крові [1]. Експресуючі CD16 костимуляційну молекулу лімфоцити (NK-клітини) є клітинами-ефекторами, які відповідають за протипухлинний, противірусний і трансплантаційний імунітет. NK-клітини — окрема популяція лімфоцитів, вони відрізняються від Т- і В-лімфо-

цитів як за походженням, так і за функціональною здатністю і поверхневими рецепторами. На відміну від інших цитотоксичних клітин, природні кілери опосередковують цитотоксичні реакції без пресенсибілізації і розпізнавання за експресією антигенів головного комплексу гістосумісності на клітинах-мішенях, їм властиві висока цитотоксичність і здатність продукувати більшість цитокинів.

Зазначені типи імунокомпетентних клітин у різних тканинах і середовищах організму знаходяться в різній кількості і можуть виконувати різні функції.

Виключно важливе значення у створенні захисного бар'єру верхніх дихальних шляхів відіграють піднебінні мигдалики, які входять до складу лімфоєпітеліального кільця Вальдеєра і є не лише складовим елементом мукозального імунітету, але й регулюють розвиток системної імунної відповіді. Вони обумовлюють міграцію та проліферацію в дихальних шляхах імунокомпетентних клітин, являються основними продуцентами інтерферону в організмі дитини та регуляторами продукції необхідної кількості sIgA. Якщо дослідження стану гуморального місцевого імунітету вже проводились при НДСТ [11, 12], то особливості подальшої трансдукції сигнальних стимулів до імунної системи вивчені ще не достатньо. Саме тому дослідження особливостей складу клітинних популяцій піднебінних мигдаликів є вкрай цікавим для оцінки стану місцевого імунітету в дітей з НДСТ, які часто хворіють.

Мета роботи — дослідити окремі показники особливостей місцевого клітинного імунітету в дітей з та без НДСТ у співставленні з клінічними особливостями.

Матеріали та методи дослідження

У 20 дітей, що спостерігалися в ТОВ «ДМЦ «Добробут», віком від 2 до 6 років (7 дітей з НДСТ та 13 дітей без клінічних ознак НДСТ) проведено імуноцитохімічне та морфологічне дослідження мазків зішкрябків із поверхні піднебінних мигдаликів. До групи дітей з НДСТ включено дітей, які мали не менше 3 ознак дисплазії сполучної тканини в різних системах організму.

Дослідження препаратів у прохідному світлі проведено на дослідницькому мікроскопі «Olympus BX-51» (Японія).

Імуноцитохімічні методи включали: непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення кластерів диференціювання (CD):

CD68 (маркер макрофагів) та CD16 (натуральні кілери); непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення антигенів до IgE та IgA. Аналіз експресії антигенів при проведенні імуноцитохімічних досліджень при визначенні рецепторів до імуноглобулінів проведено в клітинах багатоядерного плоского епітелію; молекул CD68 та CD16 у клітинах лімфоїдного ряду, нейтрофілах та макрофагах. Підрахунок експресуючих клітин здійснено в 5 полях зору при збільшенні у 400 разів, для кожного випадку вираховано середнє значення.

Під час морфологічного дослідження розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінено напівкількісним методом у балах: від 0 до 3 балів (розповсюдженість: 0 балів — немає забарвлення; 1 бал — до 10% позитивно забарвлених клітин; 2 бали — від 10% до 50% позитивно забарвлених клітин; 3 бали — гомогенне забарвлення понад 50% клітин; інтенсивність реакції: 0 балів — немає видимого забарвлення; 1 бал — слабке забарвлення; 2 бали — помірне забарвлення; 3 бали — виразне забарвлення).

Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою пакету програм Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 7 дітей з НДСТ було 5 (71,43%) хлопчиків і 2 (28,57%) дівчинки. Найбільшу вікову групу становили діти від 3 до 6 років (42,86%). Серед обстежених дітей контрольної групи було 5 (38,46%) хлопчиків і 8 (61,54%) дівчаток. Найбільшу вікову групу в обох групах становили діти від 1 до 3 років (69,23%).

Обтяжений перинатальний анамнез серед дітей з НДСТ мали 5 (71,43%) дітей, а серед дітей без клінічних ознак НДСТ — 2 (15,38%) дітей.

Двоє дітей з ознаками НДСТ (15,38%) були народжені шляхом кесаревого розтину. Майже всі діти контрольної групи були від фізіологічних пологів (84,62%).

Профілактичні дози вітаміну Д₃ отримували всі діти з НДСТ та без клінічних ознак НДСТ до року, і лише 5 (71,43%) дітей з НДСТ та 11 (84,62%) дітей без НДСТ отримували сезонну профілактичну дозу вітаміну Д₃ на другому році життя.

Оцінюючи характер вигодовування до року дітей з НДСТ, виявлено, що серед обстежених дітей 1 (14,29%) дитина взагалі не перебувала на грудному вигодовуванні, у 3 (42,86%) дітей тривалість грудного вигодовування становила

до 6 місяців, в 1 (14,29%) дитини — до 1 року, і лише 2 (28,57%) дітей вигодовувалися грудним молоком до 2 років. Аналіз вигодовування дітей без НДСТ до 1 року показав, що до 6 місяців на грудному вигодовуванні перебувала лише 1 (7,69%) дитина, 6 (46,15%) дітей отримували грудне вигодовування до 1 року, 6 (46,15%) дітей продовжували отримувати грудне вигодовування до 2 років.

Усі діти, включені в дослідження, були обстежені в повному обсязі клінічно, пройшли додаткові лабораторні та інструментальні методи обстеження (ультразвукове дослідження серця, органів черевної порожнини тощо), були обстежені вузькими профільними спеціалістами. Фізичний розвиток у всіх обстежених дітей був середньогармонійний. Найчастіше виявлені такі ознаки НДСТ: плоска стопа — 5 (71,43%), мікроаномалії серця — 5 (71,43%), дисфункція жовчовивідних шляхів — 5 (71,43%), деформація кінцівок — 2 (28,57%), деформація грудної клітки — 1 (14,29%).

Планові щеплення за календарем щеплень у групі дітей з НДСТ отримала лише 2 (28,57%) дитини, 5 (71,43%) дітей були щеплені за індивідуальним графіком. У групі дітей без клінічних ознак НДСТ планові профілактичні щеплення за графіком отримали 5 (38,46%) дітей, а 8 (61,54%) дітей проходили курс вакцинації за індивідуальним графіком.

При аналізі алергологічного анамнезу дітей з НДСТ алергічні реакції та захворювання (атопічний дерматит, поліноз) виявлено у 5 (71,43%) дітей. У дітей без НДСТ прояви алергічних реакцій відмічено у 8 (61,54%) дітей.

Середня частота захворюваності на гостру респіраторну патологію за рік у дітей з НДСТ становила $8 \pm 1,60$. Середня частота захворюваності на гостру респіраторну патологію за рік у дітей без НДСТ дорівнювала $6,49 \pm 0,90$. Серед гострих респіраторних захворювань у дітей з НДСТ частіше в середньому реєструвалися: ринофарингіт — $5 \pm 1,19$; аденоїдит — $1,28 \pm 0,77$; середній отит — $0,71 \pm 0,38$; бронхіт — $0,57 \pm 0,42$. Найбільш часто серед гострих респіраторних захворювань у дітей без клінічних ознак НДСТ відмічалися: ринофарингіт — $3,85 \pm 0,47$; аденоїдит — $0,81 \pm 0,42$; середній отит — $0,31 \pm 0,18$; бронхіт — $0,2 \pm 0,17$; синусит — $0,15 \pm 0,15$.

Перебіг гострих респіраторних захворювань у дітей з НДСТ мав більш тривалий перебіг порівняно з контрольною групою.

За результатами цитохімічного дослідження, позитивна експресія IgA на клітинах спо-

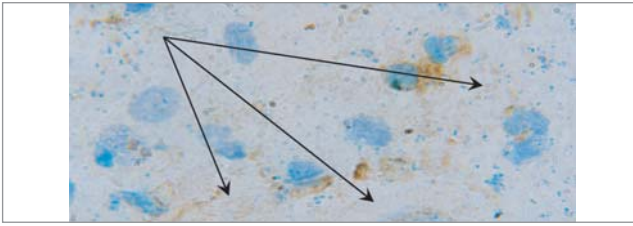


Рис. 1. Мазок зішкрябку зі слизової оболонки мигдаликів дитини віком 5 років без недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Виразна експресія антигенів до імуноглобуліну А (IgA) (3 бали) в цитоплазмі клітин епітелію. Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.100

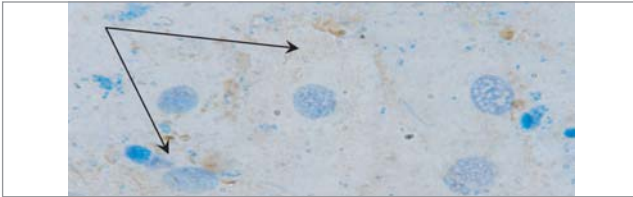


Рис. 2. Мазок зішкрябку зі слизової оболонки мигдаликів дитини віком 3 роки з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Помірна експресія антигенів до IgA (2 бали) в цитоплазмі клітин епітелію. Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.100

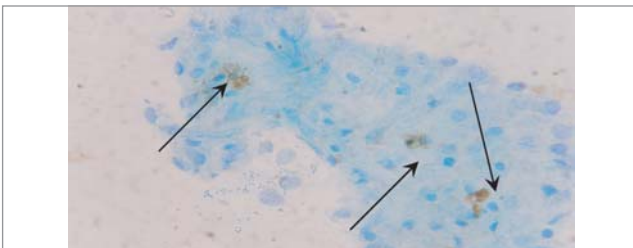


Рис. 3. Мазок зішкрябку зі слизової оболонки піднебінних мигдаликів дитини віком 5 років без недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Слабка експресія антигенів до IgE) в цитоплазмі поодиноких клітин епітелію. Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.40

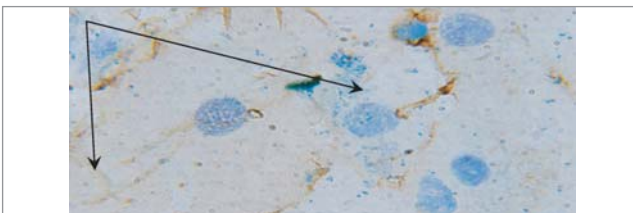


Рис. 4. Мазок зішкрябку зі слизової оболонки піднебінних мигдаликів дитини віком 4 роки (1-ша група). Помірна експресія антигенів до імуноглобуліну Е (LgE) (2 бали) в цитоплазмі клітин епітелію. Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.100

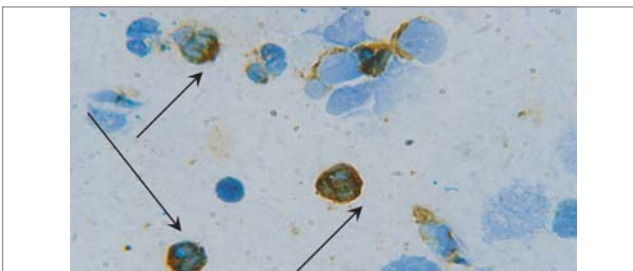


Рис. 5. Мазок зішкрябку зі слизової оболонки піднебінних мигдаликів дитини віком 6 років із недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Виразна експресія антигенів до IgE в еозинофілах (3 бали). Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.100

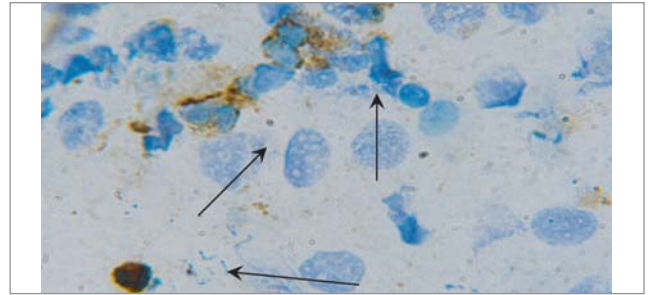


Рис. 6. Мазок зішкрябку зі слизової оболонки мигдаликів дитини віком 5 років без недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Виразна експресія антигенів до CD68 (3 бали) в цитоплазмі нейтрофілів та лімфоцитів. Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.100

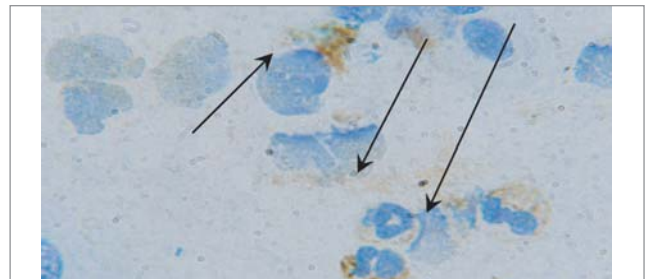


Рис. 7. Мазок зішкрябку зі слизової оболонки піднебінних мигдаликів дитини віком 5 років із недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Помірна експресія антигенів CD68 (2 бали) в цитоплазмі нейтрофілів та лімфоцитів. Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.100

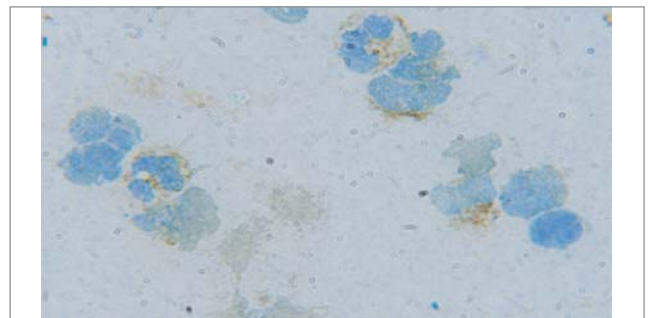


Рис. 8. Мазок зішкрябку зі слизової оболонки мигдаликів дитини віком 5 років без недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Помірна експресія антигенів до CD16 у цитоплазмі нейтрофілів та лімфоцитів. Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.100

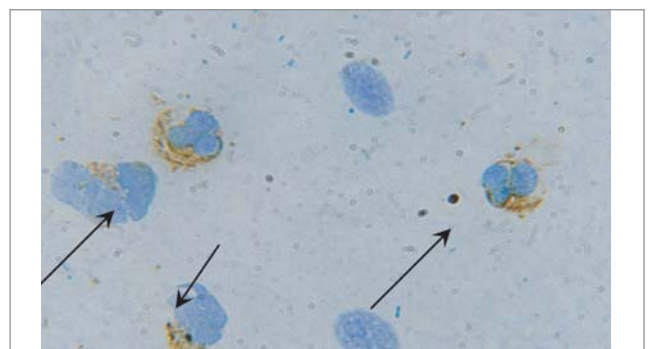


Рис. 9. Мазок зішкрябку зі слизової оболонки мигдаликів дитини віком 5 років із клінічними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Помірна експресія антигенів до CD16 у цитоплазмі нейтрофілів та лімфоцитів. Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.100

стерігалась в обох групах дітей, але більш високі показники відмічалися в дітей без проявів НДСТ. Позитивна експресія відмічалась переважно в мембранних структурах цитоплазми епітеліальних клітин, носила нерівномірний характер (1–3 бали) і становила в середньому $2,2 \pm 0,30$ балу (рис. 1).

При імуноцитохімічному дослідженні мазків зішкрябків із мигдаликів у дітей з НДСТ експресія антигенів до IgA була помірною (1–2 бали) і в середньому становила $1,25 \pm 0,22$ балу (рис. 2).

Найменша експресія рецепторів до sIgA відмічалась в дітей більш молодшого віку (хлопчик та дівчинка 2 років) (sIgA=1,2 балу) з НДСТ, що може пояснюватися недостатньою зрілістю імунної відповіді в дітей молодшого віку. Захворюваність у цих дітей не перевищувала середньогруповий показник, що могло пояснюватися відсутністю антигенного навантаження в неорганізованих дітей.

Ранговий кореляційний аналіз між показниками експресії рецепторів до sIgA та віком дітей з НДСТ показав пряму залежність у дітей більш старшого віку від 3 до 6 років ($r=+0,63$). Зменшення ступеня експресії коstimуляторних молекул до IgA в слизових оболонках дітей з НДСТ призводить до недостатнього системного синтезу специфічних імуноглобулінів та хронізації запальних процесів у носоглотці.

Навпаки, експресія антигенів до IgE в мазках дітей без НДСТ була більш слабкою (від 0 до 1 балу) і в середньому становила $0,36 \pm 0,05$ балу (рис. 3).

Слід зазначити, що у 3 дітей з НДСТ спостерігалась виразна експресія IgE в цитоплазмі еозинофілів (рис. 5). Максимальний ступінь експресії до IgE (IgE=2,8 балу) виявлявся в дитини Р. 2 років із проявами НДСТ. Паралельно з цим у даної дитини відмічався низький рівень експресії рецепторів до sIgA (sIgA=1,2). Алергічних захворювань у дівчинки на момент дослідження та в анамнезі не виявлено. Спадковий анамнез по алергії у даної дитини не обтяжений. Високий рівень експресії в даної дитини може свідчити про високу сенсibilізацію, субклінічний перебіг алергічних захворювань, можливо, паразитарну інвазію, яка могла бути не виявлена під час загальноклінічного обстеження та потребує подальшого детального аналізу.

Таким чином, зменшення протиінфекційної відповіді в дітей з НДСТ приводять до розвит-

ку субклінічної сенсibilізації організму природними інфекційними антигенами та алергенами, що потенційно збільшує ризик розвитку алергічної патології, перебіг якої часто відбувається під маскою інфекційних процесів і збільшує загальну захворюваність у дітей з НДСТ.

У літературі зустрічаються дані про особливості перебігу бронхіальної астми та atopічного дерматиту в дітей з НДСТ [10, 13], проте дотепер відсутні дані про загальну частоту алергічної патології та її взаємозв'язок із перебігом гострих респіраторних захворювань у дітей цієї групи, що потребує більш детального вивчення даного питання.

Проведений кореляційний аналіз довів, що ускладнений перебігу пологів (стимуляція в пологах, гіпоксія плода, кровотеча, оперативне ведення пологів) взаємопов'язані з особливостями експресії рецепторів до IgE в дітей ($r=+0,53$). Це дає змогу припустити, що інфекційні процеси в матері призводять до підвищення проникливості фетоплацентарного бар'єру або гіпоксії плода під час вагітності, що негативно впливає на розвиток імунної системи дитини та може сприяти її внутрішньоутробній сенсibilізації.

Проведені імуноцитохімічні дослідження мазків зішкрябків із піднебінних мигдаликів при визначенні ступеня експресії CD68 виявили її більшу вираженість у дітей без НДСТ. Причому в дітей цієї групи позитивна експресія CD68 відмічалась як у лімфоцитах, так і в нейтрофілах і макрофагах і в середньому становила $22,35 \pm 0,07$ (рис. 6), що було вірогідно ($p \leq 0,05$) менше, ніж у дітей з клінічними проявами НДСТ ($16,50 \pm 0,05$) (рис. 7).

Згідно з проведеним кореляційним аналізом експресії антигенів до CD68 та проявами алергії у дітей виявлено зниження експресії антигенів до CD68 у дітей з проявами алергії ($r = -0,68$). Дана закономірність прослідковувалась і в дітей контрольної групи ($r = -0,52$). Це може опосередковано свідчити, що зниження активності фагоцитозу сприяє порушенню презентації антигенів і збільшує ризик розвитку алергічних процесів в організмі дитини.

У наших дослідженнях позитивна експресія до CD16 в мазках зішкрябків зі слизової оболонки піднебінних мигдаликів дітей без НДСТ відмічалась у нейтрофілах та лімфоцитах і в середньому становила $16,50 \pm 0,03$ (рис. 8) проти $6,60 \pm 0,03$ у дітей з клінічними ознаками НДСТ ($p \leq 0,05$) (рис. 9).

Найменша кількість позитивно експресуючих CD16 клітин у мазках зішкрябків із піднебінних мигдаликів серед обстежених дітей з НДСТ відмічалася в хлопчика 2 років (CD16=5,6 балу), в якого також виявлялася найменша серед дітей з НДСТ експресія рецепторів до sIgA (sIgA=1,2 балу).

У дітей без НДСТ найменша кількість позитивно експресуючих CD16 спостерігалася в дівчинки 2 років (CD16=7,8 балу), але у неї відмічалися найвищі показники рівня CD68 (CD=26,4 балу).

Пригнічення неспецифічної місцевої клітинної імунної відповіді (за даними експресії CD16 та CD68), виявлене нами в дітей з НДСТ, приводить до персистенції патогенів, колонізації ними носоглотки, послаблення презентації антигенів та формування системної імунної відповіді, що підвищує ризик сенсibilізації організму.

Частота реєстрації епізодів даної патології в дітей з найменшими показниками експресії

CD16 та CD68 в обох групах була майже однаковою ($6,50 \pm 0,49$ та $6,5 \pm 0,15$), але перебіг захворювань у них був більш затяжним.

Даний аналіз свідчить про потребу подальшого дослідження показників гуморальної імунної відповіді у дітей з НДСТ для визначення доцільності та обсягу корекції імунних порушень.

Висновки

Імуноцитохімічні дослідження мазків зішкрябків зі слизової оболонки мигдалин виявили зниження показників експресії антигенів до імуноглобуліну А, маркерів макрофагів і природних кілерів у дітей з проявами НДСТ, що свідчить про порушення місцевої резистентності організму до дії інфекційних агентів.

Високі показники експресії антигенів до IgE в дітей з НДСТ вказують на підвищений ризик розвитку алергічних захворювань у цієї групи дітей, що потребує подальшого дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абакушева Е.В. Основные свойства и функции НК-клеток человека / Е.В. Абакушева, Е.Г. Кузьмина, Е.И. Коваленко // Иммунология. — 2012. — № 4. — С. 220—224.
2. Быкова В.П. Состояние лимфоэпителиальных органов глотки у детей после местной иммуномодулирующей терапии / В.П. Быкова // Архив патологии. — 2011. — № 3. — С. 43—50.
3. Иудина Т.А. Иммуногистохимическое исследование небных миндалин у детей с хроническим тонзиллитом / Т.А. Иудина, В.С. Зайцев, Р.А. Насыров // Материалы III съезда Российского общества патологоанатомов, г. Самара, 26—30 мая 2009 г. — Самара, 2009. — С. 199—200.
4. Иудина Т.А. Иммуногистохимическое исследование гипертрофии небных миндалин у детей / Т.А. Иудина, Р.А. Насыров // Труды IV съезда Российского общества детских патологов, г. Санкт-Петербург, 17—19 мая 2010 г. — Санкт-Петербург, 2010. — С. 255—256.
5. Иудина Т.А. Иммуногистохимическое исследование экспрессии иммуноглобулинов и локализации Т- и В-лимфоцитов в небных миндалинах при их гипертрофии у детей / Т.А. Иудина, Р.А. Насыров // Высотехнологическая медицинская помощь в клинике педиатрической академии. Особенности ведения новорожденных : материалы научно-практической конференции, г. Санкт-Петербург, 8—9 ноября 2010 г. — Санкт-Петербург, 2010. — С. 37—39.
6. Иудина Т.А. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование гипертрофии небных миндалин у детей / Т.А. Иудина, Р.А. Насыров // Архив патологии. — 2010. — № 6. — С. 21—25.
7. Насыров Р.А. Иммуноморфологическое исследование небных миндалин при их гипертрофии у детей различного возраста / Р.А. Насыров, Т.А. Иудина // Архив патологии. — 2011. — № 5. — С. 32—36.
8. Насыров Р.А. Характер морфологических изменений в гипертрофированных небных миндалинах при экспрессии антигенов вирусов группы герпеса и папилломы человека / Р.А. Насыров, Т.А. Иудина, Э.А. Цветков // Российская оториноларингология. Приложение. — 2010. — № 1. — С. 170—175.
9. Калинин Д.В. Гистоархитектоника глоточной миндалины в возрастном аспекте. Морфометрическое и иммуногистохимическое исследование / Д.В. Калинин, В.П. Быкова // Архив патологии. — 2011. — № 1. — С. 14—18.
10. Конюшевская А.А. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Пульмонологические аспекты / А.А. Конюшевская, М.А. Франчук // Здоровье ребенка. — 2012. — № 7 (42). — С. 46—48.
11. Кухарська Н.Г. Імунологічні особливості дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та шляхи до їх імунореабілітації: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.0.10 / Н.Г. Кухарська; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. — Київ, 2011. — 23 с.
12. Ошлянська О.А. До питання про роль місцевого специфічного імунітету у формуванні аутоімунної патології у дітей з вродженою недиференційованою дисплазією сполучної тканини / О.А. Ошлянська // Перинатология и педиатрия. — 2007. — № 4. — С. 81—84.
13. Особенности клинического течения бронхиальной астмы и атопического дерматита, ассоциированных с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т.Л. Процюк, О.В. Чирка, Н.М. Суркова [и др.] // Перинатология и педиатрия. — 2011. — № 2 (46). — С. 113—115.

Сведения об авторах:

Ошлянская Елена Анатольевна — д.мед.н., вед.н.с. отделения болезней соединительной ткани ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Задорожная Тамара Даниловна — д.мед.н., проф., зав. лабораторией патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-31.

Пустовалова Ольга Ивановна — к.мед.н., ст.н.с. лаборатории патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-31.

Вовк Виктория Николаевна — врач-педиатр ООО «ДМЦ «Добробут». Адрес: г. Киев, ул. Драгоманова, д. 21А.

Статья поступила в редакцию 21.03.2017 г.



С ПЕРВЫХ ДНЕЙ
ЖИЗНИ



МУЛЬТИ-ТАБС® D3

Витамин D3 в каплях

для детей от 2-х недель до 2-х лет

- поддерживает иммунитет
- поддерживает мышечную функцию
- для здоровых и крепких костей и зубов
- нейтральный вкус



- более 90 лет на рынке Европы
- минимизирован риск аллергических реакций
- отсутствие бензилового спирта
- без ГМО

**Доверьте семейное здоровье
ВИТАМИНАМ МУЛЬТИ-ТАБС®!**

Производитель: «Фармацеутици Процемса», Виа Ментана 10, 10042 Ничелино, Италия, тел. +39 0116279337, под заказ для «Пфайзер Корпорейшен Австрия ГмбХ» подразделения «Консьюмер Хеалскеа», Австрия.

Диетическая добавка. Не является лекарственным средством. Перед употреблением необходимо проконсультироваться с врачом.

Импортер: ООО «БадМ», Украина, 49005, г. Днепро, ул. Паникахи 2, тел/факс. +38 056 747 01 10.

Информация для фармацевтических и медицинских работников.



УДК 612.015.6+616.391-053.2-084

Н.П. Гляделова

Витаминная недостаточность: нужна ли коррекция?

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):33-40; doi 10.15574/SP.2017.85.33

Витамины — микронутриенты, относящиеся к числу незаменимых (эссенциальных) факторов питания. Число детей с различной степенью выраженности витаминной и минеральной недостаточности непрерывно растет. Субклинический дефицит витаминов крайне редко диагностируется педиатрами и врачами общей практики в связи с отсутствием характерной симптоматики. Однако нельзя недооценивать это состояние, являющееся первой ступенью гиповитаминоза. Если говорить о витаминах и витаминной недостаточности, современные научные данные позволяют особенно выделить витамин D. Дефицит витамина D приобрел пандемический характер и является актуальной проблемой как для детского контингента, так и для людей взрослого и пожилого возраста. Профилактика витаминной недостаточности и, особенно, дефицита витамина D, индивидуальный подбор витаминных препаратов должны стать приоритетным направлением работы педиатров, а также врачей, работающих со взрослым контингентом.

Ключевые слова: дети, витамины, витаминная недостаточность, дефицит витамина D, профилактика, коррекция.

Vitamin deficiency: whether the correction is necessary?

N.P. Gliadelova

Shupyk National Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Vitamins are one of the indispensable (essential) micronutrients. The number of children with varying degrees of vitamin and mineral deficiency is continuously increasing. Subclinical course of vitamin deficiency is extremely rarely diagnosed by paediatricians and general practitioners due to the lack of characteristic symptoms. However, one can not underestimate this condition, which is the first stage of hypovitaminosis. Among different vitamin deficiencies, the modern scientific data specifically highlights the role of vitamin D and its deficiency. Vitamin D deficiency has pandemic nature to date and is a crucial issue for both the child population and adults, especially older persons. Prevention of vitamin deficiency, especially vitamin D deficiency, the individual selection of vitamin supplements should be a key priority for paediatricians, as well as for adult doctors.

Key words: children, vitamins, vitamin deficiency, vitamin D deficiency, prevention, correction.

Вітамінна недостатність: чи потрібна корекція?

Н.П. Гляделова

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

Вітаміни — мікронутрієнти, що належать до числа незамінних (есенціальних) факторів харчування. Кількість дітей із різним ступенем вітамінної та мінеральної недостатності безперервно зростає. Субклінічний дефіцит вітамінів вкрай рідко діагностується педіатрами та лікарями загальної практики у зв'язку з відсутністю характерної симптоматики. Однак не можна недооцінювати даний стан, який є першою стадією гіповітамінозу. Якщо говорити про вітаміни та вітамінну недостатність, сучасні наукові дані дозволяють особливо виділити вітамін D. Дефіцит вітаміну D набув пандемічного характеру і є актуальною проблемою як для дитячого контингенту, так і для дорослих і літніх людей. Профілактика вітамінної недостатності, особливо дефіциту вітаміну D, індивідуальний підбір вітамінних препаратів мають стати пріоритетним напрямком роботи педіатрів, а також лікарів, що працюють із дорослим контингентом.

Ключові слова: діти, вітаміни, вітамінна недостатність, дефіцит вітаміну D, профілактика, корекція.

Витамины — это низкомолекулярные органические соединения с высокой биологической активностью, необходимые для нормальной жизнедеятельности, которые не синтезируются (или синтезируются в недостаточном количестве) в организме и поступают в него с пищей [13,15,20,21,43].

Витамины относятся к числу незаменимых (эссенциальных) факторов питания [12]. Их содержание в пище невелико (как правило, не превышает 10–100 мг/100 г продукта), в связи с чем витамины относятся к микронутриентам. Они обладают исключительным качеством — способностью к высокой биологической активности в малых дозах, не являясь при этом источником энергии или пластического материала. Витамины, выступая в качестве биологических катализаторов, оказывают влияние на большинство жизненно важных функций организма [3,12]. В основе высокой биологической

активности витаминов лежит их участие в построении ферментных систем в качестве коферментов, которые, образуя комплекс с белковой частью, непосредственно осуществляют химические реакции, катализируемые данным ферментом. При этом белковый компонент ферментов отвечает за высокую специфичность их действия. Другая важная функция витаминов заключается в их участии в формировании и функционировании мембран клеток и клеточных органелл. Первая функция присуща практически всем водорастворимым витаминам, а также жирорастворимому витамину К, а вторая — всем жирорастворимым витаминам [12].

Поэтому особенно важен постоянный контроль за достаточным содержанием каждого из витаминов в повседневном пищевом рационе детей и подростков [12].

Потребность в каждом конкретном витамине подтверждена колебаниям, обусловленным

действием различных факторов, которые учитываются в рекомендуемых нормах их потребления. Например, рекомендации ВОЗ могут в значительной мере отличаться от таких, приводимых, к примеру, в Великобритании, Франции, США и др. Однако неоспоримым является факт, что потребность в витаминах значительно возрастает у детей в период интенсивного роста, под влиянием некоторых климатических и погодных условий, приводящих к длительному переохлаждению, при резких перепадах температуры атмосферного воздуха, при интенсивной физической нагрузке, при нервно-психическом напряжении, после перенесения острых инфекций или хирургического вмешательства, при следовании ограниченными диетами, при болезнях желудочно-кишечного тракта и др. [14,22,26].

Озабоченность вызывает тот факт, что число детей с различной степенью выраженности витаминной и минеральной недостаточности непрерывно увеличивается. Это обусловлено снижением социально-экономического статуса семей, прогрессирующим ухудшением экологической обстановки и повышенным расходом витаминов организмом ребенка в связи со стрессами, необходимостью приспосабливаться к неблагоприятным условиям окружающей среды, неадекватным школьным нагрузкам, а также частой инфекционной заболеваемостью. С другой стороны, недостаточное потребление витаминов и минералов растущим организмом усиливает риск патологических клеточных мутаций, вызываемых ксенобиотиками, нарушает, утяжеляет течение и исход болезней, способствует их хроническому течению, тормозит процессы роста и биологического созревания детей [4,14].

Очень важно, что организм человека не способен запастись витаминами на более или менее длительное время, полный набор витаминов должен поступать регулярно в соответствии с физиологической потребностью. Вместе с тем приспособительные возможности организма достаточно велики, и в течение определенного времени дефицит витаминов клинически не проявляется: расходуются витамины, депонированные в органах и тканях, включаются разнообразные компенсаторные механизмы обменного характера [14].

Содержание витаминов в пищевых продуктах существенно зависит от сроков их хранения; способа, продолжительности и кратности кулинарной обработки (замораживание, высу-

шивание, механическая обработка, пастеризация, хранение в металлической посуде, повторное замораживание, подогрев, в т. ч. в микроволновой печи, резко снижают содержание витаминов в исходных продуктах); места выращивания овощей и фруктов (овощи, выращенные в теплицах или длительно хранившиеся, содержат значительно меньше витаминов по сравнению с овощами из открытого грунта) [12].

При кипячении молока количество содержащихся в нем витаминов значительно снижается. После трех дней хранения продуктов в холодильнике теряется 30% витамина С, а при комнатной температуре — 50%. При термической обработке пищи теряется от 25 до 90–100% витаминов. На свету витамин В₂ разрушается, а витамин А подвержен воздействию ультрафиолетовых лучей. Овощи без кожуры содержат значительно меньше витаминов [14].

Исследования показали, что за последние годы содержание витаминов и минеральных веществ в овощах, фруктах, мясе, рыбе резко снизилось. За точку отсчета исследователи взяли 1963 год и выяснили, что с тех пор содержание витамина А в яблоках и апельсинах уменьшилось на 66%. По данным Министерства сельского хозяйства США, в зелени содержание ценнейшего элемента кальция снизилось на 46,4%, а в одном из самых богатых его источников — листовой капусте — на 85%, содержание магния в петрушке, укропе, кинзе и сельдерее уменьшилось на 35%, железа — на 41,5%, а в говядине — на 28% [14].

В яблоках, сорванных минувшей осенью, к весне витамин С разрушается на 50%, в апельсинах, мандаринах и лимонах — на 30%, а в зелени уже через сутки его запасы истощаются на 40–60%. В картофеле к концу весны витамина С остается в 6 раз меньше по сравнению с исходным его уровнем. Также при этом отмечается дефицит пиридоксина и фолиевой кислоты: чтобы получить то же количество витаминов, что и осенью, в холодное время года нужно было бы съесть в 2–3 раза больше овощей и фруктов [14,18].

Дефицит витаминов и микроэлементов часто называют скрытым голодом, который может длительно не проявляться клинически. Субклинический дефицит витаминов крайне редко диагностируется педиатрами и врачами общей практики в связи с отсутствием характерной симптоматики. Однако нельзя недооценить это состояние, являющееся первой ступенью гиповитаминоза. Даже при отсутствии манифестных симптомов

доклиническая стадия дефицита витаминов сопровождается ухудшением самочувствия, снижением умственной и физической работоспособности, нарушением процессов, обеспечивающих нейтрализацию и элиминацию токсичных веществ, образующихся в организме или поступающих извне, замедлением темпов физического и психического развития [12].

Выделяют несколько основных причин возникновения витаминной недостаточности [11] (табл. 1).

Напряженный уровень метаболизма в детском возрасте, не только поддерживающий жизнедеятельность, но и обеспечивающий рост и развитие организма, требует достаточного и регулярного поступления микронутриентов. Особую группу риска составляют дети и подростки в период наиболее интенсивного роста, активно занимающиеся спортом, страдающие острыми инфекционными болезнями, патологией сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, длительно прини-

Таблица 1

Причины витаминной недостаточности

Нарушение	Причина
Алиментарная недостаточность витаминов	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нерациональное питание, вызывающее дефицит витаминов в пищевых рационах беременных женщин и кормящих матерей, приводящий к снижению запасов витаминов в организме новорожденного ребенка и уменьшению их уровня в грудном молоке. 2. Нерациональное искусственное вскармливание с преимущественным использованием кефира, коровьего молока и неадаптированных молочных смесей. 3. Несвоевременное и недостаточное введение продуктов прикорма в питание детей первого года жизни. 4. Низкое содержание витаминов в суточных рационах питания детей дошкольного и школьного возраста, обусловленное нерациональным построением пищевых рационов и ограниченным потреблением продуктов-витаминоносителей. 5. Потери и разрушение витаминов в процессе технологической переработки продуктов питания, их длительного и неправильного хранения и нерациональной кулинарной обработки. 6. Действие авитаминовых факторов, содержащихся в продуктах. 7. Присутствие в продуктах витаминов в малоусвояемой форме. Разбалансировка химического состава рационов и нарушение оптимальных соотношений между витаминами и другими нутриентами и между отдельными витаминами. 8. Пищевые предрассудки и религиозные запреты. 9. Анорексия, в т.ч. <i>anorexia nervosa</i> у девочек-подростков.
Угнетение роста нормальной кишечной микрофлоры, продуцирующей ряд витаминов	<ol style="list-style-type: none"> 1. Болезни желудочно-кишечного тракта. 2. Нерациональная химиотерапия.
Нарушения ассимиляции и метаболизма витаминов	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нарушения всасывания витаминов в желудочно-кишечном тракте: <ul style="list-style-type: none"> • болезни желудка; • болезни кишечника; • поражение гепатобилиарной системы; • конкурентные отношения с абсорбцией других витаминов и нутриентов; • врожденные дефекты и (или) незрелость транспортных и ферментных механизмов абсорбции витаминов. 2. Утилизация поступающих с пищей витаминов кишечными паразитами и патогенной кишечной микрофлорой. 3. Нарушение нормального метаболизма витаминов и образования их биологически активных форм: <ul style="list-style-type: none"> • наследственные дефекты; • недоношенность; • приобретенные болезни, действие инфекционных агентов. 4. Нарушение образования транспортных форм витаминов: <ul style="list-style-type: none"> • наследственные; • вследствие незрелости метаболических процессов (недоношенность и др.); • приобретенные. 5. Авитаминовые эффекты лекарственных веществ и других ксенобиотиков.
Повышенная потребность в витаминах	<ol style="list-style-type: none"> 1. Периоды особо интенсивного роста детей и подростков. 2. Особые климатические условия. 3. Интенсивная физическая нагрузка. 4. Интенсивная нервно-психическая нагрузка, стрессовые состояния. 5. Инфекционные болезни и интоксикации. 6. Действие неблагоприятных экологических факторов (радионуклиды, пестициды, тяжелые металлы и др.). 7. Болезни внутренних органов и желез внутренней секреции. 8. Повышенная экскреция витаминов (болезни почек и др.).

мающие лекарственные препараты, вегетарианцы, дети из семей с низким социально-экономическим уровнем, а также живущие в экологически неблагоприятных регионах.

Если говорить о витаминах и витаминной недостаточности, современные научные данные позволяют особенно выделить витамин D. Дефицит витамина D является одной из проблем здравоохранения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, эта проблема на сегодняшний день приобрела пандемический характер и является актуальной как для детского контингента, так и для людей взрослого и пожилого возраста. Более 1 млрд людей в мире имеют проблему дефицита или недостаточности витамина D [24]. В Украине, по разным данным, у 87,0–88,5% обследованных детей выявлен дефицит витамина D, а у 6,4–10,0% — его недостаточность [2,5]. Дефицит витамина D был выявлен у 90,7% обследованных детей Западной Украины, недостаточность — у 9 (7,6%) [6].

Дефицит и недостаточность витамина D в настоящее время рассматривается как глобальная проблема не только из-за распространенности, но и в связи с участием витамина D в регуляции экспрессии генов, ассоциированных с многочисленными физиологическими процессами в организме человека [1]. Классические представления о ключевой роли дефицита витамина D в развитии рахита и остеопороза на современном этапе претерпели изменения.

Последние исследования показали несколько положительных аспектов влияния витамина D на людей разного возраста. Современные исследования рассматривают снижение концентрации витамина D как потенциально значимый фактор риска развития таких заболеваний, как рак [35,50,52], сердечно-сосудистая патология [30,46,53], в том числе гипертензия [28,47,48], сахарный диабет [31,42,54], аутоиммунные болезни [40,45,51], нарушения обмена веществ [27,29], инфекционные заболевания, вызванные снижением иммунитета [36], некоторые психоневрологические состояния [49]. Растущее количество доказательств положительного влияния витамина D стимулировало разработку общенациональных рекомендаций по предотвращению дефицита витамина D в Польше (2009), Венгрии (2012), Германии, Австрии, Швейцарии (2012) [34,37,44]. Кроме того, Институт медицины Национальной академии США опубликовал «Нормы потребления кальция и витамина D» (2010), которые широ-

ко обсуждались членами Ассоциации эндокринологов и были опубликованы в виде их рекомендаций (2011) [33,39]. В 2010 г. Международный фонд остеопороза обнародовал свои данные относительно надлежащего уровня витамина D для мужчин и женщин пожилого возраста [38]. В 2012 г. Европейский орган по безопасности пищевых продуктов пересмотрел предельно допустимый уровень потребления витамина D (ULs) для всех групп населения [32].

Полученные научные данные о метаболизме витамина D существенно расширили представление о его физиологической роли и позволяют говорить о целостной витамин D-эндокринной системе, обеспечивающей не только регуляцию фосфорно-кальциевого обмена, но и поддерживающей функционирование многих органов и систем. Активные метаболиты витамина D регулируют пролиферацию и дифференциацию клеток, синтез липидов, белков, ферментов, гормонов, работу органов и систем, обеспечивающих защитную и репродуктивную функцию [8].

Для нормального роста скелета и минерализации костей необходимы: адекватное потребление витамина D, положительный баланс кальция, физическая активность на свежем воздухе, например, выполнение упражнений, направленных на увеличение мышечной силы. Эти внешние факторы также влияют на снижение риска ряда заболеваний. Также важно, чтобы диета была разнообразной и обогащенной продуктами, содержащими достаточное количество витамина D, в том числе жирными сортами рыбы (табл. 2) [16]. Весь педиатрический мир признает — женское молоко не обеспечивает целиком потребность активно растущего грудного ребенка, особенно с полутора-двухмесячного возраста, в витамине D, а у недоношенных — и в кальции, и в фосфоре уже с рождения. Более 20 лет назад было доказано, что при нормальной обеспеченности витамином D роль поступления его с пищей доходит до 50% [7].

В случае недостаточного поступления витамина D с продуктами питания и нехватки индуцирования витамина D в коже под воздействием солнечных лучей его дополнительное назначение становится необходимым для достижения оптимального витамин-D-статуса. Поскольку циркулирующий метаболит витамина D имеет длительный период полувыведения из сыворотки крови (4–6 недель) и депонируется в тканях, препараты витамина D

Таблица 2

Источники витамина D [16]

Продукты	Содержание витамина D
Печень трески	400–1000 МЕ/ст. ложка
Угорь	1200 МЕ/100 г
Лосось свежий дикий	600–1000 МЕ/100 г
Сельдь в масле	800 МЕ/100 г
Маринованная сельдь	480 МЕ/100 г
Лосось свежий фермерский	100–250 МЕ/100 г
Лосось консервированный	300–600 МЕ/100 г
Сардины консервированные	300 МЕ/100 г
Скумбрия консервированная	250 МЕ/100 г
Тунец консервированный	230 МЕ/100 г
Грибы шиитаке свежие	100 МЕ/100 г
Яичный желток	20–50 МЕ
Сыр	7–28 МЕ/100 г
Грудное молоко	1,5–8 МЕ/100 г
Коровье молоко	0,4–1,2 МЕ/100 г
Молочные каши	60–80 МЕ/100 г
Детская смесь (для 1-го полугодия)	40–50 МЕ/100 г
Детская смесь (для 2-го полугодия)	40–50 МЕ/100 г
Детская смесь для детей 12 месяцев и старше	70–80 МЕ/100 г
Синтез витамина D кожей при УФО	При экспозиции верхних и нижних конечностей 0,25–0,50 ПЭД — 2000–4000 МЕ

могут назначаться не только для ежедневного употребления, а, например, через день, дважды в неделю или раз в неделю. Эта гибкость позволяет решить техническую проблему подсчета необходимого количества препарата, отпускаемого в форме капель и доступных коммерческих фармацевтических продуктов, если пациентам необходима большая доза витамина [16].

Витамин D в организме человека синтезируется в коже главным образом после инсоляции, в частности в результате воздействия ультрафиолетовых лучей. Солнцезащитные кремы, которые широко используют в Европе в течение лета, в том числе и у детей различного возраста, могут уменьшить его синтез в коже на 90–95% [35]. В Центральной Европе угол солнечных лучей и погодные условия являются благоприятными для синтеза витамина D в период с конца апреля до начала сентября, а с октября до марта его синтез в коже прекращается (рис.). Для достижения оптимума жители Центральной Европы должны подвергаться инсоляции без солнцезащитного крема 18% поверхности тела (т.е. предплечья и частично ноги), получая половину минимальной эритемной дозы (МЭД, что определяется как легкое покраснение кожи через 24 часа

после инсоляции) дважды или трижды в неделю. На практике инсоляции 18% площади тела без применения солнцезащитного крема в течение примерно 15 минут в день в период с 10-ти до 15-ти часов, вероятно, будет достаточным для светлокотных жителей Центральной Европы. Преимущества и недостатки инсоляции, по крайней мере в течение лета, должны быть сбалансированными, поскольку чрезмерное пребывание на солнце является потенциальным фактором риска развития рака кожи [41]. Прямое воздействие солнца не рекомендуется для детей в возрасте до шести месяцев. Наличие многих тяжелых солнечных ожогов, полученных в детстве и подростковом возрасте, считается серьезным фактором риска развития рака кожи. Инсоляция противопоказана людям с кожей типа 1 (это лица с бледной кожей, голубыми глазами, рыжими волосами), которые имели солнечные ожоги в анамнезе и случаи заболевания раком кожи в семье [16].

Эффективность синтеза витамина D в коже в основном зависит от двух факторов: степени пигментации кожи и возраста. В африканских и других «солнечных» странах рахит (как состояние, обусловленное дефицитом витамина D) достаточно широко распространен среди детей при отсутствии проведения его специфической профилактики витамином D [25]. По данным литературы 90-х годов, у 39% детей первых 6 месяцев жизни в субтропической Саудовской Аравии диагностировали проявления рахита, несмотря на достаточное пребывание «на солнце». В Турции («солнечной стране») в 90-е годы введение специфической профилактики витамином D позволило снизить частоту рахита у детей 3–6 месяцев с 24% до 4% [17].

Согласно методическим рекомендациям по лечению и профилактике дефицита витамина



Рис. Синтез витамина D в организме ребенка в зависимости от географической широты и времени года [9]

D у населения стран Центральной Европы, рекомендуемые дозы витамина D для детей следующие [16]:

1. Новорожденные и дети грудного возраста (0–12 месяцев):

– витамин D должен назначаться с первых дней жизни независимо от типа вскармливания (грудное и/или искусственное вскармливание);

– доза витамина D составляет 400 МЕ/день (10,0 мкг/д) для малышей в возрасте до 6 месяцев;

– для младенцев в возрасте от 6 до 12 месяцев доза витамина D составляет 400–600 МЕ/день (10,0–15,0 мкг/д), в зависимости от количества, которое ребенок получает с питанием.

2. Дети и подростки (1–18 лет):

– доза витамина D составляет 600–1000 МЕ/день (15,0–25,0 мкг/д) в зависимости от массы тела. Рекомендуется с сентября по апрель;

– 600–1000 МЕ/день (15,0–25,0 мкг/д) в зависимости от массы тела в течение всего года при недостаточном синтезе витамина D в коже в летнее время года.

Рекомендуемые дозы витамина D для групп риска по развитию дефицита витамина D:

1. Недоношенные дети:

– витамин D должен назначаться с первых дней жизни (как только станет возможным энтеральное питание);

– доза витамина D 400–800 МЕ/день (10–20 мкг/д) до достижения гестационного возраста 40 недель оправдана; после этого назначается доза витамина D для здоровых доношенных детей.

2. Дети и подростки с ожирением (ИМТ выше 90 перцентилей для соответствующего возраста и пола при использовании местных референтных значений страны, в которой проживает ребенок):

– назначение 1200–2000 МЕ/день (30–50 мкг/д) в зависимости от степени ожирения, рекомендуется с сентября по апрель;

– назначение 1200–2000 МЕ/день (30–50 мкг/д) в зависимости от степени ожирения, рекомендуется в течение всего года при недостаточном синтезе витамина D в коже в летнее время года.

Для коррекции витаминной недостаточности на сегодняшний день фармацевтический рынок Украины имеет широкий ассортимент препаратов и продолжает активно развиваться. В настоящее время сегмент витаминов для

детей делится на две части — лекарственные препараты и биологически активные добавки (за исключением витаминизированного детского питания). При этом отмечается тенденция роста объема продаж диетических добавок (ДД). Витамины на отечественном фармацевтическом рынке представлены твердыми формами для перорального применения, жидкими и мягкими формами для перорального применения, а также инъекционными лекарственными формами. Витамины и витаминно-минеральные комплексы очень популярны среди родителей, которые любят назначать их своим детям самостоятельно, без совета доктора. Возникает вопрос: а не опасен ли для детского организма ежедневный прием витаминных или витаминно-минеральных комплексов, нет ли опасности передозировки микронутриентов? Эти препараты имеют высокий профиль безопасности при условии правильного выполнения всех инструкций к назначению. Вероятность гипervитаминоза настолько мала, что при приеме ДД официально разрешено трехкратное превышение содержания витаминов, а для витаминов С и Е — десятикратное [23]. Витаминно-минеральные комплексы обычно содержат микронутриенты в количестве, соответствующем физиологической потребности (отечественные препараты ориентированы на нормативы Минздрава, зарубежные — на общеевропейские или американские стандарты) [10].

На что же ориентироваться при выборе оптимального препарата? Правило «четыре O» [23].

Оптимальные премиксы. Сегодня на фармацевтическом рынке представлено несколько крупных западных химико-фармацевтических компаний, которые при больших объемах выпуска могут обеспечить производителей поливитаминов высококачественными ингредиентами по достаточно низкой цене. Эти исходные ингредиенты и получили название «премиксы». Большинство отечественных и импортных производителей поливитаминов используют именно эти субстанции. При этом в цене препаратов стоимость активных субстанций составляет лишь 5–10%, и никто из серьезных производителей не пытается экономить, внося в поливитамины дешевые и менее качественные субстанции [10].

Оптимальный состав. Преимущества для потребителя (более выраженная эффективность, меньшая вероятность развития нежелательных реакций) имеют лишь самые совре-

менные комплексные препараты, при создании которых производители учитывали принцип взаимодействия компонентов. Важно, какие конкретно сочетания витаминов и минералов используются в производстве отдельно взятого препарата, насколько это сочетание эффективно, безопасно и фармакологически оправдано [19]. В педиатрии необходимо снижать вероятность развития и степень выраженности проявления некоторых реакций «аллергического типа» (индивидуальной непереносимости). Поэтому предъявляются высокие требования к красителям, ароматизаторам, корректорам вкуса.

Оптимальные концентрации. Современные комплексы содержат достаточное количество общепризнанных витаминов и микроэлементов в дозировках, обеспечивающих физиологические потребности. Массовая профилактика гиповитаминозов по рекомендациям ВОЗ и FDA проводится витаминами в дозах, не превышающих суточную потребность.

Оптимальная технология. Под технологией понимаются: производственные мощности, используемое оборудование и непосредственно конкретный технологический процесс получения препарата. Технологию производства определяют стандарты, которым соответствует выпускаемая продукция, ее качество, эффективность и безопасность.

Правилу «четырёх О» соответствует линейка поливитаминных препаратов Мульти-табс®, уже более 90 лет присутствующая на рынках Европы, которая снова возвращается в Украину. В производство этих препаратов компанией заложены следующие основные принципы:

— использование современных научных разработок, современных технологий и партнерство с известными компаниями;

— широкий спектр витаминно-минеральных комплексов для заботы о здоровье, начиная с первых дней жизни;

— сбалансированный состав МУЛЬТИ-ТАБС® соответствует требованиям Европейской Фармакопеи.

Для педиатров представляет интерес МУЛЬТИ-ТАБС® D₃ (MULTI-TABS® D₃), в состав которого входит витамин D (холекальциферол), рекомендованный в качестве дополнительного источника витамина D для детей в возрасте от 2 недель до 2 лет. Назначается по 1 дозе (5 капель) 1 раз в сутки. Одна доза капель содержит 10 мкг (400 МЕ) витамина D (холекальциферола). Перепарат имеет нейтральный вкус, не содержит ГМО и бензиловый спирт. Удобно дозируется мерной пипеткой и не требует хранения в холодильнике. Выпускается во флаконах по 10 мл.

Таким образом, исходя из доказанного на сегодняшний день факта, что ни один из продуктов питания (включая натуральные и искусственно обогащенные) не содержит количества витаминов, необходимого для покрытия потребности организма в этих веществах, профилактика витаминной недостаточности и, особенно, дефицита витамина D, индивидуальный подбор витаминных препаратов должны стать приоритетным направлением работы педиатров.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Абатуров А.Е. Лечение и профилактика недостаточности и дефицита витамина D у детей и подростков / А.Е. Абатуров, Т.П. Борисова, Е.Л. Кривуша // Здоровье ребенка. — 2015. — №3(63). — С.73—78.
- Балацька Н.І. Дефіцит та недостатність вітаміну D у населення України та їх вплив на структурно-функціональний стан кісткової тканини: автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.21 / Н.І. Балацька; Донец. нац. мед. ун-т ім. М. Горького, НДІ травматології та ортопедії. — Донецьк, 2013. — 40 с.
- Витамины и минералы в современной клинической медицине. Возможности лечебных и профилактических технологий / под ред. О.А. Громовой, Л.С. Намазовой. — Москва, 2003. — 56с.
- Витамины и минералы для здоровья детей: учебное пособие / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, О.И. Маслова [и др.]. — Москва, 2003.
- Вітамін D-статус у дітей 10—18 років м. Києва / О.В. Тяжка, Т.В. Починок, Н.І. Балацька [та ін.] // Медицина транспорту України. — 2012. — №4. — С.76—78.
- Галіяш Н.Б. Поширеність дефіциту вітаміну D серед дітей віком 10—16 років Західної України / Н.Б. Галіяш // Здоровье ребенка. — 2015. — №6 (66). — С.33—36.
- Дамбахер М.А. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову: пер. с англ. / М.А. Дамбахер, Е. Шахт. — Базель, 1996. — 139 с.
- Захарова И.Н. Роль метаболитов витамина D при рахите у детей / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Ю.А. Дмитриева // Педиатрия. — 2010. — Т.89, №3. — С.68—73.
- Классификация, диагностика, профилактика и лечение рахита у детей (лекция) [Электронный ресурс] / Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипин, Л.В. Квашнина, Л.И. Омельченко // Здоров'я України. Тематичний номер. — 2009. — жовтень. — С.8—13. — Режим доступа: http://health-ua.com/pics/pDf/P_19_1/8-13.pdf — Название с экрана.
- Коденцова В.М. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза-эффект / В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская // Вопр. питания. — 2006. — №1. — С.30—39.
- Конь И.Я. Витаминная недостаточность у детей / И.Я. Конь, Н.М. Шилина // Лечащий врач. — 2005. — №7.
- Конь И.Я. Дефицит витаминов у детей: основные причины, формы и пути профилактики у детей раннего и дошкольного возраста / И.Я. Конь, М.А. Тоболева, С.А. Дмитриева // Вопросы совр. педиатрии. — 2002. — Т.1, №2. — С.62—67.
- Конь И.Я. Рациональное питание в сохранении здоровья детей / И.Я. Конь // Физиология роста и развития детей и подростков / под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — Москва, 2000. — С.515—545.

14. Кривопустов С.П. Гиповитаминозы у детей и их профилактика - актуальная проблема педиатрии [Электронный ресурс] / С.П. Кривопустов // Здоровье ребенка. — 2008. — №1(10). — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4319> — Название с экрана.
15. Ладодо К.С. Витамины и здоровье детей / К.С. Ладодо, В.Б. Спиричев // Педиатрия. — 1987. — №3. — С.5—10.
16. Методичні рекомендації з лікування та профілактики дефіциту вітаміну Д у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну Д для здорової популяції та груп ризику // Новості медицини і фармації. — 2014. — №6(495). — С.14—16.
17. Новиков П.В. Рахит и рахитоподобные заболевания у детей: профилактика, превентивная терапия (лекция для врачей) / П.В. Новиков // Приложение к журналу «Российский вестник перинатологии и педиатрии». — Москва, 1998. — 60с.
18. Новые витамины для грудных детей и детей раннего возраста. ДФП «Фармаркет Польфа Кутно» // Здоров'я України. — 2004. — №88.
19. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. — Москва : ОНИКС XXI век — Мир, 2004. — 215 с.
20. Спиричев В.Б. Сколько витаминов человеку надо / В.Б. Спиричев. — Москва, 2000. — С.48, 174.
21. Справочник по диетологии / под ред. М.А. Самсонова, А.А. Покровского. — Москва, 1992. — С.30.
22. Студеникин В.М. Гиповитаминозы и поливитамины (лекция) [Электронный ресурс] / В.М. Студеникин. — Режим доступа: www.vitamini.ru/рДf/1324.рДf. — Название с экрана.
23. Талашова С.В. Алгоритм выбора витаминно-минерального комплекса в педиатрии [Электронный ресурс] / С.В. Талашова // РМЖ. — 2009. — №4. — С. 308. — Режим доступа: http://www50.rmj.ru/articles/peDiatriya/Algoritm_vybora_vitaminomineralnogo_kompleksa_v_reDiatrii/#ixzz4RumKO1wW. — Название с экрана.
24. Татарчук Н.І. Забезпеченість вітаміном Д при рахіті у дітей першого року життя, які мають фізичний розвиток, що перевищує вікову норму / Н.І. Татарчук, М.М. Пугач // Современная педиатрия. — 2014. — №5(61). — С.63—66.
25. Шабалов Н.П. Детские болезни / Н.П. Шабалов. — Санкт-Петербург, 2002. — Т.1. — С.224—247.
26. Юлиш Е.И. Что мы знаем о витаминах [Электронный ресурс] / Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. — 2007. — №2. — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/752>. — Название с экрана.
27. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort / Hypponen E., Boucher V.J., Berry D.J., Power C. // Diabetes. — 2008. — Vol.57. — P.298—305.
28. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis / Burgaz A., Orsini N., Larsson S.C. [et al.] // J. Hypertens. — 2011. — Vol.29. — P.636—645.
29. Boucher V.J. Is vitamin D status relevant to metabolic syndrome? / V.J. Boucher // Dermatoendocrinol. — 2012. — Vol.4. — P.212—224.
30. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies / Wang L., Song Y., Manson J.E. [et al.] // Circ Cardiovasc. Qual Outcomes. — 2012. — Vol.1, 5. — P.819—829.
31. Diabetes Prevention Program Research Group. Plasma 25-hydroxyvitamin D and progression to diabetes in patients at risk for diabetes: an ancillary analysis in the diabetes Prevention Program / Pittas A.G., Nelson J., Mitri J. [et al.] // Diabetes Care. — 2012. — Vol.35. — P.565—573.
32. EFSA Panel on dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D // EFSA Journal. — 2012. — Vol.10, 2813. — P.1—45.
33. Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol.96. — P.1911—1930.
34. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D // Ann Nutr Metab. — 2012. — Vol.60. — P.214—246.
35. Grant W.B. Relation between prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D level and incidence of breast, colorectal, and other cancers / W.B. Grant // J. Photochem. Photobiol. B: Biol. — 2010. — Vol.101. — P.130—136.
36. Hewison M. Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? / M. Hewison // Scand. J. Clin. Lab. Invest (Suppl.). — 2012. — Vol.243. — P.92—102.
37. Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases / Takacs I., Benko I., Toldy E. [et al.] // Orv Hetil. — 2012. — Vol.153 (Suppl.). — P.5—26.
38. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults / Dawson-Hughes B., Mithal A., Bonjour J.P. [et al.] // Osteoporos. Int. — 2010. — Vol.21. — P.1151—1154.
39. IOM (Institute of Medicine): dietary reference intakes for calcium and vitamin D. — Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
40. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide diabetes Incidence Study in Sweden (DISS) / Littorin B., Blom P., Scholin A. [et al.] // Diabetologia. — 2006. — Vol.49. — P.2847—2852.
41. Mason R.S. Sunlight Vitamin D and Skin Cancer / R.S. Mason, J. Reichrath // Anticancer Agents Med. Chem. — 2013. — Vol.13. — P.83—97.
42. Mitri J. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review / J. Mitri, M.D. Muraru, A.G. Pittas // Eur. J. Clin. Nutr. — 2011. — Vol.65. — P.1005—1015.
43. Present knowledge in Nutrition / Ed. by Ekhard E. Ziegler and L.J. Filer. — Washington, 1996. — P.109.
44. Prophylaxis of vitamin D Deficiency-Polish recommendation — 2009 / Charzewska J., Chlebna-Sokol D., Chybicka A. [et al.] // Endokrynol. Pol. — 2010. — Vol.61. — P.228—232.
45. Raghuvanshi A. Vitamin D and multiple sclerosis / A. Raghuvanshi, S.S. Joshi, S. Christakos // J. Cell Biochem. — 2008. — Vol.105. — P.338—343.
46. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population / Anderson J.L., May H.T., Horne B.D. [et al.]; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group // Am. J. Cardiol. — 2010. — Vol.106. — P.963—968.
47. Scragg R. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / R. Scragg, M. Sowers, C. Bell // Am. J. Hypertens. — 2007. — Vol.20. — P.713—719.
48. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes / Pittas A.G., Chung M., Trikalinos T. [et al.] // Ann Intern Med. — 2010. — Vol.152. — P.307—314.
49. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons / Llewellyn D.J., Lang I.A., Langa K.M. [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2010. — Vol.170. — P.1135—1141.
50. Vitamin D for cancer prevention: Global perspective / Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B. [et al.] // Ann Epi. — 2009. — Vol.19. — P.468—483.
51. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease / Pappa H.M., Gordon C.M., Saslow T.M. [et al.] // Pediatrics. — 2006. — Vol.118. — P.1950—1961.
52. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention / Garland C.F., French C.B., Baggerly L.L. [et al.] // Anticancer Res. — 2011. — Vol.31. — P.617—622.
53. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality / Pilz S., Tomaschitz A., Marz W. [et al.] // Clin. Endocrinol (Oxf). — 2011. — Vol.75. — P.575—584.
54. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / Khan H., Kunutsor S., Franco O.H. [et al.] // Proc. Nutr. Soc. — 2012. — Vol.30. — P.1—9.

Сведения об авторах:

Гляделова Наталья Павловна — к. мед. н., доц. каф. педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70. Статья поступила в редакцию 13.12.2016 г.

УДК 615.233+615.035.8

Л.В. Квашніна

Муколітична терапія у дитячому віці: можливості, ефективність, безпека

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):41-47; doi 10.15574/SP.2017.85.41

Наведені дані щодо можливості використання муколітичних препаратів у дитячому віці. Розглядаються механізми утворення і виведення трахеобронхіального секрету, причини порушення мукоциліарного кліренсу. Наведено характеристику ацетилцистеїну, основні механізми дії та рекомендації з його використання.

Ключові слова: діти, мукоциліарний кліренс, трахеобронхіальний секрет, муколітичні препарати, ацетилцистеїн.

Mucolytic therapy in childhood: opportunities, efficacy, safety

L.V. Kvashnina

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Data of mucolytic drugs using possibility in childhood are given in this article. There are mechanisms of forming and excretion of tracheobronchial secretions, the reasons of mucociliary clearance disorders discussed. The characteristics, basic modes of action, and recommendations on acetylcysteine usage are given.

Key words: children, mucociliary clearance, tracheobronchial secretions, mucolytic drugs, acetylcysteine.

Муколитическая терапия в детском возрасте: возможности, эффективность, безопасность

Л.В. Квашнина

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

Приведены данные о возможности использования муколитических препаратов в детском возрасте. Рассматриваются механизмы образования и выведения трахеобронхиального секрета, причины нарушения мукоцилиарного клиренса. Приводится характеристика ацетилцистеина, основные механизмы действия и рекомендации по его использованию.

Ключевые слова: дети, мукоцилиарный клиренс, трахеобронхиальный секрет, муколитические препараты, ацетилцистеин.

Муколітики широко використовуються в педіатрії при лікуванні захворювань дихальних шляхів, як гострих (трахеїти, бронхіти, пневмонії), так і хронічних (хронічний бронхіт, бронхіальна астма, вроджені і спадкові бронхолегеневі захворювання, зокрема муковісцидоз). Призначення муколітиків показано і при хворобах ЛОР-органів, що супроводжуються виділенням слизового і слизово-гнійного секрету (риніти, синусити).

Вибір муколітичної терапії визначається характером ураження респіраторного тракту. Істотне значення мають і вікові особливості реагування дихальних шляхів на інфекційно-запальний або алергічний процес. Зокрема у неонатальному періоді висока частота, затяжний та ускладнений перебіг респіраторної патології обумовлені анатомо-фізіологічними особливостями новонародженого. Однією з причин може бути дефіцит утворення і секреції сурфактанту, у тому числі якісний його дефіцит. Крім того, відсутність кашльового рефлексу у дітей перших днів і тижнів життя досить часто вимагає примусового відсмоктування слизу з верхніх і нижніх дихальних шляхів. Особливістю фізіологічних реакцій дітей перших трьох років життя є значна гіперпродукція і підвищення в'язкості слизу в поєд-

нанні з набряком слизової бронхів, що повторно порушує мукоциліарний транспорт, викликає обструкцію бронхів, сприяє розвитку інфекційного запалення [7].

Утворення трахеобронхіального секрету є важливим захисним механізмом, який порушується при ушкодженні слизової оболонки респіраторного тракту різними інфекційними, хімічними, фізичними й іншими чинниками [5]. Виведення харкотиння забезпечується рухом війок миготливого епітелію і кашльовим рефлексом. При цьому діти раннього і дошкільного віку, як правило, харкотиння заковтують. Джерелом утворення трахеобронхіального слизу є бронхіальні залози, келихоподібні клітини, епітелій термінальних бронхіол та альвеол [9,16,18]. Кількість клітин і залоз, що виробляють секрет, збільшується в напрямку від альвеол до великих бронхів. Миготливий епітелій респіраторного тракту забезпечує постійний рух цього секрету у напрямку порожнини рота, що забезпечує евакуацію клітинних залишків, чужорідних часток і патологічних агентів. У результаті трахеобронхіальний секрет є однією з перших ліній захисту організму від дії інгаляційних газів, пилу, мікроорганізмів [10,16,18].

За структурою трахеобронхіальний секрет складається з двох фаз — гелю і золю [21]. Гель,

щільніший і в'язкіший, розташовується поверхнево і в нормі тільки торкається війок. Золь — шар рідший, лежить перичілярно під шаром гелю, у ньому рухаються війки миготливого епітелію.

Золь складається із секрету залоз, капілярного трансудату, міжтканинної рідини і є водним розчином різних хімічних сполук. Ця рідина має в'язкість, схожу з в'язкістю плазми. Товщина золь-шару становить 5 мкм і стабільна, оскільки вона забезпечує ефективні коливання занурених в неї війок, що мають довжину 5–6 мкм [1,16,18].

У складі гелю-шару секрету основне значення мають глікопротеїни, які секретуються келихоподібними клітинами. Крім того, до складу секрету входять інші білки (лізоцим, альбумін, альфа-1-антитрипсин тощо), імуноглобулін А, комплекс ліпідів, сурфактант, що відіграють важливу роль в адгезії секрету і позначаються на структурі слизу. Усі елементи пов'язані дисульфідними, іонними та іншими зв'язками. Гель-шар знаходиться ніби «на килимку» з війок, занурених у рідкий золь [1,4,5].

Слизова оболонка бронхів містить велику кількість війчастих клітин, що становлять миготливий епітелій, мукоциліарний транспорт, що забезпечує ефективне биття війок миготливого епітелію у 2–3 рази швидше, ніж їх поворотний рух. Усі війки коливаються координовано, здійснюючи близько 1000 коливальних рухів на хвилину, що забезпечує поступальну ходу слизу знизу до верху. При цьому швидкість руху слизу зростає зі збільшенням відстані від альвеол [5,10,19].

Окрім координованої роботи війок для ефективного мукоциліарного кліренсу потрібні відповідні параметри реологій секрету, передусім його в'язкість та еластичність. Причому ускладнене видалення як занадто в'язкого, так і занадто рідкого секрету. В'язкість та еластичність секрету залежать від кількості води і глікопротеїнів, що входять до його складу, — муцинів. Слід зазначити, що муцини секрету належать до двох різних підтипів: кислі муцини (сіало- і сульфомуцини) і нейтральні (фукомуцини) [4]. Сіаломуцини гідрофільні і становлять 55% усіх глікопротеїнів. Фукомуцини гідрофобні і становлять 40% усіх глікопротеїнів. Решта 5% припадає на сульфомуцини. При різних патологічних станах з порушенням секреції співвідношення цих глікопротеїнів змінюється, але визначальним є співвідношення концентрації сіало- і фукомуцинів. Знижен-

ня рівня сіаломуцинів супроводжується зменшенням водного компонента секрету, який стає в'язкішим і густішим [4], що притаманне більшості захворювань органів дихання, які перебігають з порушенням секреції.

При запаленні значно збільшується секреція бронхіальних залоз і келихоподібних клітин, зміст у бронхіальному секреті продуктів розпаду клітин, метаболітів життєдіяльності і розпаду мікроорганізмів, ексудату. Зростає співвідношення фукомуцинів і сіаломуцинів, що призводить до підвищення в'язкості слизу. Останнє неминуче веде до її застою, що, у свою чергу, сприяє розмноженню бактерій. У цих умовах війчастий епітелій працює з надмірним навантаженням і не в змозі забезпечити необхідний транспорт слизу. Тривале перевантаження призводить до виснаження функціональних можливостей мукоциліарного апарату, дистрофії та атрофії миготливого епітелію. З іншого боку, бактерійні ферменти і лізосомальні протеази зруйнованих клітин можуть повторно видозмінювати сіаломуцини і призводити до втрати ними здатності формувати волокнисті структури, що робить секрет рідким [2,4,5,10].

Таким чином, у результаті будь-якого іригитивного, інфекційного або алергічного запалення слизової оболонки бронхів відбувається зміна кількості і реологічної властивостей мокротиння, порушення дренажної функції бронхів.

При різних патологічних станах в'язкість та еластичність секрету можуть змінюватися, що вимагає індивідуального підходу до кожного пацієнта і вибору з урахуванням особливостей секреторних порушень того або іншого лікарського препарату, здатного впливати на секреторну функцію слизової оболонки і на сам секрет [9].

Так, на початку гострого запального процесу, що супроводжується сухим кашлем, показані препарати, які стимулюють секрецію. При непродуктивному вологому кашлі — препарати, що розріджують мокротиння, а при появі продуктивного вологого кашлю — мукорегулятори, які нормалізують слизоутворення і склад секрету. Підбір мукорегуляторів особливо важливий у терапії захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей перших п'яти років життя, оскільки підвищена в'язкість мокротиння є при цьому одним з основних патогенетичних чинників [9,11,19].

Препарати, що впливають на мокротиння, класифікують наступним чином [19]:

I. Мукоактивні препарати, що змінюють властивості гелю-шару мокротиння. Серед них

виділяють препарати прямої (власне муколітики, включаючи тиоліки і протеолітичні ферменти) і непрямой дії. Серед останніх — секретолітики і мукорегулятори.

II. Традиційні, власне відхаркувальні засоби, тобто лікарські речовини, що впливають на реологічні властивості мокротиння і полегшують його виділення шляхом дії на золь-шар мокротиння. Серед них можна виділити препарати рефлекторної дії, мукогідратанти і стимулятори бронхіальних залоз. До цієї групи належить більшість відомих рослинних відхаркувальних засобів.

III. Комбіновані препарати із засобів різних груп.

IV. Інші препарати, супутнім ефектом яких є певна мукокорегуюча дія.

Найчастіше застосовуються мукоактивні препарати. Серед них високоефективні тиоліки — похідні цистеїну з вільною тіоловою групою [18]. Механізм дії препаратів ґрунтується на розриві дисульфідних зв'язків білків мокротиння за рахунок вільної SH-групи. При цьому макромолекули стають менш полімеризованими, а мокротиння — менш в'язким. Ці препарати мають відхаркувальну, секретомоторну, муколітичну, протикашльову дію, стимулюють вироблення сурфактанту. Водночас слід врахувати, що дія цих муколітиків не залежить від первинного стану секрету і, отже, вони можуть зробити секрет надмірно рідким. Наслідком цього може стати порушення мукоциліарного транспорту (у рідкому середовищі він неефективний), у зв'язку з чим виникає небезпека бронхореї, яка, особливо у дітей раннього віку, може призвести до аспірації [4,5,11,19].

Основним препаратом цієї групи є ацетилцистеїн.

Ацетилцистеїн (АЦ) — похідне цистеїну і попередник відновленого глутатіону (rSH). Від цистеїну відрізняється тим, що один водень аміногрупи заміщений залишком оцтової кислоти [8].

У клінічну практику АЦ впроваджений ще у 1960-х рр. в якості муколітика. **Згодом були виявлені його антиоксидантні властивості, що стало основою для його подальшого вивчення в експериментальних і клінічних дослідженнях [14,17]. Механізми його антиоксидантної дії полягають у можливості АЦ захищати клітини від ушкодження вільними радикалами, поставляючи цистеїн для синтезу rSH, здатних інактивувати активні форми кисню (АФК) [24].**

Антиоксидантні можливості АЦ використовуються при лікуванні ряду захворювань. Так,

встановлено, що у хворих на прогресуючу міоклонус-епілепсію знижена активність ферменту супероксиддисмутази. Передбачається, що неметаболізований у ЦНС супероксиданіон (O_2^-) має значення у розвитку судом. При прийомі хворими АЦ відмічається зниження вмісту O_2^- , і лікувальний ефект зберігається впродовж тривалого часу після відміни препарату [51]. Доведено ефект від прийому АЦ також при паркінсонізмі та шизофренії [27].

Препарат знайшов своє застосування в кардіології та кардіохірургії — при використанні апарату штучного кровообігу підвищується вміст вільних радикалів в крові, фактора некрозу пухлин і активність креатинкінази в міокарді. Внутрішньовенне введення АЦ нормалізує вказані метаболічні порушення [23,64,71]. Доведено, що відновлення кровопостачання серця після ішемії супроводжується катастрофічним зниженням вмісту SH-груп і ушкодженням міокардіоцитів продуктами ПОЛ. Експериментально доведено кардіопротекторну роль АЦ [31,72]. Ацетилцистеїн може використовуватись при лікуванні атеросклерозу завдяки здатності розривати дисульфідні зв'язки у ліпопротеїні А атеросклеротичної бляшки та інактивувати його [70], що гальмує прогресування захворювання. Ацетилцистеїн перешкоджає розвитку толерантності до препаратів нітрогліцерину [30], що розвивається при їх повторному застосуванні внаслідок виснаження внутрішньоклітинних запасів rSH, утворення NO, яке витрачається в реакціях, за участю глутатіон-S-трансферази [6]. Ацетилцистеїн також посилює їхню дію [50,76].

Значною кількістю досліджень доведена позитивна роль АЦ при інтоксикації важкими металами (ртуть, кадмій, арсен) [45,46,57,59,69,77], цитостатиками [39], доксорубіцином [41], циклоспорином [73], азатиоприном [60], блідою поганкою і діхлоретаном [6,32].

У великому проспективному дослідженні (354 пацієнти з інфарктом міокарда) показано дозозалежну антиоксидант-опосередковану нефрозахисну дію АЦ у хворих із контрастіндукованою нефропатією [58]. Аналогічні результати були отримані у пацієнтів, що страждали на хронічну ниркову недостатність [56,74], а також отримували комп'ютерну томографію з йопромідом [54]. В усіх спостереженнях лікувальна дія АЦ підтверджується позитивною динамікою кліренсу креатиніну, а також вмістом креатиніну та азоту сечовини в плазмі крові.

Існують публікації про здатність АЦ сприяти нормалізації зниженого імунітету у хворих з опіками [33] і СНІДом. У крові хворих на СНІД виявлений дефіцит цистеїну. Це призводить до зниження вмісту rSH у клітинах, гальмується інтерлейкін-2-опосередкована проліферація Т-лімфоцитів, активується чинник транскрипції NF – kappaB. Включення АЦ у комплексну терапію цих хворих супроводжується підвищенням вмісту rSH і показників клітинного імунітету. Крім того, інгібується реплікація ВІЛ [44], знижується частота і важкість вторинних інфекцій, що приєднуються [42,68].

Показана також ефективність використання АЦ і при деяких спадкових хворобах обміну речовин, зокрема порфірії, в основі розвитку якої лежить накопичення 5-амінолевулінової кислоти, що запускає генерацію вільних радикалів, пошкоджуючи білки і ДНК. Ацетилцистеїн, запобігаючи вільнорадикальному ушкодженню білків і ДНК, покращує стан хворих [78].

Існують сучасні докази (рівень доказу В) використання АЦ при лікуванні безпліддя у жінок з кломіфен-(Clomid)-резистентним полікістозом яєчників [26,65,67].

Традиційно АЦ використовують у клінічній практиці при захворюваннях органів дихання. При грипі і інших вірусних інфекціях АЦ сприяє підвищенню резистентності до вірусів [35,37]. При ідіопатичному фіброзуючому альвеоліті, пневмоніях, раку легенів, ХОЗЛ, у розвитку яких одну з провідних ролей відіграють вільні радикали, успішною є комплексна терапія з додаванням АЦ [12,13,15,20, 35,38, 49,61,62,75].

Останніми роками визначений дуже важливий ефект дії АЦ — його здатність запобігати формуванню біоплівок (найбільш поширена форма організації життєдіяльності мікроорганізмів, в якій останні знаходяться у так званій сесильній фазі, на відміну від планктонної фази мікробів, що вільно живуть). Як відомо, близько 99% усіх бактерій існують на землі саме у формі біоплівок, проте глибоке вивчення цієї організації стало можливим тільки з винаходом засобів скануючої електронної і конфокальної мікроскопії, що дозволяє бачити цей мікросвіт в об'ємі [3,40]. Біоплівка складається з клітинного компонента — моно- або асоціації культур мікроорганізмів і позаклітинного матриксу, що являє собою складну біохімічну суміш полісахаридів, глікопептидів, нуклеїнових кислот і ліпідів. Цей слизовий тривимірний біополімер неоднорідний у різних шарах, більше того,

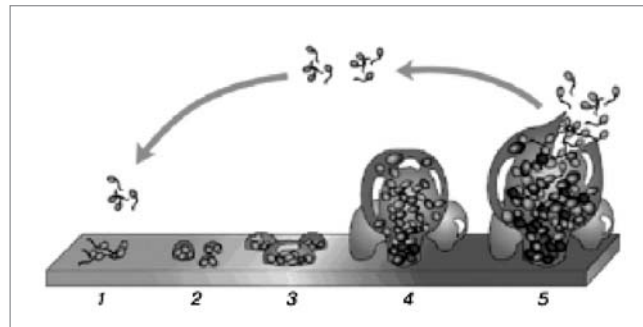


Рис. 1. Життєвий цикл біоплівки: 1 — адгезія бактерій до поверхні; 2 — ормування мікроколоній; 3 — початок продукції позаклітинних полісахаридів; 4 — дозрівання біоплівки; 5 — виділення планктонних бактерій з поверхні зрілої біоплівки [3]

містить у своєму складі структури, схожі на транспортні і водні канали [47]. Суттю існування біоплівки є захист мікроорганізмів, що знаходяться в ній, від несприятливих фізичних, хімічних і біологічних чинників зовнішнього середовища, до яких належать температурна дія, висушування, ультрафіолетове випромінювання, всілякі хімікати, гуморальні і клітинні чинники захисту макроорганізмів [25].

У формуванні біоплівки виділяються декілька фаз [29,66]:

- адгезія — мікроби «прилипають» до поверхні за допомогою чинників адгезії, таких як війки або пили;
- колонізація — міжклітинна адгезія і формування мікроколоній як відправна точка формування складної структури біоплівки; у цю фазу відбувається транскрипція генів, необхідних для продукції позаклітинних полісахаридів;
- дозрівання — процес, що вимагає наявності особливих комунікативних сигналів, здатних регулювати усередині біоплівки експресію генів і білків, а також розподіл видів. Із зрілої біоплівки походить виділення або дисперсія планктонних мікроорганізмів у довкілля (рис.1).

За даними цілого ряду авторів [22,28, 34,55,66], роль біоплівок встановлено майже у 60% випадків усіх хронічних і/або рецидивних інфекцій.

Одним з напрямків боротьби з біоплівками на біотичних поверхнях може бути використання речовин, здатних перешкоджати адгезії збудників, впливати на їх розвиток або руйнувати вже наявні структури, чинячи дію через активність, спрямовану на дезорганізацію позаклітинного матриксу. Як виявилось, в цьому аспекті можуть бути використані давно відомі препарати.

Так, N-ацетилцистеїн, будучи попередником L-цистеїну і глутатіону, має виразні муколітичні властивості, що є підставою для широкого його використання при захворюваннях дихальних шляхів. Розрідження в'язкого слизового секрету в дихальних шляхах сприяє його швидкому виведенню, що і є основним механізмом впливу на патогенез захворювання [40]. Як було встановлено останнім часом в експериментальних і клінічних дослідженнях, препарат має здатність зменшувати адгезію деяких збудників до слизових оболонок дихальних шляхів, а також чинити пряму руйнівну дію на позаклітинний матрикс, що дозволяє розглядати N-ацетилцистеїн в якості перспективного неантибактеріального компонента терапії інфекцій, пов'язаних з утворенням біоплівки [43,53,66].

Дія препарату на біоплівки різноспрямована. Відомо, що N-ацетилцистеїн руйнує структуру позаклітинного матриксу, утвореного *P. aeruginosa*, та інгібує продукцію слизу *S. epidermidis* [48,52,79]. В одному з досліджень встановлено, що хоча N-ацетилцистеїн у використуваних концентраціях (8 мг/мл) не впливає на ріст *S. aureus*, проте спостерігається зниження продукції слизу збудником і значна (від 56,3% до 68,2%) елімінація біоплівки, утворених тестованими штамами [53]. Окрім цього, N-ацетилцистеїн здатний негативно впливати на життєздатність бактерій у сесильній фазі, критично знижуючи (від 63% на початку дозрівання до 52% у зрілій структурі) кількість колонієутворюючих одиниць у біоплівці. Як було встановлено, значне зменшення біоплівки (у середньому на 52,4%), що продукується золотистим стафілококом, відбувається за рахунок зниження об'єму мукополісахарид-

ної складової позаклітинного матриксу [66]. Підтвердженням ефективності цієї дії є результати комбінованого використання ацетилцистеїну протягом 9 днів (парентеральне введення та аерозоль), що довело його ефективність у 88% пацієнтів з хронічним риносинуситом [24].

За результатами одного пілотного порівняльного клінічного дослідження застосування N-ацетилцистеїну в педіатричній практиці були зроблені висновки, що використання препарату у пацієнтів з рецидивними інфекціями верхніх дихальних шляхів веде до зниження частоти загострень захворювання [66].

Таким чином, на основі багаторічних досліджень доведена муколітична, детоксуюча, антиоксидантна та антимікробна дія АЦ. Його муколітична дія широко використовується в клініці для розрідження мокротиння з першого дня появи вологого непродуктивного кашлю. Знайшла своє відображення в інструкції і детоксуюча дія АЦ при передозуванні парацетамолом. На жаль, дотепер не знайшли застосування в клінічній практиці виразні антиоксидантні властивості АЦ. Аналіз експериментальних і клінічних спостережень свідчить про те, що АЦ може з успіхом використовуватися при захворюваннях і патологічних станах, що супроводжуються виснаженням системи антиоксидантного захисту, особливо в умовах зниження внутрішньоклітинного пулу rSH. Залишається доцільним та перспективним подальше вивчення профілактичного використання N-ацетилцистеїну у формуванні біоплівки при інфекціях дихальних шляхів у дитячому віці.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. Муколитические и фитотерапевтические средства. Клиническая фармакология болезней органов дыхания / Ю.Б. Белоусов, В.В. Омеляновский. — Москва: Универсум Паблишинг, 1996.
2. Гелле Н.А. Муколитические и противокашлевые средства в практике педиатра (лекция) / Н.А. Гелле, А.Б. Малахов // Детский доктор. — 1999. — №4.
3. Голуб А.В. Бактериальные биопленки — новая цель терапии? / А.В. Голуб // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2012. — Т.14, №1. — С.23—29.
4. Делягин В.М. Антибактериальные и мукоактивные препараты / В.М. Делягин, Н.Ю. Быстрова. — Москва: Алтус, 1999.
5. Замотаев И.П. Фармакотерапия в пульмонологии / И.П. Замотаев. — Москва, 1993.
6. Курашов О.В. Применение ацетилцистеина в комплексном лечении больных с острыми отравлениями 1,2-дихлорэтаном / О.В. Курашов, В.А. Троцевич // Врачеб. дело. — 1992. — №10. — С.109—111.
7. Майданик В.Г. Гостра пневмония у детей: клинические варианты течения, диагностика та лікування / В.Г. Майданик, О.І. Сміян, Т.П. Бинда. — Суми: СумДУ, 2009. — 156 с.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. — Москва: Новая волна, 2008.
9. Мизерницкий Ю.Л. Принципы терапии острых респираторных инфекций у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Ю.Л. Мизерницкий. — Москва, 2005. — Вып. 5. — С. 106—111.
10. Мизерницкий Ю.Л. Современные муколитические и отхаркивающие средства в терапии острых респираторных инфекций у детей / Ю.Л. Мизерницкий, И.Н. Ермакова // Вестник педиатрич. фармакол. и нутрициол. — 2008. — Т.5, №4. — С.53—58.
11. Орлова А.В. Бронхиальный секрет: образование, выведение, изменение под влиянием лекарств / А.В. Орлова, Т.Е. Гембицкая // Аллергия. — 1999. — №4.

12. Патогенетическое и клиническое обоснование применения N-ацетилцистеина (Флуимицила) при идиопатическом фиброзирующем альвеолите / Попова Е.Н., Корнев Б.М., Резникова К.У., Кондарова О.В. // Пульмонология. — 2005. — №1. — С.34—41.
13. Попова Е.Н. Роль эндотелиальной дисфункции и неоангиогенеза в развитии пневмосклероза и легочной гипертензии при обычной интерстициальной пневмонии / Е.Н. Попова, Д.В. Архипов, Е.А. Коган // Пульмонология. — 2004. — №3. — С.16—22.
14. Симонова О.И. Муколитики для детей: сложные вопросы, важные ответы / О.И. Симонова, О.А. Борисёнок, К.М. Бушма // Вопросы совр. педиатрии. — 2011. — Т.10, №1.
15. Солопов В.Н. Астма. Как вернуть здоровье / В.Н. Солопов. — Москва: Медицина, 2000.
16. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста (справочник) / В.К. Таточенко. — Москва, 2000.
17. Ушкалова Е.А. // Фарматека. — 2007. — №17. — С.30—36.
18. Федосеев Г.Б. Основные механизмы защиты бронхолегочной системы. Болезни органов дыхания / Г.Б. Федосеев, С.С. Жихарев; под ред. Н.В. Путова. — Т.1. — Москва: Медицина, 1989. — С.112—143.
19. Царегородцев А.Д. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / А.Д. Царегородцев, В.А. Таболин. — Т.1: Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии / под ред. С.Ю. Каганова. — Москва: Медпрактика-М, 2002.
20. Чикина С.Ю. Применение Флуимицила в респираторной медицине / С.Ю. Чикина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2005. — №3. — С. 36—40.
21. Чучалин А.Г. Кашель / А.Г. Чучалин, В.Н. Абрисимов. — Рязань, 2000.
22. Al-Mazrou K.A. Adherent biofilms in adenotonsillar diseases in children / K.A. Al-Mazrou, A.S. Al-Khattaf // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2008. — Vol.134. — P.20—3.
23. Andersen L.W., Thiis J., Kharazmi A., Rygg I. // Perfusion. — 1995. — Vol.10, N1. — P.21—26.
24. Aruoma O.L., Halliwell B., Hoyer B.M., Bucler J. // Free Radic. Biol. Med. — 1989. — Vol.6, N6. — P.593—597.
25. Bacterial extracellular polysaccharides involved in biofilm formation / Vu B., Chen M., Crawford R.J. [et al.] // Molecules. — 2009. — Vol.14. — P.2535—54.
26. Badawy A. N-Acetyl cysteine and clomiphene citrate for induction of ovulation in polycystic ovary syndrome: a crossover trial / A. Badawy, O. State, S. Abdelgawad // Acta Obstet Gynecol Scand. — 2007. — Vol.86(2). — P.218—222.
27. Berk M, Copolov D, Dean O. [et al.] // Biol. Psychiatry. — 2008. — Vol.64, N5. — P.361—368.
28. Biofilm in chronic rhinosinusitis: a review / Cohen M., Kofonow J., Nayak J.V. [et al.] // Am. J. Rhinol. Allergy. — 2009. — Vol.23. — P.255—60.
29. Biofilm life cycle. Montana State University Center for Biofilm Engineering [Electronic resource]. — Available at ULR: <http://www.biofilm.montana.edu>.
30. Boesgaard B., Aldershvile J., Pedersen F. [et al.] // J. Cardiovas. Pharmacol. — 1991. — Vol.17, N6. — P.889—89.
31. Ceconi C., Curello S., Cargnoni A. [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1988. — Vol.20, N1. — P.5—13.
32. Centers for Disease Control, California // Amanita phalloides Mushroom Poisoning. — 1997. — Vol.46, N22. — С.489—492.
33. Cetinkale O., Senel O., Bulan R. // Burns. — 1999. — Vol.25, N2. — P.113—118.
34. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis / Foreman A., Psaltis A.J., Tan L.W. [et al.] // Am. J. Rhinol. Allergy. — 2009. — Vol.23. — P.556—61.
35. De Flora S., Astengo M., Serra D., Bennicelli C. // Cancer Lett. — 1986. — Vol.32, N3. — P. 235—241.
36. De Flora S., Grassi C., Carati L. // Eur. Respir. J. — 1997. — Vol.10. — P.1535—1541.
37. Dekhuijzen P.N. // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 2006. — Vol.150. — P.1222—1226.
38. Demedts M., Behr J., Buhl R. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol.353. — P.2229—2242.
39. Dickey D.T., Muldoon L.L., Doolittle N.D. [et al.] // Cancer Chemother. Pharmacol. — 2008. — Vol.62, N2. — P.235—241.
40. Donlan R.M. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganism / R.M. Donlan, J.W. Costerton // Clin. Microbiol. Rev. — 2002. — Vol.15. — P.167—93.
41. Doroshov J.H., Locker G.Y., Ifrim I., Myers C.E. // J. Clin. Invest. — 1981. — Vol.68, N4. — P.1053—1064.
42. Droge W. // Pharmacology. — 1993. — Vol.46. — P.61—65.
43. Efficacy of N-acetylcysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even if sustained by bacterial biofilms / Macchi A., Ardito F., Marchese A. [et al.] // J. Chemother. — 2006. — Vol.18. — P.507—13.
44. Eylar E., Rivera-Quinones C., Molina C. [et al.] // Immunology. — 1993. — Vol.5, N1. — P.97—101.
45. Ferguson C.L., Cantilena L.R.Jr. // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 1992. — Vol.3. — P.34—35.
46. Fiorentini C., Falzano L., Rivabene R. [et al.] // FEBS Lett. — 1999. — Vol. 453, N1—2. — P.124—128.
47. Flemming H.C. The biofilm matrix / H.C. Flemming, J. Wingender // Nat Rev. Microbiol. — 2010. — Vol.8. — P.623—33.
48. Gordon C.A. Use of slime dispersants to promote antibiotic penetration through the extracellular polysaccharide of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* / C.A. Gordon, N. Hodges, C. Marriott // Antimicrob Agents Chemother. — 1991. — Vol.35. — P.1258—60.
49. Hagihara S.I., Ishii Y., Kitamura S. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol.162, N1. — P.225—231.
50. Horowitz J.D., Antman E.M., Lorell B.H. [et al.] // Circulation. — 1983. — Vol.68, N6. — P.1247—1253.
51. Hurd R.W., Wilder B.J., Helveston W.R., Uthman B.M. // Neurology. — 1996. — Vol.47, N5. — P.1264—1268.
52. Influence of N-acetylcysteine on formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis* / Perez-Giraldo C., Rodriguez-Benito A., Moran F.J. [et al.] // J. Ant. Chem. — 1997. — Vol.39. — P.643—6.
53. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to human oropharyngeal epithelial cells in vitro / Riise G.C., Qvarfordt I., Larsson S. [et al.] // Respiration. — 2000. — Vol.67. — P.552—8.
54. Kay J., Chow W.H., Chan T.M. [et al.] // JAMA. — 2003. — Vol.289. — P.553—558.
55. Kilty S.J. The role of bacterial biofilms and the pathophysiology of chronic rhinosinusitis / S.J. Kilty, M.Y. Desrosiers // Curr Allergy Asthma Rep. — 2008. — Vol.8. — P.227—33.
56. Kou-G., Shyu C, Jun-Jack C, Peiliang V. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol.40. — P.1383—1388.
57. Lindner H., Holier E, Erd B. [et al.] // Blood. — 1997. — Vol.89, N6. — P.1931—1938.
58. Marenzi G., Assanelli E., Marana I. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol.354. — P. 2773—2782.
59. Mattin D., Willis S., Ciine D. // J. Amer. Board. Fam. Pract. — 1990. — Vol.3. — P.293—296.
60. Menor C., Fernandez-Moreno M.D., Fueyo J.A. [et al.] // J. Pharm. Exper. Therap. — 2004. — Vol.311. — P.668—676.
61. Morris P.E., Bernard G.R. // Amer. J. Med. Sci. — 1994. — Vol.307. — P.119—127.
62. MoWus P, Cotgreave I.A., Berggren M. // Respiration. — 1986. — Vol.50, N1. — P.31—42.
63. Olson K.R. Poisoning & Drug Overdose / K.R. Olson. — 2nd Ed. — Appleton & Lange, 1994.

64. Orhan G., Yapici N., Yuksel M. [et al.] // Heart and Vessels. — 2006. — Vol.21, N1. — P.42—47.
65. Paul J. Millea N-Acetylcysteine: Multiple Clinical Applications / J. Paul // American Family Physician. — 2009. — Vol.80, №3. — P. 265—269.
66. Pintucci J.P. Biofilms and infections of the upper respiratory tract / J.P. Pintucci, S. Corno, M. Garotta // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci — 2010. — Vol.14. — P.683—90.
67. Rizk A.Y. N-acetyl-cysteine is a novel adjuvant to clomiphene citrate in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome / A.Y. Rizk, M.A. Bedaiwy, H.G. Al-Inany // Fertil Steril. — 2005. — Vol. 83(2). — P. 367—370.
68. Roederer M., Staal F.J., Ela S.W. [et al.] // Pharmacology. — 1993. — Vol.46. — P.121—129.
69. Shaikh Z.A., Zaman K., Tang W., Vu T. // Toxicol. Lett. — 1999. — Vol.104, N1—2. — P.137—142.
70. Stalenhof A., Kroon A.A., Demacker P.N. // Lancet. — 1991. — Vol.337. — P.491.
71. Sucu N., Cinel I., Unlu A. [et al.] // Surgery Today. — 2004. — Vol.34, N3. — P.237—242.
72. Tang L.D. // Brit. J. Pharmacol. — 1991. — Vol.102, N3. — P.601—606.
73. Tariq M., Morais C., Sobki S. [et al.] // Nephrol. Dialysis Transpl. — 1999. — Vol.14. — P.4923—4929.
74. Tepel M., Giet M., Schwarzfeld C. [et al.] // N. Engl. J. M. — 2000. — Vol.343. — P.180—184.
75. Thakker D.R., Yagi H., Levin W. [et al.] / Ed.: Anders M.V. // Bioactivation of foreign compounds. — 1985. — Vol. — P. 177—230.
76. Winniford M.D., Kennedy P.L., Wells P.J., Hillis L.D. // Circulation. — 1986. — Vol.73, N1. — P.138—142.
77. Wispriyono B., Matsuoka M., Igisu H., Matsuno K. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1998. — Vol.287, N1. — P.344—351.
78. Yusof M., Yildiz D., Ercal N. // Toxicol. Lett. — 1999. — Vol.106, N1. — P.41—47.
79. Zhao T. N-acetylcysteine inhibit biofilm produced by Pseudomonas aeruginosa / T. Zhao, Y. Liu // BMC Microbiol. — 2010. — Vol.10. — P.140.

4-102-СНД-ОТС-0917

Информация для специалистов сферы охраны здоровья

Сведения об авторах:

Квашнина Людмила Викторовна — д.мед.н., проф. зав. отделением медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-90-56. Статья поступила в редакцию 28.03.2017 г.

НОВОСТИ

Излечение двоих детей от рака с помощью редактора генов

С каждым годом развитие медицины идет вперед. Каждый шаг — это своя маленькая победа. Последние тенденции в развитии медицины указывают путь к внимательному изучению генетики. Коррекция генов позволяет бороться с самыми сложными заболеваниями. Двое маленьких пациентов (одному 18 месяцев, второму — 16 месяцев) излечились от острой стадии лейкемии. Терапия, основанная на антигенных рецепторах и коррекции генома, позволила прийти младенцам к успешному выздоровлению.

С помощью связи с сигнализирующими доменами, активируются Т-клетки, которые имеют одну из основных ролей в активации иммунного ответа. Таким образом, для борьбы с раком организм использует собственные иммунные клетки, которые отредактированы для успешного противостояния болезни.

Конечно, обозначить четкую роль данной процедуры в случаях выздоровления детей очень сложно. До того, как была применена данная технология, маленькие пациенты уже проходили и химиотерапии и пересадку стволовых клеток.

Однако, врачи клиники считают, что это определенный прорыв в лечении раковых заболеваний. Данная методика требует еще многих клинических испытаний и наблюдений, однако она подаёт большие надежды, в развитии методик лечения.

Напомним, что это не первые исследования генетического редактора. С помощью данной методики, ранее было выполнено излечение взрослой мыши от заболевания дистрофии Дюшенна острой формы. В 2015 году, был спасен больной лейкемией с помощью той же модификации генов.

Источник: med-expert.com.ua

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки:



Президента України



Кабінету Міністрів
України



Міністерства охорони
здоров'я України



Київської міської
державної адміністрації

Під патронатом:



Комітету Верховної Ради України
з питань охорони здоров'я



Національна академія
медичних наук України



Організатори:

НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ



VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

25–27 квітня 2018 року

КРАЇН << 35 90 >> НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ << 400 950 >> ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ << 15000 100 >> ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б



MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

- ✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**
- ✓ **Науково-практичні заходи**
- ✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

УДК 616.22:616.322-053.2-085.375:615.361

Г.В. Бекетова, О.В. Солдатова

Можливості місцевої імунomodуючої та репаративної терапії у дітей з рекурентними захворюваннями респіраторного тракту і порожнини рота

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):49-54; doi 10.15574/SP.2017.85.49

У статті наведені сучасні дані щодо рекурентних захворювань респіраторного тракту та ротової порожнини у дітей. Авторами розглянуті особливості становлення імунної системи та функціонування антиінфекційного захисту у дітей. Надані дані щодо неспецифічних місцевих факторів захисту, зокрема лізоциму ротоглоткового секрету, який має бактерицидну, протівірусну, антимікотичну, протизапальну та імунomodуючу дію. Обґрунтоване використання комбінованого препарату «Лисобакт[®]», що містить найбільшу (серед відомих лізоцимвмісних засобів) терапевтично значущу дозу лізоциму, а також піридоксину гідрохлорид, для топічної замісної імунomodуючої та репаративної терапії рекурентних респіраторних інфекцій та захворювань ротової порожнини у дітей.

Ключові слова: рекурентні респіраторні інфекції, захворювання порожнини рота, діти, лізоцим, «Лисобакт[®]», лікування.

Possibilities of local immunomodulatory and reparative therapy in children with recurrent diseases of the respiratory tract and oral cavity

Beketova G.V., Soldatova O.V.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

In this article the modern data concerning recurrent diseases of the respiratory tract and oral cavity in children is presented. The authors consider the features of the immune system development and the functioning of anti-infective protection in children. Questions about non-specific local factors of protection, in particular, lysozyme of the oropharyngeal secretion, which has bactericidal, antiviral, antimycotic, anti-inflammatory and immunomodulating effects are discussed. The use of a combined preparation «Lysobact[®]» in treatment of infections and oral diseases in children is justified. The use of the combined preparation Lysobact, which contains the largest dose of lysozyme, as well as pyridoxine hydrochloride for topical replacement immunomodulating and reparative therapy of recurrent respiratory infections and oral diseases in children, is justified.

Key words: recurrent respiratory infections, diseases of the oral cavity, children, lysozyme, «Lysobact[®]», treatment.

Возможности местной иммуномодулирующей и репаративной терапии у детей с рекуррентными заболеваниями респираторного тракта и полости рта

Г.В. Бекетова, О.В. Солдатова

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

В статье представлены современные данные, касающиеся рекуррентных заболеваний респираторного тракта и ротовой полости у детей. Авторами рассмотрены особенности становления иммунной системы и функционирования антиинфекционной защиты у детей. Представлены данные о неспецифических местных факторах защиты, в частности лизоциме ротоглоточного секрета, имеющем бактерицидное, противовирусное, антимикотическое, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Обосновано использование комбинированного препарата «Лисобакт[®]», который содержит самую большую (среди известных лизоцимсодержащих средств) терапевтически значимую дозу лизоцима, а также пиридоксина гидрохлорид, для топической заместительной иммуномодулирующей и репаративной терапии рекуррентных респираторных инфекций и заболеваний ротовой полости у детей.

Ключевые слова: рекуррентные респираторные инфекции, заболевания полости рта, дети, лизоцим, «Лисобакт[®]», лечение.

Найчастішою патологією в амбулаторній практиці педіатра та сімейного лікаря сьогодні в усьому світі є гострі респіраторні інфекції (ГРІ). Поширеність ГРІ становить 18 тис. на 100 тис. дорослого населення, а серед дітей — у 3,6 рази вища (понад 67 тис. на 100 тис.) [2,4]. Основними збудниками ГРІ у дітей є віруси, серед яких переважають риновіруси (30–50%), на другому місці — віруси грипу та коронавіруси (5–15%), на третьому — віруси парагрипу, адено-, ентеро- та метапневмовіруси (5%) [21].

Найбільше на ГРІ хворіють діти раннього, дошкільного та молодшого шкільного віку — до 5–7 разів на рік. Схильність до повторних

(рекурентних) респіраторних інфекцій (РРІ) у дітей перших 5–6 років життя пов'язана з фізіологічними віковими процесами становлення імунної системи (ІС), особливо місцевого захисту слизових оболонок (СО) носової та ротової порожнин (РП), які є так званими «вхідними воротами» для алергенів, харчових і мікробних антигенів [21]. Контроль (імунний нагляд) за підтриманням антигенного гомеостазу організму та рівнем обміну СО носа і РП різноманітними мікроорганізмами здійснюється системою антиінфекційної резистентності (CAIP), яка представлена двома ланками — мікробіологічною (усі компоненти мікробіома) та імунною (місцеві неспецифічні



Рис.1. Компоненти системи антиінфекційної резистентності

та специфічні фактори захисту) [5] — лімфоїдні тканини, асоційовані зі СО (mucosa-associated lymphatic tissue — MALT) [10] (рис.1).

Морфо-фізіологічні та функціональні особливості СО. Для інфекційних агентів СО носа, РП та глотки є найбільшою за площею контактною біологічною поверхнею (близько 200–250 см²), до складу якої, крім епітеліоцитів, входять лейкоцити (гранулоцити), клітини Лангерганса, клітини Меркеля (містять гранули з нейромедіаторами (вазоактивний інтестинальний пептид, субстанція Р тощо). У lamina propria СОПР містяться макрофаги, опасисті, плазматичні і дендритні клітини, лімфоцити. Епітелій взаємодіє з цими клітинами через цитота хемокіни, а також постійно злущується і швидко регенерує, що реалізує його захисну функцію. Епітеліоцити разом з компонентами лімфо-глоткового кільця (язиковий, глотковий, піднебінні і трубні мигдалики) є морфологічним субстратом взаємодії епітеліоцитів, лімфоїдних і дендритних клітин. У корені язика є низка коротких слабо розгалужених крипт, у глибині яких відкриваються протоки слизових і дрібних слинних залоз. Кожна крипта оточена дифузною, організованою у вузлики, лімфоїдною тканиною з крупними гермінативними центрами і міжвузликовою дифузною лімфоїдною тканиною, пронизаною посткапілярними венулами з високим епітелієм, що забезпечує міграцію лимфоцитів. У криптах

міститься величезна кількість мікроорганізмів, злущених епітеліоцитів, лімфоцитів, макрофагів, гранулоцитів. У крипти та інші ділянки СО відкриваються вивідні протоки великих і малих слинних залоз. Саме в них секретується sIgA і sIgM, лізоцим, лактоферин, пероксидаза, альфа-амілаза, мальтаза, нуклеази; глюкозаміноглікани, калікреїн, гормональні речовини і фактори росту, низькомолекулярні протеїни, збагачені гістидином — гістатини (бактеріцидна і фунгіцидна активність проти *Streptococcus mutans* і *Candida albicans*), антимікробні пептиди дефензини і кателецидини тощо. Низка перелічених захисних факторів спільно з представниками мікробіома беруть участь у переключенні імунної відповіді (з Th2 на Th1), забезпеченні толерантності до харчових і мікробних антигенів, управлінні протизапальними механізмами, сприяють формуванню і подальшому підтриманню активності фізіологічного мінімального низькорівневого запалення СО та ефективного функціонування ІС і САІР [10,12].

Завдяки злагодженому функціонуванню обох ланок САІР здійснюється ефективний захист СО «вхідних воріт» від дії мікроорганізмів з оточуючого середовища. Однак у перші 5–6 років життя дитини, на тлі становлення мікробіому та ІС, існує високий ризик розвитку РРІ та уражень СОПР. Це пов'язано з особливостями функціонування лімфоїдних струк-

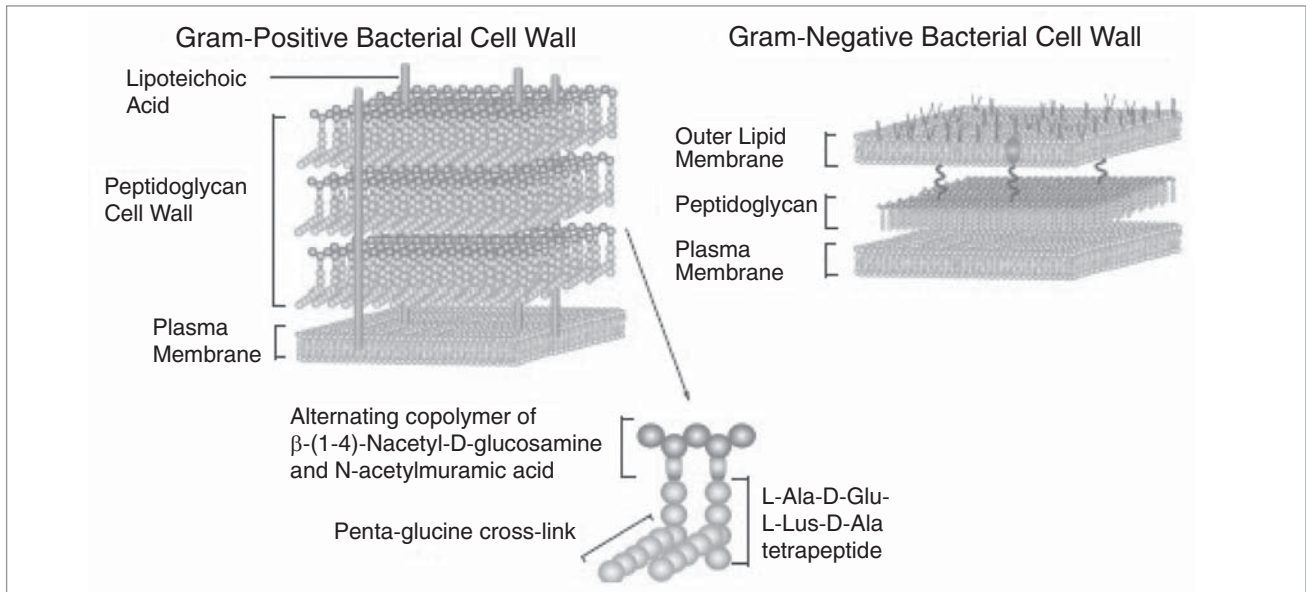


Рис.2. Будова клітинної стінки грам-позитивних і грамнегативних бактерій

тур, асоційованих із СО: низьким рівнем ІgА (sІgА), недостатньою активністю фагоцитозу, функції NK, хемотаксису нейтрофілів, синтезу ІFN і лізоциму у ротоглотковому секреті. Тому при рекурентних ураженнях РП, мигдаликів та глотки доцільно використовувати місцеві лікарські засоби, що впливають на MALT через нормалізацію в ротоглотковому секреті специфічних (sІgА) та неспецифічних факторів захи-

сту (альфа- і бета-дефензини, лактоферин, муцин, інгібітори протеолітичних ферментів, глікопротеїни, інтерферон, лізоцим). Серед останніх саме лізоцим наявний у найбільшій концентрації в слині і, відповідно, в ротоглотковому секреті у здорових осіб [16]. Лізоцим є важливим компонентом першої лінії захисту СО, оскільки бере участь у процесах розпізнавання характерних мікробних субстра-

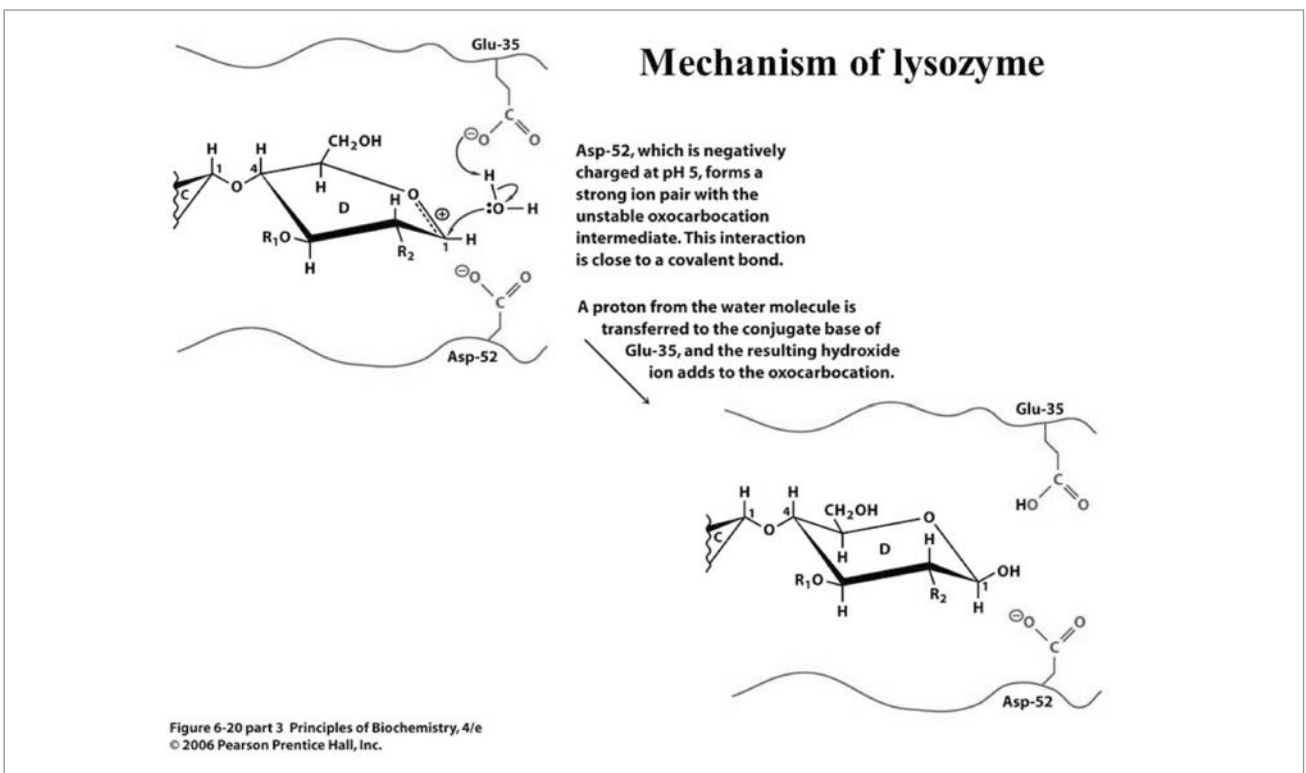


Рис.3. Механізм дії лізоциму [13]

тів (пептидоглікан та ліпотейхоєві кислоти грамполозитивних мікроорганізмів, бактеріальна ДНК, N-формілметіонін, двониткова РНК вірусів, глюкани клітинних стінок грибів тощо).

Доведено, що продукція лізоциму в організмі посилюється у відповідь на дію мікробних факторів, однак надалі, особливо при рекурентній патології, напруженість місцевого захисту змінюється його виснаженням, що потребує відповідної замісної терапії.

Лізоцим (мурамідаза, фермент класу гідролаз, N-acetylmuramide glycanhydrolase) відкритий у 1922 р. Александром Флемінгом [14]. Це термостабільний антибактеріальний ензим, що руйнує клітинні стінки бактерій за рахунок каталізу глікозидного зв'язку поліаміноцукрів бактеріальних пептидогліканів (зокрема муреїну) через гідроліз β -глікозидних зв'язків між залишками N-ацетилмурамової кислоти і N-ацетилглюкозаміну, які становлять 50% клітинної стінки грамполозитивних і 10% — грамнегативних бактерій (рис. 2).

Лізоцим каталізує гідроліз (1,4- β)-глікозидного зв'язку між N-ацетилмурамовою кислотою та N-ацетил-D-глюкозаміном (рис.3). Пептидоглікан при цьому зв'язується з активним центром ферменту між двома його структурними доменами. Молекула субстрату в активному центрі набуває конформації, близької до конформації перехідного стану. Відповідно до механізму Філіпса лізоцим зв'язується з гексасахаридом, переводить 4-й залишок в ланцюгу в конформацію твіст-крісла, і в такому напруженому стані глікозидний зв'язок легко ламається. При цьому критично важливими для функціонування ферменту є залишки глутамінової (Glu35) та аспарагінової кислот (Asp52), оскільки Glu35 є донором протона при розриві глікозидного зв'язку субстрату (руйнує зв'язок), а Asp52 відіграє роль нуклеофілу при утворенні проміжного глікозилферменту. Згодом глікозил-фермент реагує з молекулою води і повертається у вихідний стан з утворенням продуктів гідролізу [22].

Окрім бактеріцидної дії, лізоцим також має вплив на широке коло вірусів, включаючи герпеси [21]. Відомо, що під дією лізоциму активуються фактори імунітету, які перешкоджають розмноженню вірусів.

На сьогодні не викликає сумніву й антимікотична активність лізоциму [16]. Лізоцим у великих кількостях міститься в цитоплазматичних гранулах у макрофагах і поліморфноядерних лейкоцитах, у шкірі, селезінці, печінці, кістковому мозку, підшлунковій залозі, СО трав-

ного шляху (ТШ), а також у носоглотковому і травних секретах, слині, сироватці крові, слизовій рідині та грудному молоці [16]. Зазначимо, що концентрація лізоциму в грудному материнському молозиві і молоці на порядок вища, ніж у коров'ячому, та продовжує зростати через півроку після початку годування дитини [20]. Це має великий біологічний сенс, адже лише до шести місяців дитина має достатній запас материнських факторів захисту, а її власна продукція ще є недосконалою і швидко виснажується [14,21].

Лізоцим є універсальним неспецифічним фактором захисту, який знаходиться у тісній взаємодії з іншими гуморальними компонентами вродженого імунітету (β -лізін, пропердин, комплемент). З'ясовано, що при зниженні останніх зменшується і вміст лізоциму в сироватці крові. А сорбція його із сироватки крові призводила до зниження на 49% її бактерицидної активності. Таким чином, було доведено, що лізоцим активує інші компоненти гуморальної регуляції [3]. Місцевий імуномодулюючий ефект лізоциму реалізується завдяки стимуляції синтезу sIgA та потенціюванню активності комплексу sIgA з C3-фракцією комплементу. Лізоцим також зменшує проникнення чужорідних антигенів в організм завдяки стимуляції фагоцитозу, що призводить до підвищення функцій макрофагів і Т-лімфоцитів, які чинять імуномодулюючу дію.

Дослідженнями [1] доведено, що лізоцим пригнічує вільнорадикальне окислення, а також бере участь в антигістамінних і антитоксичних процесах, забезпечуючи, таким чином, мембраностабілізуючий ефект.

Протизапальні властивості лізоциму реалізуються завдяки зниженню активації калікреїн-кінінової системи та корекції активності основного інгібітора еластази — альфа-1-протеїнази (білка гострої фази запалення) [1,2].

Зменшення вмісту ендogenous лізоциму спостерігається під впливом забруднення атмосфери, стресів, інфікування, харчових і медикаментозних ксенобіотиків, алергічних та рекурентних інфекційно-асоційованих захворюваннях [8].

Доведено, що дефіцит лізоциму у ТШ призводить до зниження антиадгезивних і біфідогенних властивостей травних секретів та порушення процесів травлення, з активацією умовно-патогенної мікрофлори і проникненням її через фізіологічні бар'єри із розвитком ендogenous інфекції у дітей. Низький рівень лізоциму у ТШ є однією з причин хронізації алергічних та гастроентерологічних захворювань у дітей [1,8].

Лізоцим добре проникає в різні тканини і повільно виводиться. Так, при введенні засобу внутрішньом'язово його максимальна концентрація спостерігається в крові, при інгаляційному — в легенях. При пероральному прийомі лізоцим визначається в сироватці крові і СО. На сьогодні є дані, що підтвердили можливість його використання в комбінації з антибактеріальними засобами для посилення їх протимікробної дії [21].

У медичній практиці використовують лізоцим білка курячого яйця, в якому найбільший вміст цього ферменту. Ідентичність фізико-хімічних властивостей та антигенних структур ендогенного (людини) та екзогенного (білка курячого яйця) лізоциму дає можливість використання останнього в якості терапевтичного засобу з мінімізацією сторонніх ефектів.

Ефект екзогенного лізоциму залежить не тільки від його дози, але й від функціонального стану організму, його клітинних і гуморальних систем. Стимуляція лізоцимом неспецифічної резистентності організму дитини [13,18] найбільш доцільна у дітей груп ризику щодо рекурентної патології дихальної системи та РП, тому у цієї категорії пацієнтів потрібно використовувати лізоцимвмісні препарати, зокрема «Лісобакт[®]», який містить лізоциму гідрохлорид у комбінації з водорозчинним вітаміном В6. Піридоксин гідрохлорид бере участь в обміні амінокислот системи глутатіону, який визначає окисно-відновний потенціал внутрішньоклітинного середовища організму, забезпечує його антиоксидантний захист, зменшує пошкодження клітин, сприяє їх регенерації, контролює запальні реакції, що формуються при інфекційно-асоційованих процесах, при яких потреба в піридоксині особливо підвищується, а недостатність вітаміну В6 проявляється низкою симптомів, у тому числі й ураженням СО [9,11,19].

При вивченні динаміки стану мікрофлори ротоглотки на тлі терапії Лісобактом[®] відмічене зниження активності факультативних і залишкових мікроорганізмів, нормалізацію балансу їх аеробно-анаеробних популяцій, відновлення процесів протеолізу та муциноутворення, а також нормалізацію рівня секреторного ІgА у слині, що підтверджує доцільність використання препарату не тільки для лікування [17], але й для профілактики РРІ та уражень СОПР у дітей в осінньо-зимовий період [6,7].

Чим обумовлюється вибір препарату?

По-перше, найбільшою (серед інших лізоцимвмісних препаратів) терапевтично значущою дозою лізоциму (20 мг).

По-друге, його ефективністю щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також грибів і вірусів, та здатністю підвищувати сприйнятливості бактерій до дії антибіотиків.

По-третє, піридоксину гідрохлорид, що входить до складу препарату, прискорює репаративну та чинить захисну дію на СОПР (попереджує розвиток афтозного і кандидозного стоматиту та ефективний у їх лікуванні).

По-четверте, піридоксину гідрохлорид каталізує процеси переамінування і декарбоксилювання амінокислот, що сприяє нормалізації рН СОПР і посиленню активності лізоциму.

По-п'яте, фізіологічні терапевтично значущі дози компонентів Лісобакту[®] обумовлюють його використання у якості топічного імунозамісного та регенераторного засобу, прискорюючи терміни одужання та покращуючи якість життя пацієнтів.

По-шосте, використання технології мікрогранулювання та найменший діаметр льодяника Лісобакту[®], порівняно з іншими засобами цього напрямку, забезпечують хороший комплаєнс.

Лісобакт[®] (льодяники пресовані) широко використовується в практиці отоларингологів, стоматологів, педіатрів та сімейних лікарів для ефективного лікування гострих респіраторних захворювань (фарингіти, тонзиліти, тонзилофарингіти) та уражень СОПР (стоматити, гінгівіти, парадонтити). Після розсмоктування таблетки максимальна концентрація лізоциму в сироватці крові досягається через 1–1,5 години та розподіляється в різних органах і тканинах з максимальною концентрацією в СО.

Отже, використання препарату «Лісобакт[®]» у дітей як топічного імунозамісного та репаративного засобу дає змогу підвищити локальний неспецифічний імунний захист та резистентність СО ротоглотки, прискорити репарацію її епітелію, запобігти приєднанню вторинної інфекції, зменшити строки лікування. Препарат нетоксичний, фізіологічний, простий у використанні, що обґрунтовує доцільність його включення до класичних схем лікування дітей з РРІ та ураженнями СОПР, як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Лизоцим: теория и практика / А.А. Баранов, В.Г. Дорофейчук. — Москва-Н. Новгород, 1999. — 36 с.
2. Баранов А.А. Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика. Научно-практическая программа / А.А. Баранов, А.В. Горелов, Б.С. Каганов. — Москва, 2004. — 84 с.
3. Заплатников А.Л. Клинико-иммунологическое обоснование иммуноотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей: дис. ... д-ра мед. наук / А.Л. Заплатников. — Москва, 2003. — 46 с.
4. Кривопустов С.П. Острый тонзиллофарингит у детей: вопросы дифференциальной диагностики и лечения / С.П. Кривопустов // Здоровье ребенка. — 2010. — №1(22). — С.35—37.
5. Маянский А.Н. Микробиология для врачей / А.Н. Маянский. — Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2009. — 394 с.
6. Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей / Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д. [и др.] // Инфекционные болезни. — 2009. — №7(1). — С.69—72.
7. Рильська О.Г. Ефективність використання лісобакту в лікуванні пацієнтів з запальними захворюваннями глотки: методичні рекомендації / О.Г. Рильська. — Київ, 2003. — 19 с.
8. Щербина А.Ю. Иммунология детского возраста / А.Ю. Щербина, Е.Д. Пашанов. — Москва, 2006. — Т.8. — 432 с.
9. Benjamin B. Anaesthesia by laryngoscopy / B. Benjamin // Ann. Otol. — 1997. — Vol.93, №4. — P.338—342.
10. Gray's Anatomy — The Anatomical Basis of Clinical Practice 41st edition. 26 September 2015. Retrieved 18 November 2015.
11. <http://lysozyme.co.uk/lysozyme—structure.php>
12. http://medread.ru/mikroflora_polosti_rta/19
13. <http://www.bl.uk/onlinegallery/features/beautifulminds/lysozymelge.html>
14. <http://www.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/people/alexanderfleming.asp>
15. http://www.softchalk.com/lessonchallenge09/lesson/ImmuneSystems/BloodLymphaticandImmuneSystems_print.html
16. <https://www.invitria.com/cell-culture-products-types/lysozyme>
17. Isaacson G. Tonsillectomy Care for the Pediatrician / G. Isaacson // PEDIATRICS. — 2012. — Vol.130, №2.
18. Ktishnareva M.V., Shcherbakova E.C. // Our Child: 13-th Congress of Estonas Pediatricians. — Tallinn, 1990. — P.59—60.
19. Merrill A.H. Vitamin B6 metabolism by human liver / A.H. Merrill, J.M. Henderson // Ann NY Acad. Sci. — 1990. — Vol.585. — P.110—117.
20. Molteni M. «Spilled Milk». Case Studies: News Features. Undark: Truth, Beauty, Science. Retrieved 2017—01—12.
21. Nelson Textbook of Pediatrics — 19th Edition.
22. Sanghamitra N.J. Expanding coordination chemistry from protein to protein assembly / N.J. Sanghamitra, T. Ueno // Chemical Communications. — 2013. — Vol.49 (39). — P.4114—26.

Сведения об авторах:

Бекетова Галина Владимировна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских и подростковых заболеваний НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 12.

Солдатова Оксана Владимировна — к.мед.н., доц. каф. детских и подростковых болезней НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 12.

Статья поступила в редакцию 03.03.2017 г.

НОВОСТИ

Найден триггер аутоиммунных заболеваний — волчанки, болезни Крона и рассеянного склероза

Исследователи научной организации National Jewish Health определили триггер трех самых опасных аутоиммунных заболеваний — волчанки, болезни Крона и рассеянного склероза. Результаты ученых помогают понять, почему женщины болеют аутоиммунными заболеваниями чаще, чем мужчины.

Age-associated B Cells или В-клетки, появляющиеся с возрастом (ABCs-клетки), имеют транскрипционный фактор T-bet. Исследователи полагают, что фактор T-bet появляется внутри клеток, когда на поверхностях В-клеток стимулируется комбинация определенных

рецепторов — TLR7, гамма-интерферона и В-клеточных рецепторов. Транскрипционные факторы связываются с ДНК внутри клеток и вызывают экспрессию одного или нескольких генов. Что и приводит к заболеванию.

Если удалить из клетки этот фактор, даже при склонности к аутоиммунному заболеванию человек будет здоров. Процесс уже был изучен на подопытных грызунах, и специалисты полагают, что аналогичным образом это происходит и у людей. Фактически, ABCs-клетки не просто способствуют возникновению аутоиммунных заболеваний, но буквально запускают этот процесс.

Источник: med-expert.com.ua



- 🔴 Усуває причину болю в горлі
- 🔴 Збільшує неспецифічну опірність організму
- 🔴 Дорослим та малюкам від 3 років

«Лісобакт®, льодяники пресовані №30, Р.п. UA/2790/01/01» Виробник: Босналек д.д./Bosnalijek d.d.
Інформація виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою або телефоном: 04050 м.Київ, вул. М. Пимоненка, 13, а/с 14 тел/факс +38 (044) 594 70 00; +38 (044) 569 57 03. office@bosnalijek.com.ua

УДК 616.2:616.988-053.2-08:612.014.463

І.О. Мітюряєва, А.В. Гнилокурєнко, С.М. Демчук, М.Є. Краснякова

Ефективність та безпека застосування Солі доктора Шюсслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) у лікуванні гострих респіраторних захворювань у дітей*

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):56-62; doi 10.15574/SP.2017.81.84

Мета: оцінка ефективності та безпеки застосування Солі доктора Шюсслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) в монотерапевтичному лікуванні дітей з різними проявами гострої респіраторної інфекції (ГРІ).

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилось 233 дитини віком від 1 до 18 років з проявами ГРІ верхніх дихальних шляхів (J00-J06) легкого та середнього ступеня важкості. Усі діти були розподілені на дві групи: до першої (основної) групи увійшло 178 (76,4%) пацієнтів, до другої (контрольної) — 55 (23,6%).

Результати. При застосуванні Солі доктора Шюсслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) у монотерапії на 2–4 дні скорочувалась тривалість основних локальних проявів захворювання (закладеність носа, риніт, біль у горлі, кашель).

Висновки. Застосування Солі доктора Шюсслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) у монотерапії демонструє хорошу клініко-лабораторну ефективність, абсолютну безпеку та може бути рекомендованим для широкого використання в амбулаторній практиці.

Ключові слова: гостра респіраторна інфекція, діти, лікування, Сіль доктора Шюсслера №3 Феррум фосфорикум (DNU).

Efficiency and safety of the use of Schussler Salt No. 3 in the treatment of acute respiratory infections in children

I.O. Mitiuriaeva, A.V. Gnioskurenko, S.M. Demchuk, M.E. Krasniakova

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Purpose: to evaluate the effectiveness and safety of the use of Schussler Salt №3 as monotherapy in children with various signs of acute respiratory infection (ARI).

Patients and methods. 233 children aged 1 to 18 years with ARI signs of upper respiratory tract (J00-J06) of mild and moderate severity were under supervision. The first (main) group included 178 (76.4%) patients, the second (control group) — 55 (23.6%).

Results. While using the Schussler Salt №3 as monotherapy, the duration of the main local signs of the disease (nasal congestion, rhinitis, sore throat, cough) was reduced for 2–4 days.

Conclusions. Dr. Schussler salt No. 3 in monotherapy demonstrates good clinical and laboratory efficacy, absolute safety and can be recommended for a wide range of applications in ambulatory practice.

Key words: acute respiratory infection, children, therapy, Schussler Salt №3.

Эффективность и безопасность применения Соли доктора Шюсслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) в лечении острых респираторных заболеваний у детей

И.А. Митюряева, А.В. Гнилокурєнко, С.М. Демчук, М.Є. Краснякова

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

Цель: оценка эффективности и безопасности применения Соли доктора Шюсслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) в монотерапевтическом лечении детей с различными проявлениями острой респираторной инфекции (ОРИ).

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 233 ребенка в возрасте от 1 до 18 лет с проявлениями ОРИ верхних дыхательных путей (J00-J06) легкой и средней степени тяжести. Все дети были распределены на две группы: в первую (основную) группу вошли 178 (76,4%) пациентов, во вторую (контрольную) — 55 (23,6%).

Результаты. На фоне применения Соли доктора Шюсслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) в качестве монотерапии на 2–4 дня сокращалась длительность основных локальных проявлений заболевания (заложенность носа, ринит, боль в горле, кашель).

Выводы. Применение Соли доктора Шюсслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) в монотерапии демонстрирует хорошую клинико-лабораторную эффективность, абсолютную безопасность и может быть рекомендовано для широкого применения в амбулаторной практике.

Ключевые слова: острая респираторная инфекция, дети, лечение, Соль доктора Шюсслера №3 Феррум фосфорикум (DNU).

Вступ

Лікування хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) залишається найактуальнішим питанням сучасної педіатрії. Арсенал протівірусних препаратів для використання дітям значно обмежений внаслідок їх токсичності, зростаючої резистентності вірусів, вузького спектра етіотропного впливу. Щороку зменшується кількість зареєстрованих фармкомпаніями України протівірусних засобів, які можна застосовувати в ранньому віці та, особливо, у новонароджених [1].

Європейські рекомендації останніх років, які широко впроваджуються в практику української педіатрії, значно обмежують використання імуномодулюючих засобів, а саме індукторів інтерферону, без попередніх спеціальних лабораторних досліджень імунного статусу дитини та конкретних призначень вузьких спеціалістів — імунологів [3]. Відомо, що такі рішення пов'язані з поширеністю та катастрофічним зростанням аутоімунних захворювань (цукрового діабету I типу, колагенозів тощо). Тому все більшого значення надається засобам

* Публікується с исправлениями и дополнениями

протизапальної терапії. Відомо, що спочатку при ГРВІ запалення охоплює клітини поверхневих шарів слизової оболонки респіраторного тракту з розвитком місцевих запальних реакцій, а далі, за відсутності адекватної терапії, запальний процес призводить до глибоких пошкоджень дихальних шляхів, що в свою чергу формує умови для активізації аутофлори респіраторного тракту.

Активне зростання та розмноження бактерій на тлі ГРВІ може спричинити значні ускладнення, такі як тонзиліти, отити, етмоїдити, обструктивні бронхіти тощо [6].

Гостра респіраторна інфекція легкого ступеня, без можливих ускладнень, потребує приупинення процесу запалення на ранньому етапі розвитку захворювання. Для цього необхідне своєчасне застосування патогенетичної проти-запальної терапії. Лікування дітей, особливо перших місяців та років життя, становить значні труднощі, передусім через обмежений перелік препаратів, які дозволені до використання в цьому віці, а також ризик різноманітних побічних дій, найчастіше алергічних реакцій, які сприяють розвитку ускладнень. Тому стає актуальним широке впровадження в практичну педіатрію гомеопатичних лікарських засобів, які мають світову популярність та визнання. До таких препаратів належать гомеопатичні мінеральні солі доктора Шюслера (DNU), які мають більше ніж 100-річну історію успішного застосування у Європі [4]. Мінеральні солі доктора Шюслера — це природні мінерали, виготовлені гомеопатичним способом. Завдяки гомеопатичному способу виробництва мінерали знаходяться в активній іонізованій формі, що дозволяє їм проникати в клітини з порушеними функціями без витрат енергії з боку клітини. Мінерали Шюслера нормалізують порушений мінеральний баланс, відновлюють обмінні біохімічні процеси на клітинному рівні і, як наслідок, відновлюють функції клітин. Мінеральні солі доктора Шюслера прискорюють початок дії традиційних препаратів, підвищують їх терапевтичну ефективність та безпеку в комплексному лікуванні захворювань. Солі доктора Шюслера відмінно поєднуються з будь-якими лікарськими засобами, дозволені для прийому дітям, починаючи від народження, та вагітним жінкам.

Так, Сіль доктора Шюслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) (фосфат заліза) використовується для лікування дітей завдяки її особливим протизапальним властивостям. Сіль

доктора Шюслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) традиційно застосовується при першій стадії запалення — альтерації (пошкодження тканин, при якому виникають різноманітні зміни клітинних і позаклітинних компонентів у місці дії пошкоджуючого фактора), що характеризується такими симптомами, як підвищення температури тіла, головний, суглобовий та м'язовий біль, загальна слабкість, ломота у всьому тілі. Сіль доктора Шюслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) сприяє засвоєнню клітинами кисню, покращує кровопостачання тканин, підвищує внутрішньоклітинну концентрацію заліза, стимулює метаболічні процеси, підвищує активність імунних клітин (макрофагів і гранулоцитів), чинить детоксикаційну дію, прискорює регенерацію, впливає на терморегуляцію тіла. Завдяки цим властивостям, Сіль доктора Шюслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) рекомендується застосовувати в якості підтримуючого лікування на початковій стадії усіх видів запалень, у тому числі при перших симптомах застуди (лихоманка, ломота в тілі, біль у суглобах і м'язах, першіння в горлі, підвищення температури тіла тощо).

Метою дослідження стала оцінка ефективності та безпеки застосування Солі доктора Шюслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) у монотерапевтичному лікуванні дітей з різними проявами ГРІ.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням знаходилось 233 дитини віком від 1 до 18 років, що мешкають в м. Києві, Запоріжжі та Харкові, з проявами гострої респіраторної інфекції верхніх дихальних шляхів (J00–J06) легкого та середнього ступеня. Усі діти були розподілені на дві групи: до першої (основної) групи увійшло 178 (76,4%) пацієнтів, а до другої (контролю — ГК) — 55 (23,6%) дітей (рис.1).

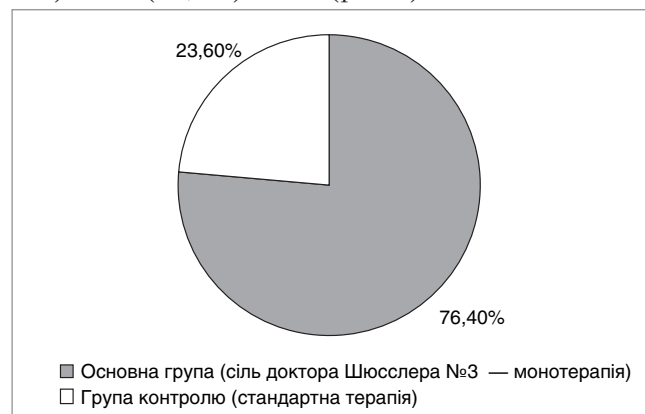


Рис. 1. Розподіл дітей за групами

Таблиця

Віково-статевий розподіл хворих

Показник	Вік, років	Кількість дітей ОГ, абс.	Частка дітей ОГ, %	Кількість дітей ГК, абс.	Частка дітей ГК, %
I вікова група	1–5	74	41,5	4	7,3
II вікова група	6–11	85	47,8	26	47,2
III вікова група	12–18	19	10,7	25	45,5
Дівчатка	1–18	91	51,1	30	54,5
Хлопчики	1–18	87	48,9	25	45,5

Усі діти основної групи (ОГ) (76,4% всіх дітей) отримували Сіль доктора Шюслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) у вигляді монотерапії за однаковою схемою – в таблетках перорально, які містять оригінального Ферум фосфорикум D₁₂ 250 мг. Залежно від віку пацієнти протягом 7 днів отримували: у віці 1–5 років – 1 таблетку 3 рази на добу; діти у віці 6–11 років – 1 таблетку 4 рази на добу; діти у віці 12–18 років – 1 таблетку 6 разів на добу за 30 хв. до або після їжі, даючи їй повільно розчинитися в ротовій порожнині.

Діти групи контролю (ГК) отримували стандартну терапію, а саме: протівірусні препарати, імуномодулятори, деконгестанти та муколітики у вікових дозах.

В ОГ було 53 (29,8%) дитини з гострим назофарингітом (J00), 1 (0,6%) дитина з гострим синуситом (J01), 21 (11,8%) дитина з гострим фарингітом (J02), 7 (3,9%) дітей з гострим тонзилітом (J03), 1 (0,6%) дитина з гострим ларингітом (J04) та 95 (53,3%) дітей з гострою інфекцією верхніх дихальних шляхів множинної та неуточної локалізації (J06) (рис. 2).

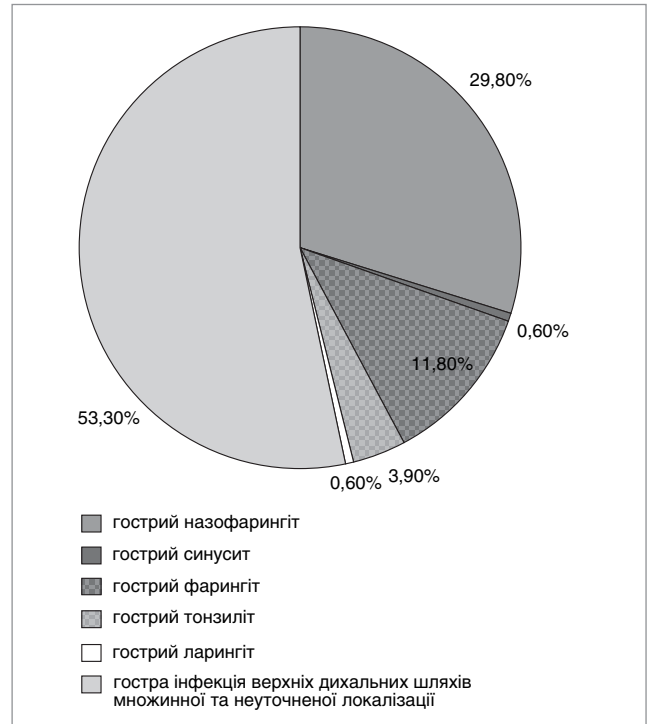


Рис.2. Структура захворюваності дітей, що отримували монотерапію солями доктора Шюслера №3

цією верхніх дихальних шляхів множинної та неуточної локалізації (J06) (рис. 2).

Отже, найбільше дітей ОГ було з проявами ГРІ верхніх дихальних шляхів множинної та неуточної локалізації (53,3%).

Середній вік хворих, включених у дослідження, становив 7,6 року, що належить до другої вікової групи. У дослідженні взяли участь 112 (48,1%) хлопчиків та 121 (51,9%) дівчинка, з них до ОГ увійшло 87 (48,9%) хлопчиків та 91 (51,1%) дівчинка, а до ГК – 30 (54,5%) дівчаток та 25 (45,5%) хлопчиків (табл.).

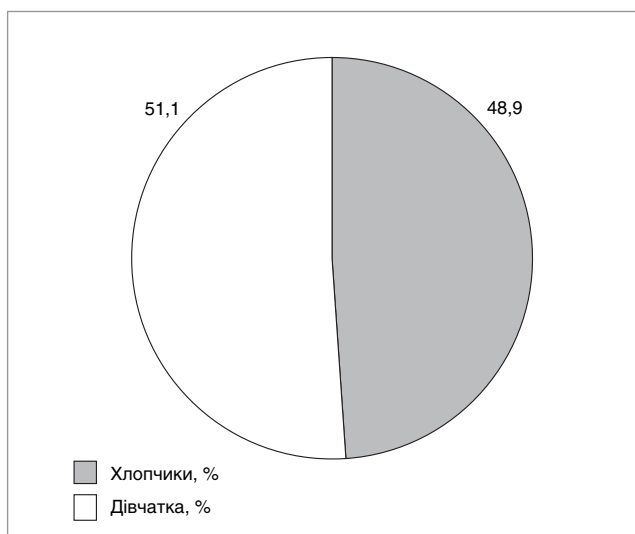


Рис.3. Розподіл хворих основної групи за статевою приналежністю, %

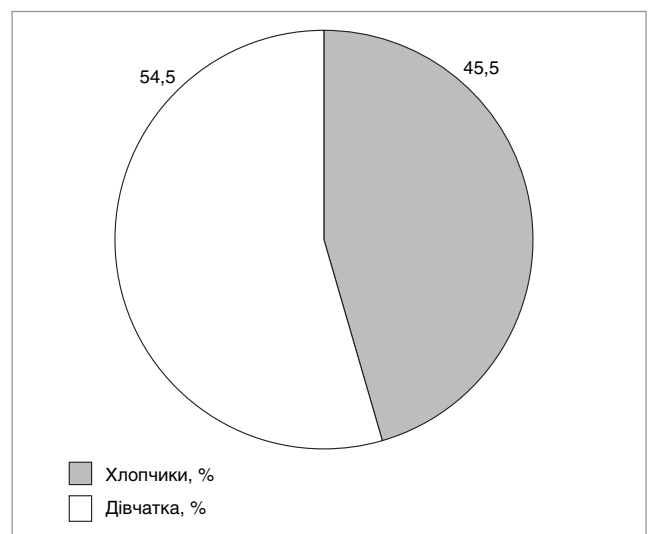


Рис.4. Розподіл хворих групи контролю за статевою приналежністю, %

Таким чином, переважна кількість хворих належала до другої вікової групи та відмічалось незначне переважання дівчаток (51,1%) над хлопчиками (48,9%). Середній вік дітей ОГ був дещо нижчим, ніж дітей ГК. У дітей ОГ, так само, як і в дітей ГК, відмічалась незначна перевага дівчаток над хлопчиками (рис. 3, 4).

У ході дослідження було клінічно оцінено показники загального інтоксикаційного синдрому організму, такі як підвищення температури тіла, зниження апетиту, ознаки слабкості та загального нездужання, а також локальні прояви ураження органів респіраторного тракту: закладеність носа, наявність слизових виділень, болю в горлі та кашлю. Аналіз усіх показників проводився до початку лікування, на 3–5 день та на 5–7 день спостереження.

Результати дослідження та їх обговорення

На момент початку лікування майже у всіх дітей відмічалось ті чи інші прояви як локальних, так і загальних симптомів ГРІ верхніх дихальних шляхів. У всіх хворих реєструвались підвищення температури та ознаки загального інтоксикаційного синдрому у вигляді зниження апетиту, слабкості та загального нездужання.

До початку лікування у 232 (99,6%) дітей відмічалось підвищення температури тіла, у тому числі у 177 (99,4%) дітей ОГ (що приймали Сіль доктора Шюслера №3 Феррум фосфорікум (DNU) як монотерапію) та у всіх 55 (100%) дітей ГК (яким була призначена стандартна терапія). У 1 (0,6%) дитини ОГ підвищеної температури до лікування не відмічалось. У понад половини хворих ОГ — 99 (55,6%) — температура тіла перевищувала 38,5°C. У ГК така температура спостерігалася лише у 10 (18,2%) дітей. Це свідчить про важкий перебіг запального процесу у хворих ОГ.



Рис.5. Структура інтоксикаційного синдрому у дітей різних груп лікування до початку терапії, %

Абсолютно у всіх дітей (233 дитини — 100%) спостерігалися ознаки інтоксикаційного синдрому у вигляді зниження апетиту, слабкості та загального нездужання (рис. 5).

Отже, у всіх дітей до початку лікування відмічалось ознаки загального інтоксикаційного синдрому у вигляді підвищення температури, зниження апетиту, слабкості та загального нездужання, що свідчить про наявність виразного запального синдрому та ймовірну більш повільну регресію всіх симптомів захворювання.

Локальні прояви ураження органів респіраторного тракту до початку лікування виявлено майже у всіх дітей. Так, закладеність носа та слизові виділення спостерігались у 222 (95,3%) дітей, з них у 167 (93,8%) ОГ (пацієнтів, які приймали Сіль доктора Шюслера №3 Феррум фосфорікум (DNU) як монотерапію) та у всіх дітей (100%) ГК (пацієнтів, яким була призначена стандартна терапія).

На біль у горлі скаржились 222 (95,3%) пацієнта, з яких 168 (94,4%) дітей основної групи (пацієнтів, які приймали Сіль доктора Шюслера №3 Феррум фосфорікум (DNU) як монотерапію) та 54 (98,2%) дітей групи контролю (пацієнтів, яким була призначена стандартна терапія) (рис. 6). Кашель різної глибини та продуктивності відмічався у 216 (92,7%) пацієнтів, з яких у 170 (95,5%) дітей основної групи та у 46 (83,6%) дітей групи контролю (рис. 6).

Отже, найчастіше локальні прояви ураження органів респіраторного тракту, такі як закладеність носа, наявність слизових виділень та біль у горлі, визначали у дітей обох груп, тоді як кашель найчастіше відмічався у дітей ОГ (пацієнтів, які приймали Сіль доктора Шюслера №3 Феррум фосфорікум (DNU) як монотерапію).

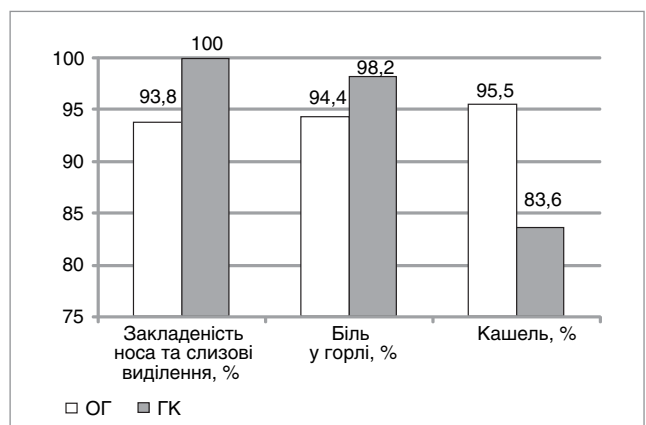


Рис.6. Структура локальних проявів ураження органів респіраторного тракту у хворих різних груп лікування на момент початку терапії

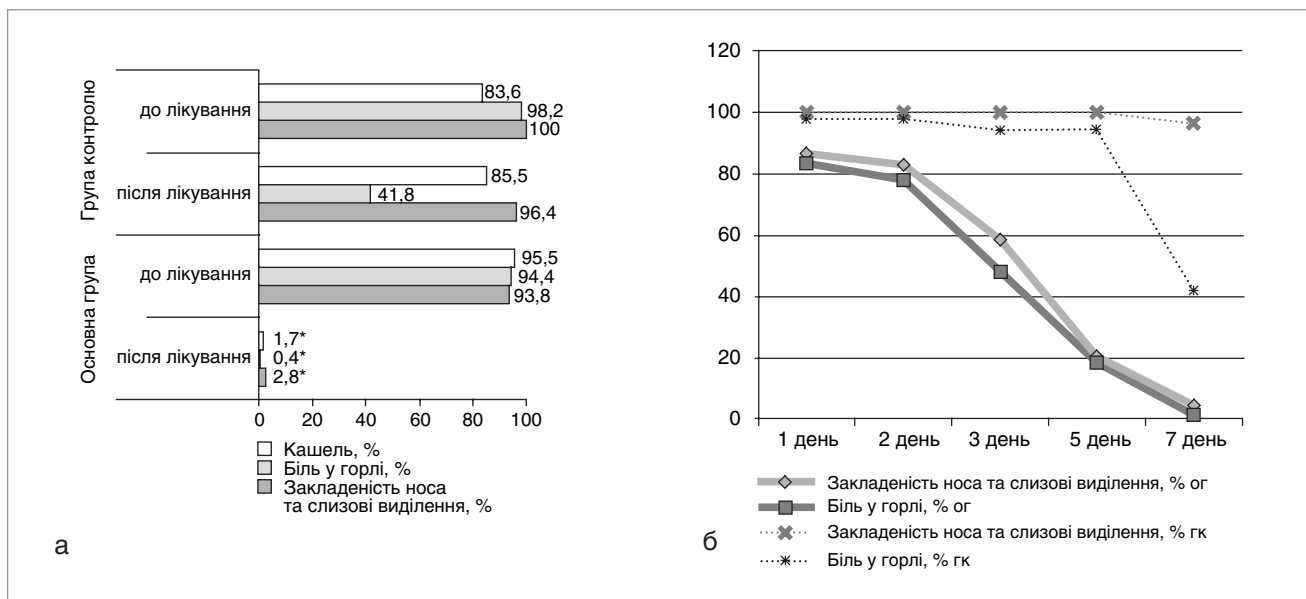


Рис.7. Динаміка локальних проявів ураження органів респіраторного тракту у дітей з гострою респіраторною інфекцією верхніх дихальних шляхів

На третій день лікування відбувався частковий регрес як локальних, так і загальних симптомів ГРІ верхніх дихальних шляхів. Так, у 106 (59,6%) дітей ОГ відмічалось підвищення температури тіла та у дещо більше половини дітей збереглись ознаки загального інтоксикаційного синдрому у вигляді зниження апетиту, слабкості та загального нездужання. У ГК підвищення температури тіла зберігалось у 49 (89,1%) дітей та майже у всіх (54 (98,2%) дітей) були ознаки загального інтоксикаційного синдрому у вигляді зниження апетиту, слабкості та загального нездужання дещо меншої інтенсивності, ніж до початку лікування.

Локальні прояви ураження органів респіраторного тракту, такі як закладеність носа та слизові виділення, на третій день лікування також виявлялись дещо більше, ніж у половини дітей ОГ (104 (58,8%) дитини) та у всіх дітей (100%) ГК. Біль у горлі відмічався менше ніж у половини дітей ОГ – у 85 (47,9%) хворих та майже у всіх пацієнтів ГК – у 52 (94,5%) дітей. Тоді як кашель на третій день лікування зберігався у 118 (66,3%) дітей ОГ та майже у всіх дітей ГК – 50 (90,9%).

Таким чином, майже у половини дітей ОГ вже на третій день лікування відбувся регрес всіх симптомів ГРІ верхніх дихальних шляхів, на відміну від дітей ГК, у яких спостерігалось лише незначне покращення порівняно зі станом до початку лікування.

На завершальному етапі лікування у всіх дітей спостерігалась позитивна динаміка основних ознак інтоксикаційного синдрому.

Так, на 7-й день лікування у дітей ОГ відбувся повний регрес гіпертермічного синдрому, на відміну від ГК, у якій спостерігалось 13 (23,6%) випадків підвищення температури тіла. У хворих ОГ зазначено майже повне зникнення проявів інтоксикаційного синдрому (зниження апетиту, слабкість та загальне нездужання). Натомість у ГК на 7-й день лікування налічувалось 40 (72,7%) дітей з ознаками загального інтоксикаційного синдрому. Таким чином, регрес загальних симптомів ГРІ верхніх дихальних шляхів у дітей ГК відбувався значно повільніше, ніж у дітей ОГ.

Отже, повний регрес гіпертермічного та інтоксикаційного синдрому у всіх дітей ОГ на 7-й день лікування свідчить про ефективний протизапальний вплив Солі доктора Шюсслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) на патогенетичний розвиток ГРЗ.

Слід зазначити, що локальні прояви ураження органів респіраторного тракту, такі як закладеність носа та слизові виділення, на завершальному етапі лікування відмічались у більшості дітей ГК (53 (96,4%)), регресуючи дещо повільніше, ніж ознаки загального інтоксикаційного синдрому, у даної групи дітей, тоді як в ОГ спостерігалось достовірне зниження до 2,8%. Біль у горлі на 7-й день лікування відмічався майже у половини дітей ГК (23 (41,8%)) та лише в однієї дитини (0,4%) ОГ. Залишкові явища кашлю виявлялись у 47 (85,5%) дітей ГК та лише у 3 (1,7%) дітей ОГ (рис. 7).

На рис. 8 показано відмінності кривих регресу локальних проявів ГРІ залежно від схеми

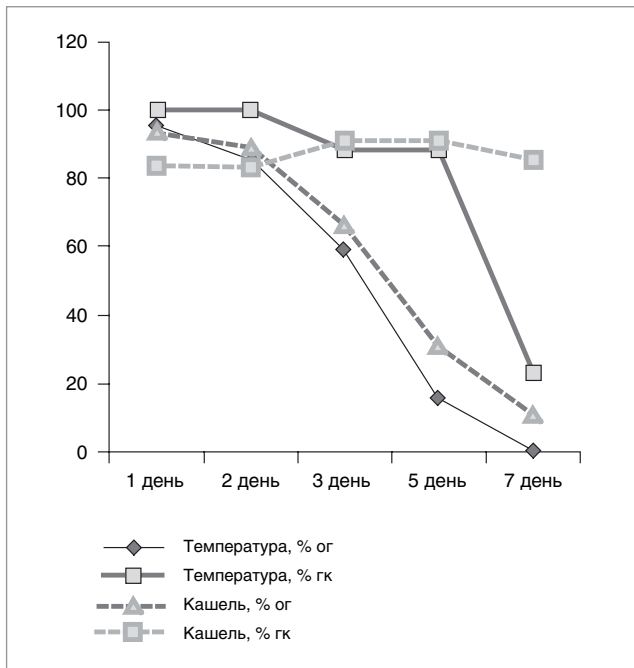
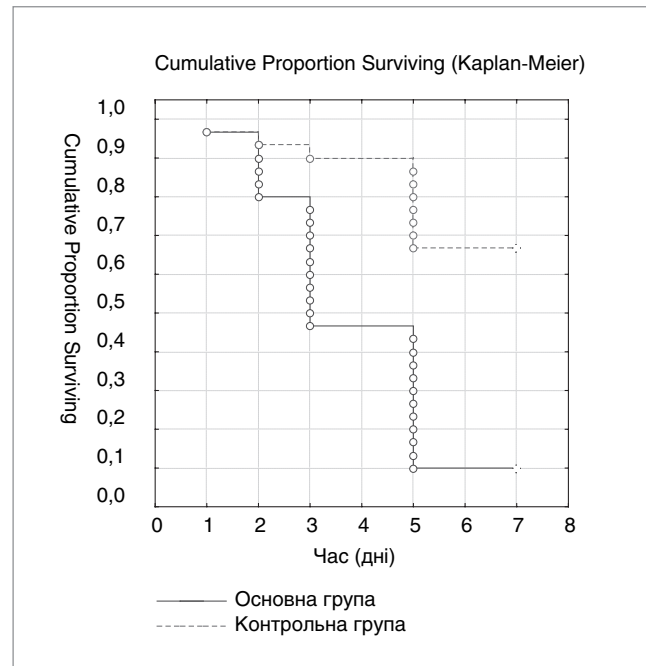


Рис.8. Порівняльна динаміка інтоксикаційного синдрому (температура) та локальних проявів ураження органів респіраторного тракту (кашель) у дітей з ГРІ



$I = 6,385014$ $U = -11,7767$
 Test statistic = $-4,66062$ $p = 0,000001$

Рис.9. Динаміка інтоксикаційного синдрому за методом Каплана—Майєра у хворих за групами лікування

лікування. Так, щоденна позитивна динаміка клінічних ознак у хворих, які отримували Сіль доктора Шюслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) у якості монотерапії, радикально відрізняється від пологих кривих, які характеризують аналогічні симптоми в ГК, що підкреслює ефективність топічного протизапального впливу Солі доктора Шюслера №3 Феррум фосфорикум (DNU).

Цікавим є аналіз кривих динаміки регресії загального інтоксикаційного синдрому. Як видно з рис. 8, у дітей ОГ регрес основних показників ГРІ верхніх дихальних шляхів відбувався майже удвічі швидше, ніж у дітей ГК.

Показовою стала редукція скарг (за методом Каплана—Майєра). Так, в ОГ скарги на зниження апетиту, слабкість та нездужання на 3-й день зберігались у 55,4% дітей, тоді як серед хворих ГК — у 98,2% дітей. Після тижневого курсу лікування скарги мали лише 6,6% пацієнтів ОГ, тоді як у ГК — 72,7% (рис. 9).

Оцінки безпеки та наявності побічних ефектів лікування лікарів та батьків збігалися: жодних небажаних явищ при застосуванні Солі доктора Шюслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) не зазначено.

Таким чином, регуляторний метод лікування ГРІ із застосуванням Солі доктора Шюслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) дозволяє впливати на різні рівні інфекційно-запального

процесу і формувати адекватну патогенетичну відповідь.

Висновки

1. Встановлено, що у дітей з різними проявами ГРІ верхніх дихальних шляхів призначення в режимі монотерапії Солі доктора Шюслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) (у віці 1–5 років — 1 таблетку 3 рази на добу; 6–11 років — 1 таблетку 4 рази на добу; 12–18 років — 1 таблетку 6 разів на добу) демонструє швидкий та виразний позитивний протизапальний вплив порівняно з ГК. На 3-й день лікування у 2,2–2,5 разу зменшилась кількість хворих з гіпертермією та загальною інтоксикацією, у ГК — у 1,01–1,1 разу, з повільною регресією проявів майже у всіх пацієнтів на 7-й день терапії.

2. При застосуванні Солі доктора Шюслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) у монотерапії на 2–4 дні скорочувалась тривалість основних локальних проявів захворювання (закладеність носа, риніт, біль у горлі, кашель).

3. Дослідження ефективності та безпеки Солі доктора Шюслера №3 Феррум фосфорикум (DNU) у дітей з проявами ГРІ верхніх дихальних шляхів показало, що препарат має хорошу клініко-лабораторну ефективність, абсолютну безпеку та може бути рекомендованим для широкого використання в амбулаторній практиці.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев А.А. Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций / А.А. Зайцев // РМЖ. — 2009. — №17(23). — С.1525.
2. Изучение клинико-эпидемиологической эффективности гомеопатического препарата при гриппе и ОРВИ / Селькова Е.П., Лапицкая А.С., Оганесян А.С. [и др.] // Инфекционные болезни. — 2012. — №3.
3. Покровский В.И. Актуальные направления совершенствования профилактики инфекционных болезней / В.И. Покровский, Г.Г. Онищенко, Б.Л. Черкасский // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2000. — №2. — С.65—67.
4. Радциг Е.Ю. Комплексные гомеопатические препараты в практике врача-педиатра первичного звена / Е.Ю. Радциг // Педиатрия. — 2007. — №1. — С.64—67.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Руководство для практикующих врачей / Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Архипов В.В. [и др.]. — Москва: Литтерра, 2004.
6. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций / Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. // Consilium Medicum. — 2005. — №10 (10).
7. Таточенко В.К. Лечебная тактика при острых заболеваниях носоглотки / В.К. Таточенко // РМЖ. — 1999. — Т.7, №11. — С.520—522.
8. Хаитов Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. — 2000. — №1. — С.61—64.
9. A study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database / Loughlin J., Poulos N., Napalkov P. [et al.] // Pharmacoeconomics. — 2003. — Vol.21(4). — P.273—283.
10. Gwaltney J.M.Jr. Efficacy of chlorpheniramine maleate treatment for rhinovirus colds / J.M.Jr. Gwaltney, H.M. Druce // Clin. Infect. Dis. — 1997. — Vol.25. — P.1188—94.
11. http://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Principy_profilaktiki_i_lecheniya_ORVI_u_detey/#ixzz4RULYXcoZ
12. Jefferson T.O. Antivirals for the common cold / T.O. Jefferson, D. Tyrrell // The Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2005. — Issue 3.
13. Melchart D., Linde K., Fischer P., Kaesmayr J. Echinacea for the prevention and treatment of the common cold. Cochrane Review, latest version 16 November 1998, In: The Cochrane Library, Oxford: Update Software.

Сведения об авторах:

Митюрёва Инга Александровна — д.мед.н., доц. каф. педиатрии №4 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Толстого, 10; тел. тел. (044) 235-53-45.
Гнилюк Куренко А.В. — каф. педиатрии №4 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Толстого, 10; тел. тел. (044) 235-53-45.
Демчук С.М. — каф. педиатрии №4 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Толстого, 10; тел. тел. (044) 235-53-45.
Краснякова М.Е. — каф. педиатрии №4 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Толстого, 10; тел. тел. (044) 235-53-45.

Статья поступила в редакцию

НОВОСТИ

Корейские ученые сделали из мидий клей для ран, предотвращающий шрамы

Клейкие вещества нередко используются в медицине, чтобы стянуть края раны во избежание появления заметных рубцов. Однако они не спасают рану от пересыхания, могут вызывать раздражение и не влияют на то, как выстраиваются нити коллагена при заживлении.

На последний аспект влияет белок декорин, который обеспечивает формирование хорошо организованных однородных волокон и предотвращает формирование избыточной рубцовой ткани. Но его использование обходится довольно дорого.

Ученые обратили внимание, что выделяемое мидиями клейкое вещество позволяет им прикрепляться к скалам в океане, а, значит, влажная среда для него не помеха. Для создания нового клея они использовали это вещество и пептид, который с коллагеном.

Средство было протестировано на крысах. Ученые оставляли на их теле глубокие, до восьми мм, порезы

и наносили на них клей, а затем накрывали пластиком. Раны контрольной группы были покрыты пластиком без применения клея. Спустя 11 дней раны подопытной группы затянулись, на 28 день — полностью зажили, оставив лишь небольшие следы. Раны контрольной группы заживали дольше, после них на коже крыс остались заметные фиолетовые шрамы. Кроме того, у подопытной группы восстановились фолликулы и сосуды, чего не произошло у контрольной.

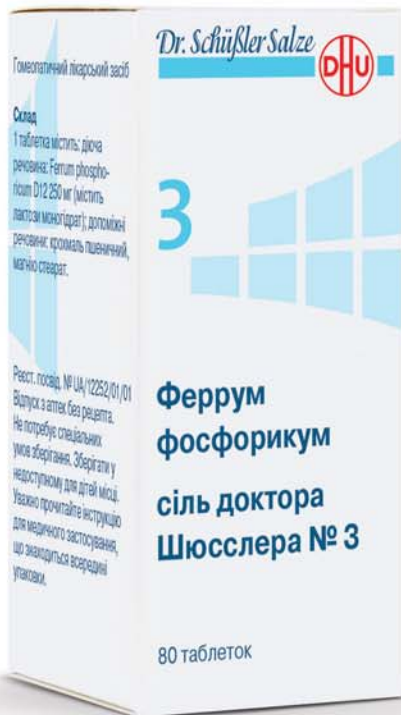
Результаты на людях не были бы настолько впечатляющими, считают исследователи. Человеческая кожа плотнее и заживает в целом хуже, чем крысиная. Однако ученые планируют продолжить эксперименты, следующим их шагом будут опыты на свиньях, кожа которых по структуре намного ближе к человеческой. О результатах исследования они рассказали в журнале *Biomaterials*.

Источник: med-expert.com.ua



Солі Д-ра Шюсслера

регуляторна терапія, профілактика захворювань



№3 Феррум фосфорикум:

Монотерапія ГРІ³

- Регресія основних симптомів ГРІ в **2 рази** швидше

Закладеність носу Риніт Біль в горлі Кашель	} тривалість скорочується на 2-4 дні
--	---

- Редукція інтоксикаційного синдрому на 3-ю добу в **2 рази** швидше
- Відсутність астенії на 7-му добу
- Попередження ГРІ²
- Абсолютна безпека³
- Рекомендовано для широкого використання в амбулаторній практиці

Відмінні особливості солей д-ра Шюсслера:^{1,2,3}

- Містять мінеральні речовини природного походження
- Застосовуються в період вагітності, лактації та у дітей з 0 років
- Сумісні з будь-якими ЛЗ, в т.ч. з антибіотиками
- Лікарські препарати з Німеччини, вироблені на заводах DNU

№В! Відсутній ризик передавання мінеральних солей Шюсслера DNU

Детальніше на сайті www.msds.com.ua

¹Інструкція для медичного застосування препаратів: Сіль Шюсслера №3 Феррум фосфорикум; ²Margit Müller Frähling i Birte Kasperzik, Biochemie nach Dr Schussler September, 2007; ³Л.О. Мітюряєва, А.В. Гинілокурченко, С.М. Демчук, М.В. Краснякова «Ефективність та безпека застосування Солі Шюсслера №3 при лікуванні гострих респіраторних захворювань у дітей». Сучасна педіатрія №8, 2016 р. Реклама лікарських засобів. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Р.П. № UA/12252/01/01 від 22.06.2012.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Твоє горло – твоя сила



НОВИНКА*



Новий препарат для лікування болю в горлі з унікальною формулою **комплексного лікування**:

- Швидко усуває біль
- Зменшує запалення
- Усуває причину запалення
- Для дітей з 6 років

Септолете® ТОТАЛ

*серед препаратів торгової марки KRKA
Септолете тотал. Містить бензидаміну гідрохлориду та цетилпіридинію хлориду. Застосовується для симптоматичного лікування інфекцій горла та ротової порожнини. Побічні реакції: порушення з боку шлунково-кишкового тракту, реакції підвищеної чутливості.

www.krka.ua

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

KRKA

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

УДК 616.215.4:616.98:615.262.1+615.28

Примож Кошир
Сравнительное исследование терапевтической эквивалентности исследуемой и стандартной фиксированной комбинации 3 мг бензидамина гидрохлорида и 1 мг цетилпиридиния хлорида в лечении боли в горле, связанной с инфекциями верхних дыхательных путей*

КРКА, Любляна, Словения

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):65-71

Цетилпиридиния хлорид является антисептиком широкого спектра действия. Его бактерицидное действие известно уже много лет. Бензидамин является нестероидным противовоспалительным препаратом, принадлежит к группе индазолов, обладает болеутоляющими, противовоспалительными, местными анестезирующими и жаропонижающими свойствами и широко используется по всей Европе уже почти 40 лет. Целью нашего исследования явилось подтверждение эффективности и безопасности комбинации в лечении боли в горле, связанной с инфекциями верхних дыхательных путей. Лекарственная форма 3 мг бензидамина гидрохлорида и 1 мг цетилпиридиния хлорида (пастилки Септабене, «КРКА, д.д.») значительно превосходила плацебо и препарат сравнения по всем критериям эффективности. Отмечено быстрое начало действия исследуемого препарата, проявившееся в виде уменьшения интенсивности боли в горле на протяжении первого 15-минутного интервала после приема препарата. Отмечено статистически значимое уменьшение боли в горле на протяжении как минимум 3 часов по сравнению с плацебо. Подобный эффект отмечен также при облегчении боли на протяжении 3 часов. Через 4 дня после начала лечения интенсивность боли уменьшилась более чем на 85% по сравнению с исходным значением. В конце лечения заболевание было вылечено у 89% пациентов, получавших исследуемый препарат. Побочные реакции (сухость во рту и изжога) наблюдались у 2,54% пациентов, получавших исследуемый препарат. Побочные реакции были оценены как слабо выраженные и ослабевали в течение суток. Оба активных лечения обладали одинаковым профилем безопасности, который клинически незначимо отличался от плацебо. Настоящее исследование продемонстрировало, что исследуемый препарат эффективен и хорошо переносится, а также является подходящим вариантом лечения для пациентов с болью в горле, связанной с инфекциями верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: боль в горле, цетилпиридиния хлорид, бензидамина гидрохлорид, болеутоляющий, противовоспалительный, антисептический.

A comparison study of therapeutic equivalence of the test and standard fixed-dose combination of 3 mg benzydamine hydrochloride and 1 mg cetylpyridinium chloride in the treatment of sore throat associated with upper respiratory tract infections

Primož Kosir

Ljubljana, Slovenia

Cetylpyridinium chloride is a broad-spectrum antiseptic. Its antibacterial effect has been recognized for many years. Benzydamine is a non-steroidal anti-inflammatory drug, an indazole that has analgesic, anti-inflammatory, local anesthetic and antipyretic properties and has been widely used across Europe for nearly 40 years. The objective of our study was to confirm the efficacy and safety of this combination in the treatment of sore throat associated with upper respiratory tract infections. The formulation of 3 mg benzydamine hydrochloride and 1 mg cetylpyridinium chloride (Septabene lozenges, Krka, d.d.) was significantly superior to the placebo and the reference drug in all efficacy criteria. There was an immediate onset of action of the tested investigational medicinal product that was shown by the reduction in throat pain intensity over the initial 15-minute interval period after drug administration. Throat pain was statistically significantly reduced for at least 3 hours in comparison with placebo. Similar improvement was also observed in pain relief over 3 hours. After 4 days of treatment start, pain intensity was reduced for more than 85% from baseline. The treatment was successful in 89% of patients, who received the tested drug. Adverse reactions (dry mouth and heartburn) were reported in 2.54% of subjects treated with the investigational medicinal product. The reactions were evaluated as mild and reduced within 24 hours. Both active treatments had a similar safety profile, which was clinically not significantly different from the placebo. This study demonstrated that tested investigational medicinal product is effective and well tolerated, as well as serves as an appropriate treatment option for patients with sore throat associated with upper respiratory tract infections.

Key words: sore throat; cetylpyridinium chloride; benzydamine hydrochloride; analgesic; anti-inflammatory; antiseptic

Порівняльне дослідження терапевтичної еквівалентності досліджуваної та стандартної фіксованої комбінації 3 мг бензидаміну гідрохлориду та 1 мг цетилпіридинію хлориду в лікуванні болю в горлі, пов'язаного з інфекціями верхніх дихальних шляхів

Примож Кошир

КРКА, Любляна, Словенія

Цетилпіридинію хлорид є антисептиком широкого спектра дії. Його бактерицидна дія відома вже багато років. Бензидамін є нестероїдним протизапальним препаратом, належить до групи індазолів, має безпечні, протизапальні, місцеві анестезуючі й жарознижуючі властивості й широко використовується по всій Європі вже майже 40 років. Метою нашого дослідження стало підтвердження ефективності та безпеки комбінації в лікуванні болю в горлі, пов'язаного з інфекціями верхніх дихальних шляхів. Лікарська форма 3 мг бензидаміну гідрохлориду та 1 мг цетилпіридинію хлориду (пастилки Септабене, «КРКА, д.д.») значно перевершувала плацебо і препарат порівняння за всіма критеріями ефективності. Відзначено швидкий початок дії досліджуваного препарату, що проявився у вигляді зменшення інтенсивності болю в горлі протягом першого 15-хвилинного інтервалу після прийому препарату. Відзначено статистично значуще зменшення болю в горлі протягом як мінімум 3 годин порівняно з плацебо.

* Опубликовано: Кошир П. Сравнительное исследование терапевтической эквивалентности исследуемой и стандартной фиксированной комбинации 3 мг бензидамина гидрохлорида и 1 мг цетилпиридиния хлорида в лечении боли в горле, связанной с инфекциями верхних дыхательных путей. Med Razgl 2015; 54 (доп 3): 433-42. Перевод: Здоровье ребенка. — 2017. — Т. 12, №2. — С. 16–21.

Подібний ефект відзначений також при полегшенні болю протягом 3 годин. Через 4 дні після початку лікування інтенсивність болю зменшилась більше ніж на 85% порівняно з початковим значенням. Лікування було успішним у 89% пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат. Побічні реакції (сухість у роті та печія) спостерігалися у 2,54% пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат. Побічні реакції були оцінені як слабковиражені і слабшали протягом доби. Обидва активних лікування мали однаковий профіль безпеки, що клінічно незначуще відрізнявся від плацебо. Це дослідження продемонструвало, що досліджуваний препарат ефективний і добре переноситься, а також є підходящим варіантом лікування для пацієнтів із болем у горлі, пов'язаним з інфекціями верхніх дихальних шляхів.

Ключові слова: біль у горлі; цетилпіридинію хлорид; бензидаміну гідрохлорид; безпечний; протизапальний; антисептичний

Введение

Инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) относятся к наиболее распространенным острым инфекционным заболеваниям и могут стать причиной воспаления горла (фарингит). Фарингит – воспалительное заболевание слизистых оболочек и глубоких структур глотки. Острая боль в горле, которая характерна для таких самоизлечивающихся состояний как фарингит, тонзиллит и ларингит, относится к одной из наиболее распространенных жалоб, с которыми пациенты обращаются к врачу или фармацевту, однако большинство людей, страдающих болью в горле, не обращаются за медицинской помощью [1, 2].

Хотя бактерии являются частыми возбудителями воспалительных процессов в горле, вирусные инфекции являются причиной большинства случаев боли в горле. Оценивается, что в 50–95% случаев у взрослых и в 70% случаев у детей боли в горле вызваны респираторными вирусами, особенно аденовирусами, вирусом гриппа и, особенно в детстве, вирусами герпеса. Меньше чем в 20% случаев фарингита и тонзиллита первичной или вторичной причиной инфекции являются бактерии [3, 4].

Так как большинство воспалительных процессов в горле не бактериального происхождения, некоторые международные органы здравоохранения не рекомендуют применение антибиотиков для первичного лечения. По причине преимущественно вирусного происхождения болей в горле антибиотики всего лишь устраняют симптомы, кроме того существует риск развития осложнений, поэтому их назначение для лечения болей в горле является спорным. Клиническая дилемма, связанная с лечением боли в горле, предполагает необходимость применения неантибактериального препарата, который оправдывает ожидания пациентов относительно быстрого облегчения боли [5–9].

Изменение практики избыточного назначения антибиотиков предполагают использова-

ние альтернативных методов лечения лекарственными таблетками, позволяющими добиться быстрого уменьшения боли и дискомфорта, связанных с болями в горле. Исследуемый препарат (ИП), таблетки Септобене производителя «КРКА, д.д.», обеспечивает комплексный подход к лечению боли в горле и содержит фиксированную комбинацию 3 мг бензидамина гидрохлорида и 1 мг цетилпиридиния хлорида, предназначенную для болеутоляющей, противовоспалительной и антисептической терапии раздражения слизистой оболочки глотки, рта и десен при гингивите, фарингите и ларингите. Цетилпиридиния хлорид – антисептик на основе четвертичного аммония с подтвержденной эффективностью в лечении инфекций и воспалений в полости рта и глотки. Бензидамина гидрохлорид – нестероидный противовоспалительный препарат, обладающий также неспецифической антибактериальной активностью. Бензидамин широко используется в клинической практике для местного лечения воспалительных состояний. Уменьшает местное воспаление, отек и образование гранул у животных, обладает антиэкссудативным действием. Местное применение бензидамина повышает его болеутоляющий и противовоспалительный эффекты в большей мере, чем местное применение других противовоспалительных препаратов [10–15].

Методы

Исследование проводилось в России и Словении с ноября 2013 года по февраль 2014 года. Критериями включения в исследование соответствовали пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет с болями в горле, связанными с инфекцией верхних дыхательных путей, которые продолжались ≤ 6 дней. Требовалось объективное подтверждение тонзиллофарингита у пациентов со стороны врача (≥ 4 баллов по 10-балльной шкале оценки тонзиллофарингита (ОТФ)). Дополнительно от всех участни-

Таблица 1

Диаграмма исследования

Оценки и процедуры	Время применения препарата и точки клинических анализов (минуты)												
	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
Применение препарата	x												
Оценка симптомов у пациентов													
Баллы интенсивности боли в горле (ИБГ)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Баллы облегчения боли в горле (СВБГ)		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Оценка нежелательных явлений		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

ков требовалось оценить свое восприятие боли в горле с использованием 100 мм визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и только пациенты с умеренной и тяжелой болью, определяемой как ≥ 60 мм по 100 мм ВАШ, допускались к участию в исследовании.

Пациенты были исключены из исследования при наличии любых признаков дыхания через рот или кашля, которые могут сказываться на дыхательной функции и привести к усилению боли в горле, тяжелого стрептококкового тонзиллита, определяемого с помощью экспресс-анализа на наличие антигенов, тяжелых изменений в ротоглоточной области с учетом результата ОТФ, повышенной температуры, хронической боли в горле, других тяжелых заболеваний

дыхательных путей или патологических очагов в ротоглотке. В исследование не могли быть включены также пациенты, получающие медикаментозную терапию препаратами, которые могут влиять на результаты исследования или ход хронического заболевания, требующего продолжительного приема препаратов, которые могут влиять на результаты исследования. Пациенты с ранее установленной повышенной чувствительностью к бензидамину, другим НПВП, цетилпиридиния хлориду или любым другим компонентам исследуемых препаратов также не могли быть включены в исследование.

Беременные и кормящие грудью женщины не могли быть включены в исследование, также как и другие женщины детородного возраста при отсутствии адекватных методов контрацепции.

Данное исследование является рандомизированным, сравнительным, плацебо-контролируемым, частично слепым, в параллельных группах. Слепой метод применялся к группам

плацебо и ИП, а в отношении препарата сравнения (ПС) исследование не являлось слепым в связи с техническими трудностями. Даже при этом маркировка не раскрывала данные о ПС, который не продается в странах, проводивших данное исследование, поэтому вид ИП и ПС не был знаком ни исследователям, ни пациентам. Пациенты

распределялись по 3 группам согласно схеме рандомизации:

- Группа А: Пастилки плацебо
- Группа В: ПС (фиксированная комбинация бензидамина гидрохлорида и цетилпиридиния хлорида 3 мг/1 мг), растворимые во рту таблетки
- Группа С: ИП — Септобене¹ (фиксированная комбинация бензидамина гидрохлорида и цетилпиридиния хлорида 3 мг/1 мг) 3 мг/1 мг пастилки

Ключевая оценка эффективности проводилась на 1-м визите в течение интервала времени

От редакции

В Украине комбинированный препарат, содержащий 3 мг бензидамина гидрохлорида и 1 мг цетилпиридиния хлорида (лекарственная форма — леденцы), зарегистрирован под названием Септолете Тотал. В Словении данный препарат зарегистрирован под названием Септабене, в других странах — Септолете омни, Септолете дуо, Септолете экстра, Септолете ультра. Кроме того, в Украине зарегистрирован Септолете Тотал в форме спрея с содержанием 1,5 мг бензидамина гидрохлорида и 5 мг цетилпиридиния хлорида в 1 мл.

В настоящее время Септолете Тотал разрешен к применению у детей, начиная с 6-летнего возраста.

¹На различных рынках препарат реализуется под различными названиями

Таблица 2

Баллы шкалы СВБГ

Категория	Баллы
Полное облегчение	6
Практически полное облегчение	5
Значительное облегчение	4
Умеренное облегчение	3
Некоторое облегчение	2
Незначительное облегчение	1
Нет облегчения	0

от 15 до 180 минут после начальной дозы. В то же время, в течение этого интервала была осуществлена оценка безопасности.

Продолжительность лечения составила от 4 до 7 дней, в зависимости от того наступало ли полное выздоровление пациента на контрольном визите после 4 дней лечения. Визиты на 5-й и 8-й день последующего наблюдения проводили в целом для оценки безопасности в течение всего периода терапии. Некоторые параметры эффективности также были оценены на 2-м и 3-м визитах.

Показатели эффективности и безопасности

Помимо стандартных процедур, таких как оценка истории болезни, общее физическое обследование и оценка жизненно важных функций, специальные процедуры были применены для оценки исходного состояния заболевания и изменений после терапевтического вмешательства.

Интенсивность боли у пациентов и облегчение боли были оценены с помощью двух различных шкал.

— *Интенсивность симптома боли в горле* оценена с использованием шкалы Интенсивности боли в горле (ИБГ) с помощью 0–100 мм ВАШ.

— *Снижение выраженности болевых ощущений в горле* оценивали при помощи шкалы для оценки снижения выраженности симптомов (СВБГ). Шкала использует семь утверждений (категорий) для идентификации уровня снижения выраженности боли как представлено в таблице 2.

После применения исследуемого препарата снижение выраженности болевых ощущений и выраженность симптомов оценивались с использованием шкал в каждой точке оценки (каждые 15 минут в интервале времени до 3 часов).

Оценка тонзиллофарингита проводилась с целью определения интенсивности ИВДП в виде суммы баллов (по шкале от 0 до 2+) для каждого из следующих типичных клинических симптомов тонзиллофарингита, представленных в табл. 3.

Для оценки профиля безопасности проводили опрос и физическое обследование. На визите 1 проводился опрос с целью оценки профиля безопасности. В каждый срок оценки эффективности пациента следовало расспросить об его ощущениях и отмечаемых симптомах. Пациенты должны были также сами сообщать о любых симптомах или признаках, которые имели место в течение всего периода оценки в течение 3 часов. На визитах 2 и 3 для оценки безопасности использовали как опрос, так и клинический осмотр пациента. Все нежелательные явления стратифицировали на основании наличия связи с применением препарата, степени тяжести, соответствия критериям серьезного нежелательного явления, продолжительности времени до развития явления, его частоты, необходимости в проведении лечения и прогнозируемости.

Таблица 3

Баллы ОТФ

Параметр	Баллы		
	0	1	2
Температура тела (пероральное измерение)	≤37°C	37,1–38,2°C	≥38,3°C
Цвет слизистой ротоглотки	Розовый	Красный	Темно-красный
Энантемы в полости ротоглотки*	Отсутствуют	Единичные	Множественные
Лимфоаденопатия шейных лимфатических узлов**	Отсутствует	Единичные	Выраженная
Аденит шейных лимфатических узлов (болезненность)	Отсутствует	Незначительный или умеренный	Тяжелый

Примечание: * выпот, пузырьки, петехии; ** увеличение размера или числа лимфатических узлов.

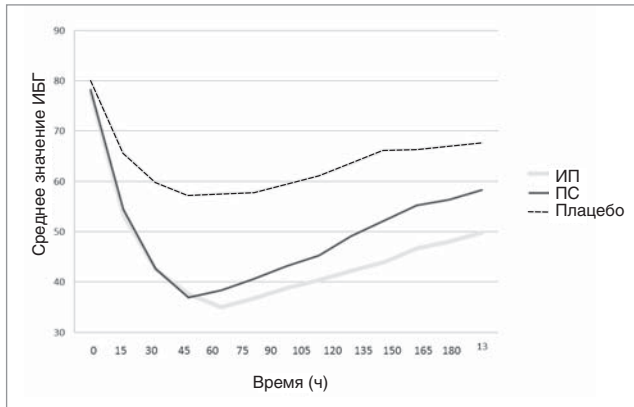


Рис. 1. Динамика средних значений индекса ИБГ при визите 1

Результаты

В исследование включен 291 пациент. Из них 57 пациентов были рандомизированы в группу плацебо, 116 — в группу ПС, а 118 — в группу ИП. В анализ конечных точек эффективности и выборку безопасности были включены все больные, принимавшие участие в исследовании. Средний возраст составил 39 лет. Среди популяции обследованных было 198 женщин и 93 мужчины. Достоверной разницы между группами по каким-либо демографическим показателям, физическому состоянию и факторам, связанным с заболеванием, не выявили.

Эффективность

Основным параметром измерения для оценки конечных точек эффективности была ИБГ. Ее оценивали по ВАШ от 0 (боли нет) до 100 (очень сильная боль) в мм. На визите 1 точками оценки (в минутах) были: 0 (исходно), 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, и 180. На визитах 2 и 3 интенсивность боли определяли однократно. На рис. 1 приведены результаты анализа ИБГ в трех группах во всех точках.

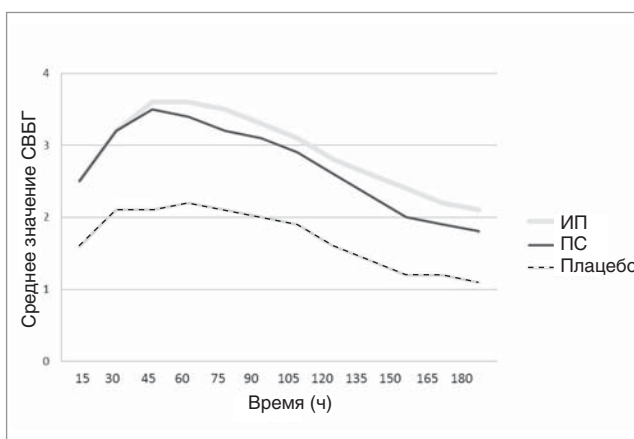


Рис. 2. Динамика средних значений СВБГ при визите 1 в различных точках исследования

Боль в глотке значительно уменьшилась на фоне применения ИП по сравнению с плацебо, причем эффект препарата отмечен в течение 15 минут после его приема и сохранялся на протяжении как минимум 3 часов.

Другим показателем эффективности исследуемого препарата было снижение выраженности боли в горле (СВБГ), которое оценивали с помощью шкалы СВБГ во всех указанных выше точках исследования. Значение СВБГ отражает снижение выраженности боли в горле, поэтому этот параметр не имеет исходного значения. На рис. 2 приведены значения индекса СВБГ в трех группах во всех точках исследования.

Начало снижения выраженности боли на фоне приема ИП отмечено через 15 минут после приема таблетки, а эффект сохранялся на протяжении 3 часов.

Первичный показатель эффективности

Первичным показателем эффективности была разница интенсивности боли в горле (РИБГ_{1ч}), которую определяли через 1 ч после приема исследуемого препарата по сравнению с исходным показателем. Статистически достоверно большее снижение выраженности болевых ощущений РИБГ_{1ч} было продемон-

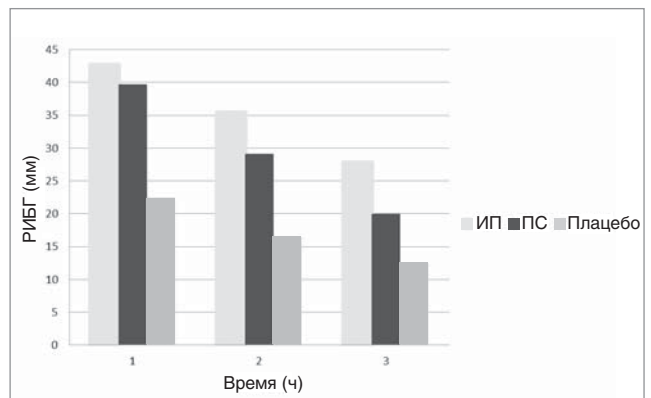


Рис. 3. Динамика средних значений РИБГ при визите 1 в различных точках исследования в группе лечения

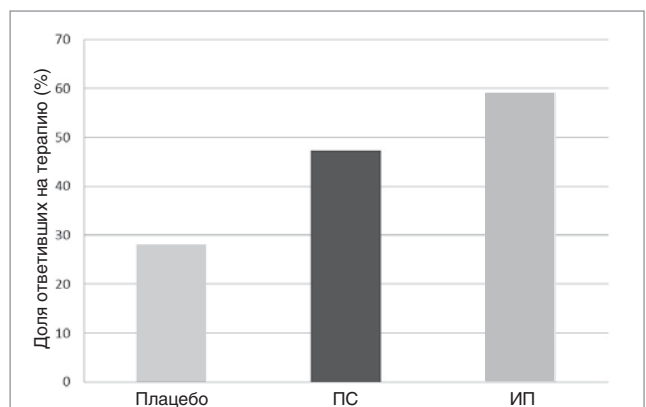


Рис. 4. Ответившие на терапию в трех группах, %

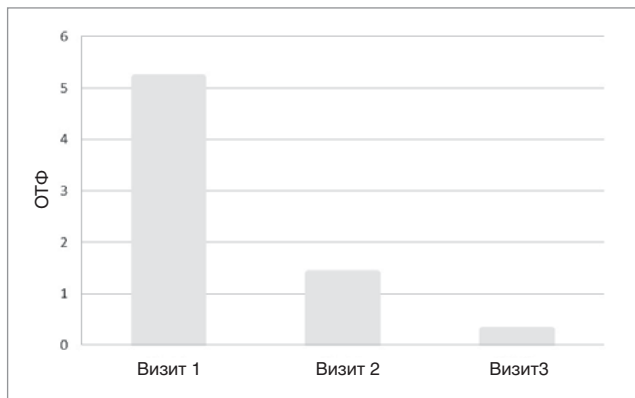


Рис. 5. Снижение результата ОТФ на фоне приема исследуемого препарата

стрировано при приеме ИП по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$).

Вторичные показатели эффективности

В качестве вторичного показателя эффективности использовали также РИБГ_{2ч} в предопределенное время через два часа и РИБГ_{3ч} в предопределенное время через три часа после приема препарата. Дополнительно в качестве вторичных показателей эффективности оценивали полное купирование боли через 15 минут — 3 часа (ПКБ_{15-180 мин.}) после приема препарата и процент ответивших на терапию (% ОТ) (рис. 3, 4).

ПКБ_{15-180 мин} был вычислен для каждого пациента как площадь под кривой баллов облегчения боли, согласно правилу трапеции.

Ответившими на лечение считали больных, у которых индекс ИБГ снизился, по крайней мере на 13 мм во всех трех точках (через 1, 2 и 3 ч) после приема однократной дозы препаратов при визите 1.

Достоверное превосходство исследуемого препарата над плацебо было четко установлено во всех точках, в которых была предусмотрена оценка первичного показателя эффективности, а также вторичных показателей эффективности.

Третичные показатели эффективности

Основной целью продолжения наблюдения была оценка безопасности. Соответственно, третичные показатели эффективности использовали только для подтверждения результатов анализа первичных и вторичных показателей.

Процент больных, у которых полностью разрешились симптомы заболевания, оценивали при визитах 2 и 3. На визите 3 больных, которые успешно завершили лечение к визиту 2, считали ответившими на лечение. В конце исследования симптомы полностью отсутствовали у 89% больных в группе ИП. Также при визите 2 ($p = 0,007$) и визите 3 ($p < 0,001$) выявлена статистически значимая разница между ИП и плацебо.

ОТФ как показатель ИВДП оценивали при визитах 2 и 3. У пациентов, которые завершили лечение к визиту 2, для анализа на визите 3 использовали значения ОТФ на визите 2.

На обоих контрольных визитах выявлена статистически значимая разница между исследуемым препаратом и плацебо (рис. 5).

Безопасность

В выборку безопасности были включены все больные (291), принимавшие участие в исследовании. В целом зарегистрировали 19 нежелательных явлений, среди которых 10 были расценены как нежелательные реакции (НР) (нежелательные явления, связанные с лекарственным препаратом). В целом в трех группах зарегистрировали 10 НР, которые были относительно равномерно распределены между группами. Сухость во рту и изжога наблюдались у 2,54% пациентов, получавших ИП. Они были оценены как слабо выраженные и ослабевали в течение суток. Клинически значимых НР, требовавших выведения пациентов из исследования, не было.

Профиль безопасности двух активных препаратов существенно не отличался от такового у плацебо [16].

Заключение

Новая лекарственная форма препарата Септабене, благодаря комбинации активных ингредиентов, обеспечивает современный обезболивающий, противовоспалительный и антисептический подход к лечению боли в горле. Настоящее исследование подтверждает эффективность и хорошую переносимость новой лекарственной формы для лечения боли в горле. Отмечено превосходство ИП над плацебо по эффективности и сопоставимость с ПС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bisino A. Acute pharyngitis. The New England Journal of Medicine 2011; Vol. 344, No. 3; 205—11.
2. Hannaford PC, Simpson JA, Bisset AF, Davis A, McKerrrow W, Mills R. The prevalence of ear, nose and throat problems in the community: results from a national cross-sectional postal survey in Scotland. Fam Pract 2005, 22: 227—33.
3. Addey D. Incidence, causes, severity and treatment of throat discomfort: a four-region online questionnaire survey. BMC Ear Nose Throat Disord 2012.
4. Wunderer H. Mund- und Rachen therapeutika. DAZ 1986; 126 (42): 2281—92.
5. Little PS, Williamson I. Contraversis in management: Are antibiotics appropriate for sore throats? Costs outweigh the benefits. BMJ 1994; 309 (6960): 1010—1.

6. Little PS, Wiliamson I, Warner G et al. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *Practitioner* 1981; 225 (1352):234—9.
7. Butler CC et al. Reducing antibiotics for respiratory tract symptoms in primary care: consolidating 'why' and considering 'how'. *Br J Gen Pract* 1998 Dec; 48 (437): 1865—1870.
8. Strutz HJ and Dieterich HA: Behandlung infektiös-entzündlicher Erkrankungen des Mund-, Hals- und Rachenraumes mit Cetylpyridiniumchlorid. *Therapiewoche* 1984; 34: 565—9.
9. Meier E: Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit. *Apotheker Journal*. 1990; 12: 26—32.
10. Kongschal U: Antiseptische Lokalthérapeutica als eigenständige Therapie HNO-arztl. gesehen. *Therapiewoche* 1977; 27: 7732—9.
11. Merianos JJ: Quaternary ammonium antimicrobial compounds. In: Block SS: Disinfection, Sterilisation and Preservation. 4th ed. Philadelphia, London: Lea & Febiger. 1991; 225—55.
12. Anonymous: Mund- und Rachentherapeutika. *Lutschen, Gurgeln, Pinseln, Spülen, Sprühen*. *DAZ* 1983; 123 (50): 2465—9.
13. Pitten FA, Kramer A: Efficacy of Cetylpyridinium chloride used as oropharyngeal antiseptic. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2001; 51: 588—95.
14. Quane PA, Graham GG, Ziegler JB. Pharmacology of benzydamine. *Inflammopharmacology* 1998; 6 (2): 95—107.
15. Cioli V, Corradino C, Scorza B, Arcellona P. Review of Pharmacological Data of Benzydamine. *Int J Tiss Reac* 1985; 7 (3): 205—13.
16. Gordeev I: Final report. A comparison of therapeutic equivalence between the test and the reference formulation of fixed combination of cetylpyridinium chloride 1.0 mg/benzydamine hydrochloride 3 mg in subjects with sore throat associated with upper respiratory tract infections Phase III study. Data on file. Krka, d.d., Novo mesto, Slovenia, 2014.

Сведения об авторах:

Примож Кошир — DVM, КРКА, д.д., Дунайская цеста 6, 1000 Любляна, Словения
Статья поступила в редакцию

НОВОСТИ

Рекомендации Американской Академии педиатрии по использованию фруктовых соков (2017)

Американская Академия педиатрии (ААР) опубликовала новые рекомендации по использованию фруктовых соков у младенцев, детей и подростков (2017). Главным пунктом рекомендаций, опубликованных в мае в журнале *Pediatrics*, стал полный отказ от фруктового сока на первом году жизни ребенка.

Использование фруктового сока у детей различных возрастных групп

Dr Неуман (Калифорния) и коллеги обращают внимание, что дети до 6 месяцев должны находиться или только на грудном вскармливании или получать молочную смесь, в случае невозможности кормления грудью. Авторы заметили, что у детей младше 6 месяцев нет потребности во фруктовом соке. В питании детей от 6 месяцев до года фруктовый сок может быть использован по медицинским показаниям после консультации с педиатром.

Авторы отмечают, что маленьким детям можно давать фрукты в виде пюре, а в более позднем возрасте — цельные фрукты, которые являются важным источником пищевых волокон. Что касается детей после года, фруктовый сок должен быть или 100% натуральным или восстановленным из натурального. При этом родителям стоит помнить, что фруктовые напитки не аналогичны по нутритивным свойствам соку.

Количество фруктового сока не должно превышать 120 мл в день у детей в возрасте 1–3 лет, 120–180 мл в день у детей 4–6 лет. Для детей старшего возраста

рекомендовано не более 240 мл сока в день. У детей 1–3 года необходимо избегать употребления фруктового сока перед сном.

Риски, ассоциированные с использованием сока

Основным аргументом в пользу отказа от фруктового сока является повышение частоты диареи, сниженного или повышенного нутритивного статуса, развития кариеса. Важно отметить, что разбавление сока водой не всегда ассоциировано со снижением рисков для здоровья зубов.

Авторы рекомендуют педиатрам, которые видят детей с клиническими признаками недостаточного питания, расспросить родителей о количестве употребляемого ребенком фруктового сока. Тот же самый вопрос необходимо поднять у детей с хронической диареей, болью и вздутием в животе.

Необходимо заострить внимание родителей на вреде использования сока для лечения диареи и дегидратации.

Родителям важно объяснить, что вода, молоко низкой жирности или обезжиренное молоко позволяют удовлетворить потребности в жидкости у детей старшего возраста.

Еще одной важной рекомендацией является отказ от непастеризованного сока у младенцев, детей и подростков и отказ от сока грейпфрута у детей, которым назначаются препараты, метаболизируемые с помощью CYP3A4.

Источник:

Melvin B. Heyman, Steven A. Abrams.
Pediatrics. May 22, 2017.



ТЕМИ ВИСТУПІВ



EMERGENCY SURGERY



GENERAL SURGERY



MILITARY SURGERY

СЕКЦІЇ КОНГРЕСУ

1. Нейрохірургія, Офтальмологія
2. Щелепно-лицьова хірургія
3. Ендокринна хірургія
4. Торакальна хірургія
5. Кардіохірургія
6. Хірургія травного тракту
7. Хірургія органів малого тазу
8. Хірургія травми (хірургія кінцівок), Судинна хірургія, Мікрохірургія, Реконструктивна хірургія

ОРГАНІЗАТОР

VALIKHNOVSKI
SURGERY INSTITUTE

СПІВОРГАНІЗАТОР

A7 CONFERENCES

ГЕНЕРАЛЬНИЙ
РАДІО-ПАРТНЕР



ЕКСКЛЮЗИВНИЙ
БІЗНЕС МЕДІА-ПАРТНЕР



HR-ПАРТНЕР



МЕДІА-ПАРТНЕР



УДК 616.911-002+616.248-053.4

О.М. Охотнікова, І.І. Глогуш

Алергічний риніт і бронхіальна астма у дітей дошкільного віку: можливості сучасної терапії коморбідних захворювань

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):73-86; doi 10.15574/SP.2017.85.73

У статті наведено сучасні погляди на проблему бронхіальної астми та алергічного риніту як коморбідної патології у дітей. Розглянуто концепцію єдиного хронічного алергічного респіраторного синдрому. Згідно з міжнародними та національними рекомендаціями з ведення хворих на бронхіальну астму та алергічний риніт визначено місце антилейкотрієнів у лікуванні цієї коморбідної патології. Наведено дані щодо комплаєнсу в терапії дітей з бронхіальною астмою та шляхи її оптимізації. Науково обґрунтовано застосування монтелукасту натрію в загальній базовій терапії персистуючих форм алергічного риніту та бронхіальної астми легкого ступеня у дітей. Наведено результати застосування антилейкотрієнового препарату монтелукасту натрію у контролюючій терапії персистуючих форм бронхіальної астми та алергічного риніту легкого ступеня у дітей віком 2–6 років. За результатами власного дослідження доведено, що 6-місячне використання препарату є високоефективним (95,0%) та забезпечує контроль за перебігом хвороби. Монтелукаст особливо показаний у разі переважання нічних ознак захворювання, у випадках астми фізичного і психоемоційного навантаження, при аспіриновій астмі, розвитку загострень хвороби, зумовлених змінами метеоумов та вірусними інфекціями.

Ключові слова: алергічний риніт, бронхіальна астма, діти до 6 років, терапія, монтелукаст натрію.

Allergic rhinitis and bronchial asthma in preschool children: the possibilities of modern therapy of comorbid diseases

O.M. Okhotnikova, I.I. Hlohush

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article presents modern views on the problem of bronchial asthma and allergic rhinitis as comorbidity in children. The concept of single chronic allergic respiratory syndrome is considered. In accordance with international and national recommendations for the management of patients with bronchial asthma and allergic rhinitis, the place of leukotriene receptor antagonists in the treatment of this comorbidity is determined. The compliance in treatment of children with bronchial asthma and ways of its optimization are given. The use of montelukast sodium in the background therapy of the persistent forms of allergic rhinitis and bronchial asthma in children is scientifically substantiated. The treatment outcomes for the control therapy of mild persistent forms of bronchial asthma and allergic rhinitis in children aged 2–6 years with such leukotriene receptor antagonist as montelukast sodium are shown. According to the results of our own research, it has been proved that 6-month use of this drug is highly effective (95.0%) and provides the asthma control. Montelukast is especially indicated for treatment of such cases as night signs prevalence of the disease, related to physical and emotional stress asthma, aspirin-sensitive asthma, exacerbations that caused by the changes of meteorological conditions and viral infections.

Key words: allergic rhinitis, bronchial asthma, children under 6 years old, therapy, montelukast sodium.

Аллергический ринит и бронхиальная астма у детей дошкольного возраста: возможности современной терапии коморбидных заболеваний

Е.Н. Охотникова, И.И. Глогуш

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

В статье представлены современные взгляды на проблему бронхиальной астмы и аллергического ринита как коморбидной патологии у детей. Рассмотрена концепция единого хронического аллергического респираторного синдрома. Согласно последним международным и национальным рекомендациям по ведению больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом определено место антилейкотриенов в лечении этой коморбидной патологии. Приведены данные о комплаенсе в контролирующей терапии детей с бронхиальной астмой и путях ее оптимизации. Научно обосновано использование монтелукаста натрия в общей базисной терапии персистирующих форм аллергического ринита и бронхиальной астмы легкой степени тяжести у детей. Представлены результаты использования антилейкотриенового препарата монтелукаста натрия в контролирующей терапии персистирующих форм бронхиальной астмы и аллергического ринита легкого течения у детей в возрасте 2–6 лет. Результатами собственного исследования доказано, что 6-месячное применение препарата является высокоэффективным (95,0%) средством, обеспечивающим контроль за течением болезни. Монтелукаст особенно показан в случае преобладания ночных признаков заболевания, при астме физического и психоэмоционального напряжения, аспириновой астме, развитии обострений болезни, обусловленных изменениями метеоусловий и вирусными инфекциями.

Ключевые слова: антагонисты рецепторов цистеинил-лейкотриенов, монтелукаст натрия, бронхиальная астма, аллергический ринит, дети 2–6 лет.

Вступ

У наш час алергія є глобальною проблемою, з якою пов'язані значні медико-соціальні та економічні втрати. Так, алергічні захворювання і реакції реєструються у понад 50% населення Європи, з них понад 30% — у дітей. Серед 15 мільйонів інвалідів у світі питома вага хворих на бронхіальну астму (БА) становить 1% [57]. Астма посідає четверте місце у структурі причин загальної інвалідності

дітей віком 10–14 років [2,5,9]. Алергічний риніт (АР) діагностується приблизно у 40% дітей, зрідка зустрічається у дітей перших двох років життя, а найбільшого поширення набуває у шкільному віці [53].

Характерною особливістю алергічної патології сьогодення є тісний взаємозв'язок між atopічними захворюваннями: так, у 20–60% хворих на atopічний дерматит (АД) формується БА, у 30–45% — АР [41]. За даними епідеміологіч-

них досліджень, 15–40% пацієнтів з АР мають БА, а у 76–80% хворих з БА наявний АР. Враховуючи статистичні дані, стає зрозумілим, що АР є предиктором розвитку БА. На жаль, дуже часто дитині пізно виставляють діагноз АР — у віці 6–7 років, хоча перші його прояви можуть спостерігатися вже у 2–3-річних дітей і навіть у малюків. Підтвердженням цього є результати епідеміологічного дослідження (BAMSE), проведеного у Швеції, в якому вивчалися розвиток і поєднання найбільш поширених алергічних захворювань у дітей (АД, БА та АР) від дня народження до 12-річного віку. На першому році життя ізольований АР та ізольована БА зустрічалися у 2% дітей, а їх поєднання відзначено в 1% випадків серед усіх народжених дітей, *тобто БА і АР розвивались одночасно* [26,31].

Наявність АР обтяжує перебіг БА та інших хвороб ЛОР-органів, підвищує ризик розвитку середнього отиту з перфорацією, рецидивного і/або хронічного синуситу. Доведено, що АР призводить до порушення сну і повсякденної активності дітей. У хворих на АР мають місце проблеми із засинанням, епізоди нічних пробуджень, відчуття недосипання і втомленості після відпочинку [2,29].

Одним із частих симптомів респіраторної алергії є кашель, але нерідко йому приділяється недостатня увага. У якості симптому БА кашель може вказувати на неадекватний контроль астми, за відсутності wheezing-синдрому — на кашльову форму БА. Як правило, такі хворі добре реагують на використання бронхолітичної і протизапальної терапії [28]. Алергічний риніт також може супроводжуватися кашлем у результаті постназального затікання слизу та подразнення гортані і глотки. У таких хворих кашель зменшується або зникає після елімінації причинного алергену, використання блокаторів H₁-рецепторів гістаміну або інтраназальних кортикостероїдів (ІНКС). При поєднанні АР і БА кашель часто може розцінюватися не як прояв загального, коморбідного стану, а як ознака монохвороби. Кашель обтяжує перебіг БА і свідчить про неповний її контроль.

Недіагностований АР у пацієнта з БА може призводити до збільшення обсягу базової терапії астми до використання системних ГКС, тому дітей з АР необхідно обстежувати на наявність БА, а хворих на астму — на наявність АР [23].

Взаємозв'язок цих двох нозологій пояснюється єдиним морфологічним субстратом

(верхні і нижні дихальні шляхи), загальними тригерами і патогенетичними механізмами. Останнім часом розглядається концепція «єдиного хронічного алергічного респіраторного синдрому», де прояви риніту і транзиторної бронхообструкції розцінюються як маніфестація одного й того самого захворювання у верхніх і нижніх дихальних шляхах [51]. Загальний для обох захворювань механізм розвитку алергічної реакції негайного типу має дві фази: ранню (або класичний шлях) і пізню. У формуванні ранньої фази реакції беруть участь мастоцити (опасисті клітини) і базофіли, на яких фіксуються антитіла-реагени. У реалізації пізньої фази головна роль належить еозинофільному і меншою мірою нейтрофільному запаленню.

Під час ранньої фази імунної відповіді при приєднанні до антитіл-реагнів (специфічних до певних алергенів молекул імуноглобулінів Е (IgE) відповідних алергенів) з мастоцитів вивільнюються медіатори запалення: гістамін, який підвищує проникність судин і викликає спазм гладеньких м'язів, еозинофільний та високомолекулярний нейтрофільний хемотаксичні фактори, тромбоцит-активуючий фактор, що стимулює агрегацію тромбоцитів і вивільнення з них гістаміну і серотоніну. Активовані медіаторами еозинофіли виділяють вторинні медіатори: діаміноксидазу та арилсульфатазу; нейтрофіли вивільнюють тромбоцит-активуючий фактор і лейкотрієни. Отже, внаслідок викиду медіаторів запалення у гостру фазу відбувається скорочення гладеньких м'язів бронхів, посилюється кровотік у дихальних шляхах і зростає проникність судин, розвивається набряк слизової оболонки, зростає секреція слизу, що загалом погіршує дихальну функцію [22,42].

У розвитку пізньої фази реакції беруть участь макрофаги, еозинофіли і тромбоцити, на яких також фіксовані антитіла-реагени. При з'єднанні їх з відповідним алергеном з цих клітин виділяються медіатори, які викликають ушкодження тканин і розвиток запалення: мастоцити викидають цитокіни і хемокіни, що стимулює проліферацію, диференціювання і хемотаксис еозинофілів та Т-лімфоцитів-хелперів 2-го типу (Th₂). Th₂-лімфоцити, виділяючи цитокіни, підтримують хронічне запалення (табл. 1). Отже, велика кількість медіаторів залучається до розвитку БА та АР, з яких гістамін спочатку є найважливішим. Проте блокада рецепторів гістаміну не запобігає викиду лейкотрієнів активованими макрофагами, еозинофілами і тромбоцитами [22,42].

Таблиця 1

Медіатори симптомів при алергічному риніті [7]

Симптом захворювання	Патофізіологічний механізм	Передбачувані медіатори
Свербіння	стимуляція нервових закінчень	гістамін (H1-), простагландини
Закладення носа	набряк слизової оболонки	гістамін (H1-), кініни, LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Чханья	стимуляція нервових закінчень	гістамін (H1-), LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Ринорея	стимуляція секреції слизу	гістамін (H1-) — пряма дія і через мускариновий ефект, LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Неспецифічна гіперреактивність	пізня фаза алергічного відгуку	ейкозаноїди, хемокіни

Як видно з табл. 1, надзвичайно важливу роль у розвитку АР відіграють ліпідні медіатори алергії – лейкотрієни. Лейкотрієни посідають ключове місце у патогенезі широкого спектра запальних хвороб, включаючи БА, АР і алергічний кон'юнктивіт, АД, кропив'янку, атеросклеротичні ураження серцево-судинної системи, запальні хвороби кишечника, розсіяний склероз, рак тощо [20]. Джерелом лейкотрієнів є арахідонова кислота, яка утворюється з мембранних фосфоліпідів клітини під впливом ферменту фосфоліпази А₂ у результаті дії на мембрану клітин різних ушкоджуючих агентів. Їх утворення відбувається у процесі подальшого метаболізму арахідонової кислоти за ліпооксигеназним шляхом за участю клітин запалення (нейтрофілів, базофілів, опасистих клітин, еозинофілів, макрофагів) [11,45,56].

Протягом кількох останніх десятиліть серед поглядів на патогенез алергічних захворювань, у тому числі АР і БА, панує запальна концепція, яка заснована, передусім, на існуванні мінімального персистуючого запалення (Minimal Persistent Inflammation). Ця концепція є одним із ключових понять в алергології. Згідно з нею, у пацієнтів з алергією, які безпосередньо контактують з причинно-значущими алергенами, алергічний запальний процес відбувається постійно, навіть у випадку повної відсутності симптоматики. Мінімальний рівень персистуючого запалення проявляється інфільтрацією запальними клітинами (еозинофілами і нейтрофілами), а також експресією молекул адгезії [25]. Клінічно наявна алергічна симптоматика – це лише «пік алергічного айсбергу». Такі хвороби, як БА, АР та АД, навіть у період клінічного благополуччя (ремісії) характеризуються наявністю хронічного запального процесу. При АР цистеїнілові лейкотрієни (Cys-LT), до яких належать LTC₄, LTD₄, LTE₄ і LTB₄, у більшій мірі, ніж гістамін, сприяють гіперплазії слизової оболонки бронхів і порожнини носа. Ці ліпідні речовини, що утворюються з арахідонової кислоти під дією 5-ліпооксигенази, є потужними прозапальними медіаторами, які

викликають бронхоконстрикцію, гіперсекрецію слизу і порушення його кліренсу, стимулюють приплив еозинофілів та інших запальних клітин, підвищують проникність кровоносних судин у 100 разів ефективніше гістаміну, стимулюють проліферацію і диференціацію міофібробластів, сприяючи розвитку субепітеліального фіброзу [13]. Механізм, завдяки якому розвивається носова блокада при АР, пов'язаний з активацією Cys-LT-1-рецептора [13] і значним виділенням оксиду азоту, що призводить до розширення кровоносних судин та накопичення слизу у порожнині носа з подальшою гіперплазією слизової оболонки. Тому хворі повинні отримувати протизапальну терапію не тільки під час гострих клінічних проявів, але й на етапі реабілітації [7].

З урахуванням єдності патогенезу БА та АР стає зрозумілим, що для лікування і попередження розвитку запального процесу при алергічних хворобах потрібна протизапальна терапія, яка здатна блокувати рецептори і гістаміну, і лейкотрієнів.

Сучасна програма й алгоритм раціональної фармакотерапії БА та АР включають спільні за механізмом дії і походженням лікарські засоби – інгаляційні та інтраназальні кортикостероїди (КС) і кромони [8], блокатори рецепторів лейкотрієнів. Різниця полягає лише в тому, що у контролюючій терапії АР використовуються H1-антигістамінні засоби II покоління та їх активні метаболіти, які мало ефективні при БА, а для ліквідації загострення БА застосовуються бронхолітики, а у разі АР – деконгестанти і засоби елімінаційно-іригаційної терапії [21,22,37–40].

На сьогодні розроблено та успішно впроваджено у клінічну практику лікарські засоби – блокатори рецепторів лейкотрієнів і блокатори рецептора гістаміну 1-го типу (H1-гістаміну). У міжнародному керівництві з ведення хворих на АР – АRIA – наведено рекомендації [21,22] щодо лікування, які варіюють залежно від виразності симптоматики. Інтраназальні КС показані при усіх варіантах АР, окрім сезонного риніту легкого ступеня, а пероральні неседа-

тивні H1-блокатори II генерації (лоратадин, цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин) вважаються препаратами вибору при легкому перебігу АР [3], окрім випадків персистуючого АР з важким або середньоважким перебігом. Ці препарати швидко (менш ніж через 30–60 хвилин) і безпечно (навіть при тривалому застосуванні у дітей) усувають носові та очні симптоми, вони помірно ефективні при закладенні носа [17]. Відзначено, що регулярний прийом H1-блокаторів більш ефективний, ніж застосування за вимогою [54].

Відомо, що порівняння ефективності монотерапії інгаляційними КС і препаратами антилейкотрієнів у дітей та дорослих з персистуючою БА свідчить про очікувану перевагу інгаляційних КС [57], особливо у пацієнтів з помірно вираженою бронхообструкцією, однак не можна не враховувати результати практичних досліджень. Безперечно, інгаляційні КС є най-

більш ефективною групою препаратів для контролю БА, проте тільки у тому випадку, якщо пацієнт дійсно їх застосовує, тобто при рівні прихильності (комплаєнсу) понад 80%. Прихильність до терапії інгаляційними КС є особливо низькою у підлітків, у яких цей показник часто становить менше 40% [30], тому у таких пацієнтів блокатори рецепторів лейко-трієнів, які представлені таблетованими формами і застосовуються один раз на добу, дійсно можуть бути ефективною альтернативою інгаляційним КС в якості монотерапії при легкій персистуючій БА [3,13,19]. Крім того, бронхоспазм, який викликаний фізичним зусиллям, також найбільш притаманний дітям і підліткам з БА. Ефективність антилейкотрієнів, зокрема монтелукасту натрію, у запобіганні бронхоспазму, викликаного фізичним зусиллям, переконливо доведена результатами багатьох великих клінічних досліджень у дітей і дорослих,

Таблиця 1

Медіатори симптомів при алергічному риніті [7]

Тактика лікування	Сезонний алергічний риніт		Цілорічний алергічний риніт	
	діти	дорослі	діти	дорослі
H1-блокатори:				
пероральні	A	A	A	A
інтраназальні	A	A	A	A
очні краплі	A	A	B	B
Кортикостероїди:				
інтраназальні	A	A	A	A
пероральні	A	B	B	B
внутрішньом'язові	A	B	B	B
Кромони:				
інтраназальні	A	A	A	B
очні краплі	A	A	B	B
Антагоністи лейкотрієнів	A	A (>6 років)		
Деконгестанти:				
інтраназальні	C	C	C	C
пероральні	A			
пероральні + H1-блокатори	A	B	B	B
Антихолінергічні засоби			A	A
Гомеопатичні засоби	D	D	D	D
Акупунктура	D	D	D	D
Фітотерапія	B	D	D	D
Алерген-специфічна імунотерапія алергічного ринокон'юнктивіту				
підшкірна	A	A	A	A
сублінгвальна	A	A	A	A
інтраназальна	A			
Алерген-специфічна імунотерапія бронхіальної астми				
підшкірна	A	A	A	A
сублінгвальна	A	A	A	A
Моноклональні антитіла проти імуноглобуліну E (IgE)	A	A (>6 років)	A	A (>6 років)
Елімінація алергенів (АГ):				
домашній пил	D	D	D	D
інші внутрішньожитлові АГ	D	D	D	D
загальне усунення АГ			A (БА)	
часткове усунення латексу			B	

причому в процесі постійного і тривалого прийому препарату його захисний ефект щодо фізичного навантаження не знижується [13].

Раціональна терапія АР може значно покращити перебіг БА за рахунок зниження потреби у бронхолітиках, зменшення частоти загострень і поліпшення легеневої функції (GINA, 2014–2017) [37–40]. Н1-блокатори II покоління ефективні в зменшенні постнавантажувального бронхоспазму, кашлю у дітей з легким перебігом пилкової астми та АР [1,14]. Призначення Н1-антигістамінів покращує фармакологічний контроль вірус-індукованих загострень БА [6] за рахунок протизапального ефекту (впливу на експресію молекул адгезії – ICAM-1) епітеліоцитів.

Монтелукаст достовірно зменшує кількість еозинофілів і опасистих клітин у біоптаті слизової оболонки бронхів після шести тижнів лікування хворих на легку астму [55]. Він на 80% знижує число еозинофілів у біоптаті бронхів порівняно з плацебо [48] і рівень ендотеліну-1 та катіонного білка еозинофілів у плазмі крові у дітей з atopічною БА [49]. Монтелукаст пригнічує запалення при загостренні БА у дітей завдяки підвищенню регуляторного впливу CD4+CD25+ Т-лімфоцитів, які секретують протизапальні цитокіни інтерферон- γ та інтерлейкін-10 [33].

Слід зазначити, що з позицій доказової медицини для лікарів становить практичний інтерес інформація про рівні доказовості рекомендацій із застосування лікарських препаратів при АР (ARIA) (табл. 2).

Згідно з міжнародними рекомендаціями (ARIA, 2008, 2010) [21,22], з метою оптимізації лікування АР у дітей необхідно на практиці застосовувати наступне.

За наявності кон'юнктивіту додати:

- пероральний блокатор Н1-рецепторів;
- або блокатор Н1-рецепторів у вигляді очних крапель;
- або препарат кромонів у вигляді очних крапель [8];
- або фізіологічний розчин;

Обговорити питання про доцільність проведення алерген-специфічної імунотерапії.

Терапія коморбідних АР та БА має такі особливості:

- лікування астми слід проводити відповідно до вітчизняного уніфікованого клінічного протоколу [18] і міжнародних рекомендацій GINA [20,37-40];
- деякі препарати ефективні як при АР, так і астмі (наприклад, КС та антагоністи лейкотрієнів) [21,22,47];

- проте інші лікарські засоби ефективні лише при АР або БА (наприклад, β_2 -агоністи короткої чи тривалої дії відповідно) [43];
- деякі препарати при АР більш ефективні, ніж при БА (наприклад, блокатори Н1-гістамінових рецепторів) [9,14];
- оптимальне лікування АР може поліпшити перебіг коморбідної БА;
- пероральні препарати можуть впливати на симптоми з боку як носа, так і бронхів;
- безпечність інтраназальних КС переконливо доведена [21,22]. Однак у великих дозах інгаляційні (ендобронхіальні) КС можуть розвивати побічні реакції [20,37–40]. При одночасному використанні інтраназальних та інгаляційних КС можлива сумація побічної дії препаратів.

Відомо, що ремоделінг бронхів може призводити до незворотних наслідків — розвитку фіброзу та склерозу стінки бронхів і формування інвалідності хворих. Останнім часом доведений дуже важливий факт участі монтелукасту у гальмуванні процесів ремоделювання бронхів, яке відбувається навіть у дітей з легкою БА, коли під час синтезу колагену С-пептид термінального типу проколагену (P1CP) вивільнюється у міжклітинний простір. У пацієнтів з БА встановлено зворотне співвідношення між рівнями P1CP і ОФВ1, а також лінійна залежність між вмістом P1CP і кількістю еозинофілів, що свідчить про ремоделінг стінки бронхів [32].

Слід зазначити, що з позицій клінічної фармакології пригнічення синтезу лейкотрієнів, як найважливіших ліпідних медіаторів алергії, і блокаду їх фізіологічної дії (див. табл. 1) неможливо здійснити за допомогою КС та Н1-антигістамінних препаратів. Звідси випливає беззаперечна умова нової стратегії раціональної патогенетичної терапії АР на сучасному етапі — застосування інгібіторів рецепторів лейкотрієнів (монтелукасту натрію) [12,52]. J.A. Lagos і G.D. Marshall [46] у своєму огляді про застосування монтелукасту в терапії АР на підставі численних даних літератури дійшли висновку, що монтелукаст «належить до унікального класу ліків», які останнім часом активно впроваджено у клінічну практику.

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів можуть використовуватися для лікування сезонного АР у дітей і дорослих, а також у дошкільнят з персистуючим АР. Низку досліджень проведено у пацієнтів із сезонним АР з використанням монтелукасту, результати

порівнювали з плацебо. Доведено ефективність монтелукасту щодо усіх назальних та очних симптомів. Комбінована терапія монтелукастом і цетиризином, яка розпочата за 6 тижнів до початку сезону пилкування, була ефективною у профілактиці симптомів АР; вона також зменшувала алергічне запалення у слизовій оболонці носа в період контакту з алергенами. У пацієнтів із сезонним АР у поєднанні з БА монтелукаст значно поліпшував назальні та бронхіальні симптоми, зменшуючи потребу у використанні β_2 -агоністів короткої дії [46,50]. Таким чином, антагоністи лейкотрієнових рецепторів більш ефективні, ніж плацебо, порівняно з Н1-антигістамінними препаратами, але менш ефективні, ніж інтраназальні КС, для лікування сезонного АР [21,22]. Застосування монтелукасту у поєднанні з Н1-антигістамінами II покоління у певної категорії пацієнтів деякі автори вважають порівняним за фармакологічним ефектом з інтраназальними КС [46,50]. Раніше було доведено, що завдяки блокаді CysLT-1-рецепторів та інгібуванню активного утворення оксиду азоту блокатори CysLT-1-рецепторів (монтелукаст) стали широко використовуватися в отоларингологічній практиці при станах, що пов'язані з гіперпластичним процесом слизової оболонки порожнини носа (поліпоз, аденоїдні вегетації, риносинусит), з метою зменшення активності процесу [34].

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст) є альтернативною терапією першої лінії легкої персистоючої БА. Отримано докази ефективності монтелукасту в якості початкової (пробної) контролюючої терапії дітей із легкою астмою за рахунок бронхопротекції і зменшення запалення у дихальних шляхах (знижує рівень видихуваного оксиду азоту (NO) у дошкільнят з алергічною астмою). Застосування монтелукасту є обґрунтованим у хворих, які не можуть або не хочуть приймати інгаляційні КС, а також у поєднанні з остан-

німи, оскільки механізми дії цих двох груп відрізняються і доповнюють один одного. Монтелукаст ефективний для лікування вірус-індукованої бронхіальної обструкції і зменшення частоти загострень у дітей віком 2–5 років [16,36].

З метою проведення оптимально ефективної та безпечної фармакотерапії у дітей перед призначенням лікування будь-якої хвороби лікар повинен відповісти на наступні запитання:

- Яких конкретно результатів лікування хворої дитини лікар хоче досягти?
- Які лікарські засоби можуть сприяти досягненню бажаного результату терапії?
- Який препарат у цьому плані найбільше підходить хворому?
- Яким чином застосувати препарат, щоб його дія була найефективнішою?
- Які побічні реакції може викликати препарат, чи може він зашкодити хворому?
- Яке співвідношення можливих користі і шкоди при застосуванні лікарського засобу і яка фармакоекономіка лікування?

У дитячій практиці при персистоючій БА легкого та середньоважкого перебігу [10], сезонному і персистоючому АР у дітей, починаючи з 2-річного віку, застосування таблетованої форми препарату має перевагу в плані базової терапії хворих на астму, оскільки більшість пацієнтів неправильно використовують дозовані інгалятори з топічними КС [47]. Окрім того, серед батьків хворих дітей і навіть педіатрів широко поширена стероїдофобія. У пацієнтів з астмою і коморбідним АР застосування монтелукасту дозволяє досягти тривалої ремісії, попередити формування інвалідності, збільшити активність дитини і в кінцевому підсумку поліпшити якість життя дітей та їхніх сімей [1,6]. За кордоном застосовується гранульована форма монтелукасту по 4 мг для лікування БА у дітей віком 6–12–23 місяці та АР у дітей віком 6–23 місяці [46].

Слід згадати про ще один аспект успішної фармакотерапії будь-якої хвороби, а саме про комплаєнс. Результати досліджень свідчать про низький рівень комплаєнсу у дітей з БА — 50–77%, що є складною проблемою для лікаря. Субоптимальна прихильність до лікування асоціюється з недостатнім рівнем контролю астми та збільшенням ризику госпіталізацій, частоти загострень хвороби і значними економічними втратами. Групу ризику низького комплаєнсу становлять діти з неблагополучних сімей і соціально дезадаптовані діти та підлітки

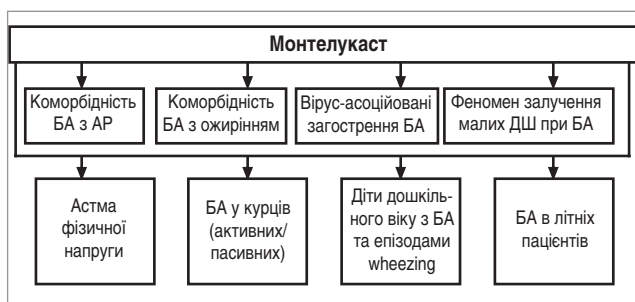


Рис. 1. Ефективність монтелукасту, доведена рандомізованими контрольованими дослідженнями і real-life-дослідженнями, при різноманітних астма-фенотипах/-ендотипах [3]

через їх психологічну неврівноваженість, відмову від інгаляційної терапії, прийом психоактивних речовин [24,44]. У збереженні високої прихильності до терапії (понад 80%) велике значення має частота дозування препарату. Так, дворазовий на добу прийом ліків забезпечує комплаєнс лікування у 71% хворих, тоді як чотириразовий — лише у 18% пацієнтів, тому слід віддавати перевагу тим лікарським засобам, які скорочують кількість прийомів препарату на добу [35,44].

Отже, у наш час інгібітори лейкотрієнових рецепторів мають доведену ефективність при таких захворюваннях і станах [13,27]:

- АР;
- поєднання БА та АР;
- БА з домінуючим бронхоспазмом, індукованим фізичним зусиллям;
- БА у маленьких дітей, особливо вірус-індукована;
- БА, яка не контролюється монотерапією інгаляційними КС або комбінацією «інгаляційний КС + β_2 -агоністи тривалої дії», в якості додаткової терапії;
- аспіринова БА;
- легка персистуюча БА, в якості альтернативи інгаляційним КС;
- в якості терапії «крок униз» у разі досягнення стійкого контролю БА при лікуванні інгаляційними КС або комбінацією «інгаляційний КС + β_2 -агоністи тривалої дії».

Одним з ефективних препаратів монтелукасту натрію (надалі — монтелукаст) є «Мілукант» (виробник — фармацевтична компанія «АДАМЕД», Польща). Впливаючи на гістамінзалежну фазу алергічної реакції і лейкотрієновий шлях запалення дихальних шляхів, на який не впливають інгаляційні КС, Мілукант дозволяє більш ефективно контролювати симптоми як БА, так і АР [10]. Препарат рекомендують приймати один раз на день ввечері: дітям з 2 до 5 років — по 4 мг (жувальна таблетка), дітям віком 6–14 років — по 5 мг (жувальна таблетка) і підліткам старше 15 років і дорослим — по 10 мг (1 таблетка, вкрита оболонкою) на ніч незалежно від прийому їжі. Проста і зручна схема прийому препарату забезпечує високу прихильність пацієнтів до призначеної терапії. Мілукант рекомендований як для стартової (пробної) терапії, так і для базового лікування АР і БА легкого перебігу, полінозу та пилкової астми, а також у комплексному лікуванні астми фізичного навантаження і вірус-індукованої астми.

Показання до застосування Мілуканта у дітей віком 2–14 років [10]:

- Як додаткове лікування легкої і середньоважкої персистуючої БА, частково контрольованої інгаляційними КС, а також астми з недостатнім контролем за допомогою β_2 -агоністів короткої дії за необхідності.
- Альтернативна монотерапія замість низьких доз інгаляційних КС легкої персистуючої БА, при якій впродовж останнього часу не було серйозних нападів БА, що вимагали б використання оральних КС, а також терапія тих хворих, які не можуть застосовувати інгаляційних КС.
- Профілактика БА з домінуючим бронхоспазмом внаслідок фізичного навантаження.
- Полегшення симптомів сезонного і цілорічного АР.

Розмаїття позитивних властивостей препарату «Мілукант» приваблює як батьків дітей, хворих на різні прояви респіраторної алергії, так і лікарів, що спонукало і нас отримати власний досвід його застосування і визначити його ефективність та безпеку.

Мета дослідження — оцінити ефективність і безпечність терапії нестероїдним протизапальним препаратом антилейкотрієнової дії монтелукасту натрію у дітей перших 6 років життя, хворих на легку і середньоважку персистуючу БА у комбінації з АР, і дітей з повторними епізодами обструктивного бронхіту.

Матеріал і методи дослідження

До обстеження було залучено 30 дітей дошкільного віку — від 2 до 6 років (основна група), які були розподілені на дві групи: 1-ша група — 10 дітей (середній вік $36,4 \pm 2,7$ місяця) з повторним обструктивним бронхітом (ОБ) і 2-га група — 10 хворих на легку і середньоважку персистуючу БА (середній вік $32,0 \pm 3,9$ місяця) з фенотипами астми фізичного і психоемоційного навантаження та вірус-індукованої астми. Їм був призначений монтелукаст натрію (Мілукант).

Групу порівняння склали 10 дітей такого самого віку, хворі на легку і середньоважку астму, які отримували лікування будесонідом в небулах.

Більшість хворих (67%) становили хлопчики, що відбиває характерні особливості БА у дітей. Групи були рандомізовані за віком і статтю.

Лікарські засоби призначались випадковим методом відразу після усунення ознак бронхообструкції — на 2–3–4 день госпіталізації до стаціонару. Діти основної групи отримували

Мілукант перорально у вигляді жувальної таблетки 1 раз на добу на ніч у дозі 4 мг. Хворі групи порівняння лікувалися інгаляційним базовим препаратом будесонідом у небулах у низьких дозах (250 мкг 2 рази на добу). Тривалість терапії кожним препаратом становила шість місяців. Катамнестичний період спостереження склав один місяць.

Критеріями включення у клінічне дослідження були: діагноз БА; діагноз ОБ; вік від 2 до 6 років; згода пацієнта/батьків пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення: онкологічні, гематологічні, системні та ендокринні захворювання; гострі і хронічні захворювання нирок і печінки; набуті та вроджені вади серця; аномалії розвитку дихальної системи; тимомегалія; гострі і хронічні неврологічні та психічні захворювання; важкі супутні захворювання з несприятливим прогнозом; непереносимість досліджуваних препаратів в анамнезі; відмова пацієнта чи батьків (опікунів) від участі у дослідженні з будь-якої причини.

Діагноз БА виставлявся згідно з Уніфікованим протоколом надання первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дітям з бронхіальною астмою (наказ МОЗ України №868 від 08.10.2013) [18] та критеріїв Міжнародного консенсусу з БА GINA перегляду 2014–2015–2016 рр. [37–39].

Діагноз ОБ ставився згідно з Протоколом надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» (наказ МОЗ України №18 від 13.12.2005) [15].

Діагностика АР проводилася відповідно до рекомендацій Міжнародної асоціації алергологів за документом ARIA (2008–2010 рр.) [21,22].

З метою дослідження впливу монтелукасту натрію на перебіг клінічної симптоматики і характеру змін запального процесу у хворих на БА та повторний ОБ у динаміці спостереження проведено дослідження сироваткових рівнів загального IgE (методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою системного аналізатора імуноферментного фотометра Multiscan Plus (Labsystems, Франція), інтерферону- γ (IFN- γ), інтерлейкіну-13 (IL-13, методом непрямого твердофазного ІФА із застосуванням стандартних діагностичних наборів виробництва Invitrogen Corporation, США, – Human INF- γ , Human IL-13, – призначених для кількісного визначення людського ІНФ- γ та ІЛ-13 у сироватці крові і культури клітин) на імуноферментному

аналізаторі iEMS Labsystems (Фінляндія). Для визначення вікових нормативів цих показників обстежено 14 практично здорових дітей із середнім віком $36,9 \pm 3,3$ місяця, які не мали хронічних вогнищ інфекції і не хворіли на ГРВІ впродовж останнього місяця (група контролю).

Для виконання поставлених задач у всіх дітей до і після лікування проводили оцінку клінічних показників, визначення рівнів загального IgE, ІЛ-13 та ІФН- γ у динаміці спостереження: до лікування та через шість місяців від початку терапії.

З анамнезу обстежених дітей відомо, що на першому році життя у 57,5% хворих мали місце часті ГРВІ з проявами обструкції дихальних шляхів. Катарально-гнійний ендобронхіт у грудному віці перенесли 18% дітей. Інші інфекційні хвороби (вітряну віспу, червінку, кір, епідемічний паротит) відмічено у 25% дітей.

Серед супутніх хвороб в обстежених дітей із значною частотою реєструвалась патологія ЛОР-органів: аденоїдит – у 71,4% хворих, хронічний тонзиліт – у 16,8% хворих, що зумовило часті ГРВІ у 78,5% дітей. Патологія органів травлення відзначалась у 47,5% пацієнтів.

У 67,3% дітей БА вперше маніфестувала в ранньому віці (табл. 3).

Дані проведеного етапу дослідження підтверджують головну тенденцію сучасної еволюції БА, що дебют хвороби відбувається вже у перші роки життя дитини, який у середньому припадає на вік $2,8 \pm 0,3$ року, і у 78,5% дітей розвивається на тлі ГРВІ.

Тривалість астми становила 2–4,5 року (у середньому $3,1 \pm 0,3$ року), а тригерами її загострень були аероалергени (побутовий пил, пилок рослин, тварини), фізичне зусилля, ГРВІ, вдихання холодного повітря, емоційний стрес, зміни метеоумов.

На початку дослідження у всіх хворих симптоми астми відзначалися частіше, ніж раз на тиждень, нічні пробудження через прояви астми – більше одного разу на тиждень, тому була потреба у призначенні контролюючої терапії.

Таблиця 3
Розподіл дітей, хворих на бронхіальну астму, за віком початку хвороби

Вік	Загальна кількість дітей, хворих на повторні ОБ та бронхіальну астму	
	абсолютне число	%
до 3 років	17	56,7
3–6 років	13	43,3
Загалом	30	100,0

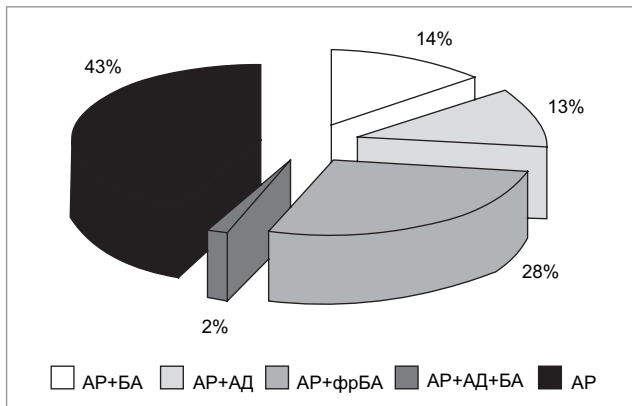


Рис. 2. Частота коморбідних захворювань у дітей дошкільного віку з алергічним ринітом за 2016 рік за даними звернень у РКДП НДСЛ «ОХМАТДИТ» до дитячих алерголога та оториноларинголога

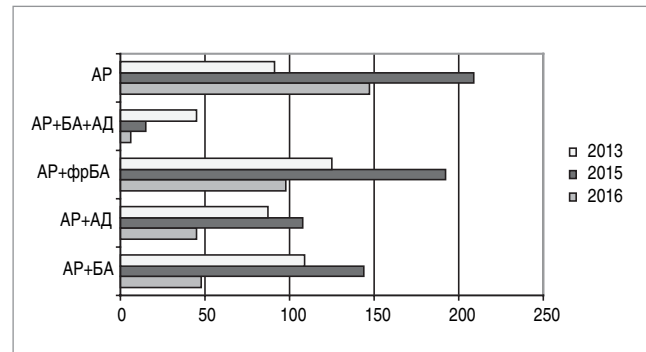


Рис. 3. Порівняльна частота алергічних коморбідних захворювань у дітей дошкільного віку з алергічним ринітом за 2013, 2015 і 2016 роки за даними звернень у РКДП НДСЛ «ОХМАТДИТ» до дитячих алерголога та оториноларинголога (фрБА — фактор ризику бронхіальної астми, потенційна бронхіальна астма)

Результати дослідження та їх обговорення

Перший етап дослідження був присвячений визначенню частоти АР та його коморбідності з іншими найбільш поширеними алергічними хворобами.

За даними звертань у Республіканську консультативно-діагностичну поліклініку (РКДП) Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «ОХМАТДИТ» до дитячих алерголога і оториноларинголога, частота АР за 2016 р. у дітей перших шести років склала 50,5%. З них поєднання АР з повторними епізодами ОБ, що є фактором ризику розвитку БА (фрБА), тобто потенційною астмою, відзначено у 28% дітей. Комбінацію АР і вже діагностованої БА зареєстровано у 14% хворих, а загальна коморбідність АР у дітей з потенційною і вже діагностованою астмою сягала 42%. Поєднання АР з АД спостерігалось у 13% випадків, комбінацію АР, БА та АД відзначено у 2%, поєднання АР з потенційною та діагностованою БА та АД — у 55%, а ізолюваний АР сягав 43% (рис. 2).

За даними звертань у РКДП НДСЛ «ОХМАТДИТ» до дитячих алерголога та оториноларинголога, частота АР за 2013 р. у дітей до 6 років склала 50,8% [3]. Як видно з табл. 4,

поєднання АР з повторними ОБ (тобто потенційною БА) виявлено у 27,4% дітей, комбінація АР та діагностованої БА — у 23,9%, а разом коморбідність АР у дітей з повторними ОБ і вже діагностованою БА сягала 51,1%, поєднання АР з АД було в 19% випадків, комбінація АР з діагностованою БА і АД — у 10%, поєднання АР з потенційною і діагностованою БА та АД — у 61,3%, ізолюваний АР сягав майже 20 (19,9%) (рис. 3).

Отже, з 2012 р. настороженість лікарів щодо АР щороку зростала, а тому і його діагностика була найвищою. Разом з тим знизився рівень виявлення БА за рахунок зростання частоти хворих з повторними епізодами ОБ, тобто потенційною астмою, без її подальшого алергологічного підтвердження, що загрожує пізнім призначенням пробної терапії у дітей групи високого ризику, що передбачено вітчизняними і міжнародними документами з ведення астми у дітей перших 5–6 років життя [18,36].

Якщо ж виходити при аналізі коморбідності з позицій БА як основного, до того ж найважчого, захворювання, то з коморбідних хвороб у 62,5% обстежених хворих на астму діагностовано АР і 12,5% дітей мали прояви АД,

Таблиця 4

Динаміка поширеності (у %) алергічної коморбідної патології у дітей перших 6 років життя з алергічним ринітом за 2013, 2015 і 2016 роки за даними звернень у РКДП НДСЛ «ОХМАТДИТ» до дитячих алерголога та оториноларинголога

Рік	Різновид коморбідності патології (%)				
	Ізолюваний алергічний риніт	алергічний риніт + atopічний дерматит	алергічний риніт + бронхіальна астма	алергічний риніт + фактор ризику бронхіальної астми	алергічний риніт + бронхіальна астма + atopічний дерматит
2013 рік	19,9	19,0	23,9	27,4	10,0
2015 рік	31	16	22	29	2
2016 рік	43	13	14	28	2

Таблиця 5

Динаміка клінічних проявів у дітей 2–6 років, хворих на бронхіальну астму, на тлі терапії монтелукастом і будесонідом (M±m)

Клінічні прояви	Діти, хворі на повторний обструктивний бронхіт та бронхіальну астму					
	до лікування		через 3 місяці лікування		через 6 місяців лікування	
	монтелукаст (n=20)	будесонід (n=10)	монтелукаст (n=20)	будесонід (n=10)	монтелукаст (n=20)	Будесонід (n=10)
Утруднене дихання, задишка	14,2±1,1	13,8 2,4	7,1±0,6*	6,3 0,02□	7,0±0,7**	5,9±0,3
Нічні симптоми	2,8±0,4	3,1 0,8	0,2±0,04*	0,4 0,09□	0**	0,2±0,01□□
Використання бронхолітиків	11,3±1,2	13,2 2,2	1,8±0,2*	1,1 0,3□	1,9±0,2	1,0±0,2
Число днів без симптомів	19,3±1,7	17,9 0,8	25,3±2,3*	26,1 1,2□	24,0±2,2	28,5±2,3

Примітки: * – достовірність різниці між показниками до і через 3 місяці лікування монтелукастом ($p < 0,05$); □ – достовірність різниці між показниками до і через 3 місяці лікування будесонідом ($p < 0,05$); ** – достовірність різниці між показниками лікування монтелукастом від 3 до 6 місяців ($p < 0,05$); □□ – достовірність різниці між показниками лікування будесонідом від 3 до 6 місяців ($p < 0,05$)

37,5% пацієнтів мали харчову і медикаментозну алергію. Отже, значна кількість дітей обстежених груп мала поліорганны прояви алергії, що свідчить про бурхливу еволюцію алергічного «маршу».

Таким чином, важливою рисою алергічних хвороб у дітей дошкільного віку є висока частота АР, як ізольованого, так і в поєднанні з БА та шкірною алергією, тобто характерний високий рівень їх коморбідності, що обов'язково слід враховувати у виборі обсягу як стартової (пробної), так і подальшої (контролюючої) терапії БА.

Проведена базова контролююча терапія монтелукастом і будесонідом виявила позитивну динаміку проявів астми у всіх дітей, ефект якої полягав у зниженні частоти нападів ядухи і потреби у бронхолітиках швидкої дії, поліпшенні самопочуття, збільшенні числа днів без проявів астми (табл. 5).

У процесі терапії монтелукастом позитивна динаміка клінічних проявів, яка відзначалася вже на першому тижні лікування (на 2–3 день у 15 (75%)), була більш виразною наприкінці першого місяця використання препарату і зберігалася протягом усього періоду дослідження (табл. 5).

Достовірне зниження загальної кількості епізодів утрудненого видиху мало місце на четвертому тижні терапії монтелукастом (з 14,2±1,1 до 7,1±0,6; $p < 0,05$). Середня частота нічних епізодів задишки до лікування цим препаратом склала 2,8±0,4, а після трьох місяців терапії ці симптоми не спостерігалися. На тлі лікування монтелукастом у всіх хворих виявлено тенденцію до збільшення (на 28,5%; $p > 0,05$) кількості днів без симптомів астми. Істотною особливістю ефекту монтелукасту стало зменшення або повна відсутність симптомів, зумовлених гіперреактивністю дихальних шляхів: виникнення кашлю і wheezing (свистячого

дихання) при фізичному зусиллі, емоційному стресі, вдиханні холодного повітря. Загалом ефективна терапія монтелукастом була у 19 (95,0%) дітей.

Відмінні результати за 5-бальною шкалою отримано у 16 (80%) дітей, що проявлялось відсутністю епізодів задишки і дихального дискомфорту та потреби у бронхолітиках короткої дії; фізична активність була нормальною, тобто був досягнутий повний контроль за перебігом БА. Добрий ефект відзначено у 3 (15%) хворих – епізоди задишки зникли, але зрідка були випадки wheezing, турбував рідкий сухий кашель, що іноді вимагало застосування комбінації фенотеролу з іпратропіумом бромідом (у дітей до 4 років) або сальбутамолу (у дітей 4 років і старше). Як задовільна ефективність терапії монтелукастом оцінена у 1 (5%) хворого, який скаржився на періодичні епізоди wheezing, що виникали зрідка, були короткими і легкими. Загалом кількість ознак астми під впливом лікування монтелукастом вірогідно ($p < 0,05$) знизилась у 2,2±0,1 разу; відзначалося менше у 2,8±0,3 разу нічних симптомів хвороби; у 6±0,4 разу скоротилася потреба у бронхолітиках, у 1,3±0,1 разу збільшилася кількість безсимптомних днів впродовж місяця. Слід окремо зауважити, що на тлі лікування монтелукастом у всіх хворих на БА з коморбідним АР і у всіх дітей з БА і супутнім АД відбулася значна регресія клінічної симптоматики.

Порівняння ефективності терапії хворих на повторний ОБ та БА монтелукастом і будесонідом не виявило істотних розбіжностей між кількістю епізодів задишки у дітей, які отримували обидва препарати: суттєве зниження (у 1,7±0,3 разу і 1,8±0,2 разу відповідно; $p < 0,05$) спостерігалось наприкінці четвертого тижня лікування і залишалось таким до закінчення курсу терапії (табл. 5). У пацієнтів обох

Таблиця 6

Динаміка клінічних проявів у дітей 2–6 років з повторним обструктивним бронхітом і бронхіальною астмою на тлі терапії монтелукастом

Показник	Повторна бронхообструкція			
	обструктивний бронхіт (n=10)		бронхіальна астма (n=10)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Частота ГРВІ	5,5±0,4	2,8±0,4*	6,1±0,4 [#]	4,2±0,3 [#]
Частота епізодів бронхообструкції	3,8±0,3*	1,8±0,2*	4,1±0,4 [#]	2,1±0,2 [#]

Примітки: * - достовірна різниця між показниками у дітей з повторними ОБ до та після лікування; [#] – достовірна різниця між показниками у дітей з БА до та після лікування.

груп відзначалося вірогідне ($p < 0,05$) зниження нічних симптомів (у $8,3 \pm 1,1$ разу у випадку лікування монтелукастом і у $4,5 \pm 0,9$ разу при терапії будесонідом) після місячного курсу, що зберігалось до кінця лікувального періоду. У хворих на тлі терапії монтелукастом на третьому місяці лікування нічних епізодів задишки зовсім не відмічено, а у дітей на тлі терапії будесонідом зрідка мали місце ($0,21 \pm 0,01$ разу) нічні епізоди хвороби за відповідний час спостереження. Стосовно потреби в ситуаційній терапії у хворих обох груп відбувалися аналогічні зміни: суттєве зниження числа інгаляцій фенотеролу з іпратропіумом бромідом або салбутамолу за потреби в кінці третього місяця терапії у $5,2 \pm 0,3$ разу за умов лікування монтелукастом і у $8,1 \pm 0,4$ разу у випадку терапії будесонідом, що спостерігалось і наприкінці 6-місячного курсу лікування. Отже, терапія монтелукастом дітей, хворих на повторний ОБ і легку БА, за впливом на редукцію клінічних проявів астми, принаймні, була настільки ж ефективною, як і лікування низькими дозами будесоніду.

При лікуванні хворих на середньоважку БА монтелукаст дещо поступався будесоніду за швидкістю регресії клінічних симптомів БА, але перевершував останній за впливом на ліквідацію нічних проявів хвороби і на пов'язане з цим поліпшення якості сну дітей. Монтелукаст також мав значні переваги для хворих та їхніх батьків у зв'язку з можливістю прийому у таблетованій формі з відмінними смаковими

якостями, був зручним у використанні, що дуже важливо для дітей, у яких є проблеми із застосуванням інгаляційної техніки [44].

Позитивна динаміка клінічної симптоматики на тлі базової терапії відмічалася в усіх хворих, що проявлялося і достовірним зменшенням частоти епізодів бронхообструкції (табл. 6). Також встановлено достовірне зниження частоти ГРВІ у дітей, як з повторним ОБ, так і у хворих на БА, після лікування монтелукастом, а у хворих, які отримували терапію будесонідом, була тільки тенденція до зниження частоти вірусних інфекцій.

При оцінці клінічної ефективності монтелукасту натрію у дітей з БА позитивна динаміка на тлі лікування відмічалася батьками вже на першому місяці терапії. Загальна кількість епізодів утрудненого видиху через три місяці лікування знижувалася з $12,4 \pm 1,1$ до $6,8 \pm 0,9$, що досягало достовірної різниці рівня показників ($p < 0,05$). Значно знижувалася потреба в бронхолітиках – з $9,8 \pm 1,7$ до $1,4 \pm 0,4$ ($p < 0,05$).

У дітей обох груп відзначено значне зменшення виразності симптомів коморбідної патології – АР та АД.

При оцінці рівнів загального сироваткового IgE, IL-13 і ІФН- γ на тлі лікування у дітей з повторними ОБ відмічено достовірне зниження ($p < 0,05$) вмісту IL-13 з $24,2 \pm 5,1$ до $10,8 \pm 2,4$ пг/мл (табл. 7). Після проведеної терапії рівень IL-13 у них залишався дещо підвищеним ($p > 0,05$) порівняно з вмістом IL-13 у здорових дітей ($10,8 \pm 2,4$ проти

Таблиця 7

Динаміка сироваткових рівнів загального IgE, IL-13 та ІФН- γ у дітей 2–6 років з повторним обструктивним бронхітом і бронхіальною астмою на тлі терапії монтелукастом

Показник	Здорові діти (n=14)	Обструктивний бронхіт (n=10)		Бронхіальна астма (n=10)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальний IgE, IU/ml	49,89±9,1	119,2±16,2	102,3±33,1	152,9±45,3	108,4±43,3
Інтерлейкін-13, пг/мл	5,6±1,7*	24,2±5,1**	10,8±2,4 [#]	25,4±5,6*	14,6±3,4*
Інтерферон- γ , пг/мл	48,6±20,5	36,8±11,2	45,0±8,2	32,5±6,7	37,3±6,7

Примітки: * – достовірна різниця між показниками у здорових дітей і дітей з повторними ОБ; [#] – достовірна різниця між показниками дітей з повторними ОБ і БА до та після лікування.

Таблиця 8

Вміст еозинофілів (у %) у крові, індукованому мокротинні та назальному секреті хворих на бронхіальну астму та здорових дітей 2–6 років (M±m)

Біологічна рідина	Здорові діти (n=14)	Хворі на повторний обструктивний бронхіт (n=10)	Хворі на бронхіальну астму (n=10)
Периферична кров	3,1±0,8	6,1±0,6*	5,8±0,7*
Назальний секрет	8,1±3,2	29,8±3,9**	28,3±4,8**
Індуковане мокротиння	6,9±2,5	32,7±5,2**	35,4±6,4**

Примітки: * – достовірність різниці між показниками хворих і здорових дітей (p<0,05); ** – достовірність різниці між показниками хворих і здорових дітей (p<0,01).

5,6±1,7 пг/мл). Встановлено виразне зростання рівня ІФН-γ і зниження вмісту загального IgE у хворих з повторними ОБ, але статистично недостовірне.

Аналіз рівнів показників у дітей з БА (табл. 7) до та після терапії монтелукастом показав значне зниження вмісту ІЛ-13 (з 25,4±5,6 до 14,6±3,4 пг/мл), проте без достовірної різниці (p=0,084), і порівняно із здоровими дітьми рівень ІЛ-13 залишався достовірно вищим (p<0,05), що свідчить про збереження виразності запального процесу у дітей БА на тлі терапії. Поряд з цим виявлено несуттєву тенденцію до зниження рівня загального IgE і підвищення вмісту ІФН-γ у сироватці крові. Аналогічна динаміка відзначена і при повторному ОБ.

Рівні еозинофілів у біологічних рідинах хворих і здорових дітей наведені у табл. 8. Як видно з таблиці, рівень еозинофілів у мокротинні та назальному секреті дітей з повторним ОБ і БА значно (у 3,5–3,6 рази, p<0,01) перевищував вміст аналогічних показників у здорових дітей. Особливо підвищеним (у 5,1±0,2 рази, p<0,01) був їх рівень у мокротинні, що можна використовувати як орієнтовний допоміжний діагностичний критерій БА. У мазках-відбитках із середнього носового ходу секреторна еозинофілія виявлена у 14 (70,0%) хворих і склала у середньому 29,1±3,8%, що свідчить про алергічний назальний процес.

Отримані дані свідчать про значну клінічну ефективність монтелукасту у дітей 2–6 років життя з БА і повторними епізодами ОБ, що підтверджується також зміною рівнів загального IgE, ІЛ-13 та ІФН-γ у сироватці крові.

За період проведення дослідження на тлі прийому монтелукасту і будесоніду дітьми 2–6 років побічних ефектів не виявлено в жодної дитини.

Наведені дані свідчать про порівнянну ефективність Мілуканту та інгаляційних КС (будесоніду у низьких дозах) при легкій БА у дітей. Мілукант зарекомендував себе як сучасний препарат з високим профілем ефективності та безпе-

ки навіть при тривалому застосуванні, а зручне дозування та форма випуску препарату, як для дітей, так і для дорослих, сприяє підвищенню комплаєнсу і поліпшує успішність лікування. З огляду на те, що Мілукант має найнижчу ціну в Україні, це робить його доступним для широкого кола пацієнтів, що є особливою перевагою в сучасних соціально-економічних умовах.

Застосування монтелукасту натрію у базовій, у тому числі пробній, терапії легкої і середньоважкої БА у дітей забезпечує повний контроль за перебігом астми у більшості хворих. Монтелукаст знижує виразність клінічних симптомів астми, у тому числі кашлю, поліпшує легеневу функцію шляхом легкої бронхіальної дилатації, пригнічує запалення у слизовій оболонці бронхів і порожнини носа, знижуючи, таким чином, частоту загострень БА. Монтелукаст особливо показаний у разі переважання нічних ознак хвороби, у випадках астми фізичної і психоемоційної напруги, розвитку загострень, зумовлених змінами метеоумов і вірусними інфекціями. При тривалому використанні препарат забезпечує контроль за перебігом легкого і середньоважкого варіантів персистуючого АР, як ізольованого, так і у поєднанні з БА. У комбінації з інгаляційних КС монтелукаст дозволяє знижувати дозу КС і контролювати перебіг хвороби у хворих із середньоважкими і важкими формами БА. Він є корисним у терапії інших коморбідних хвороб у дітей – АД, аспіринової астми, хронічної кропив'янки, харчової алергії, що робить його перспективним для широкого застосування в дитячій практиці, особливо у дітей з поліорганною алергічною патологією зі складним патогенезом.

Висновки

1. Антагоністи лейкотрієнових рецепторів, зокрема монтелукаст, мають доведену ефективність щодо клінічних і функціональних проявів БА і АР та досягнення контролю цих захворювань.

2. Монтелукаст в якості монотерапії може бути альтернативою низьким дозам інга-

ляційних КС, особливо у дітей і підлітків з легкою та у деяких хворих із середньоважкими БА і АР, у разі вірус-індукованих загострень АР і БА, астми, що супроводжується зниженою толерантністю до фізичного зусилля, а також в якості step-down-терапії («крок вниз»).

3. Монтелукаст, як додаткова до інгалаційних КС терапія, є альтернативою β_2 -агоністам тривалої дії. Саме цей варіант комбінованої терапії ефективний у випадку аспіри-

нової БА, астми з коморбідним АР, БА у дітей з ожирінням, у підлітків-курців, хворих на БА, а також у дітей з БА, що розвивають побічні ефекти (тахікардію, тремор, неспокій тощо) на використання β_2 -агоністів тривалої дії, що є протипоказаннями до призначення останніх.

4. Монтелукаст має добрий профіль безпеки, частота його побічних ефектів не відрізняється від такої при застосуванні плацебо.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алергічний риніт та бронхіальна астма пилкової етіології у дітей: ретроспективне дослідження клінічного перебігу / С.М. Недельська, Д.О. Ярцева, В.І. Мазур [та ін.] // Современная педиатрия. — 2013. — №1(49). — С.24—30.
2. Алергічний риніт у дітей (монографія) / Д.І. Заболотний, А.А. Лайко, О.М. Охотнікова, А.Л. Косаковський [та ін.]. — Київ: Логос, 2016. — 216 с.
3. Алергічний риніт у дітей: нагальні питання діагностики і лікування / О.М. Охотнікова, Ю.І. Гладуш, Л.В. Бондаренко [та ін.] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2015. — №1(80). — С.26—36.
4. Артюх А. Антагоністи лейкотрієнових рецепторів у терапії бронхіальної астми: ефективність, доведена часом / А. Артюх // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2017. — №1(98). — С.40—42.
5. Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні / Ю.Г. Антипкін, Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин [та ін.] // Астма та алергія. — 2014. — №4. — С.60—65.
6. Булгакова В.А. Модифікація терапії бронхіальної астми. Возможности повышения эффективности лечения вирус-индуцированной астмы у детей / В.А. Булгакова // Фарматека. — 2015. — №4. — С.6—12.
7. Василевский И.В. Использование сингуляра — новая стратегия лечения аллергического ринита / И.В. Василевский, Е. Скепьян // ARS medica. — 2011. — №3. — С.159—172.
8. Геппе Н.А. Роль кромонов в лечении бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей / Н.А. Геппе, И.В. Озерская // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2009. — №1. — С.11—14.
9. Гуртовая М.Н. Алергический ринит и бронхиальная астма: частота встречаемости, причины возникновения, клиника и лечение / М.Н. Гуртовая, Н.Н. Гребнева, Н.Я. Прокопьев // Молодой ученый. — 2014. — №2. — С.318—326.
10. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МІЛУКАНТ (MILUKANT): наказ МОЗ України №182 від 30.03.2015 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
11. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г. Кукеса. — 4-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1056 с.
12. Намазова—Баранова Л.С. Алергія у дітей — от теории к практике / Л.С. Намазова-Баранова. — Москва, 2010. — С. 6—9.
13. Ненашева Н.М. Настоящее и будущее антагонистов лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы и аллергических заболеваний / Н.М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. — 2012. — №4. — С.22—46.
14. Овчаренко С.И. Алергический ринит и бронхиальная астма: оценка эффективности Лордестина [Электронный ресурс] / С.И. Овчаренко, В.А. Опаленова // Фарматека. — 2012. — №15. — Режим доступа: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/8594>.
15. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія»: наказ МОЗ України №18 від 13.12.2005 р. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
16. Романюк Л.И. Алергический ринит как коморбидное состояние бронхиальной астмы / Л.И. Романюк // Астма та алергія. — 2013. — №2. — С.62—65.
17. Уманец Т.Р. Бронхиальная астма и алергический ринит: пути оптимизации комплаенса и эффективности лечения / Т.Р. Уманец // Астма та алергія. — 2015. — №1. — С.61—64.
18. Уніфікований протокол надання первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дітям з бронхіальною астмою: наказ МОЗ України №868 від 08.10.2013 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
19. Abdallah A.M. Low dose inhaled steroid compared to leukotriene antagonist in children with mild persistent asthma / A.M. Abdallah // EAACI 2014, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, Copenhagen, Denmark, Jun 7—11, 2014. — Abstr 748.
20. Advances in Therapy with Antileukotriene Drugs / R. Graziano, C.D. Ilio, P. Conti [et al.] // Annals of Clinical and Laboratory Science. — 2004. — Vol.34. — P.379—387.
21. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA?LEN and AllerGen / Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. [et al.] // Allergy. — 2008. — Vol.63 (Suppl. 86). — P.8—160.
22. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision / J.L. Brozek, J. Bousquet, C.E. Baena-Cagnani [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol.126. — P.466—476.
23. Boulet L.-Ph. Asthma-related comorbidities / L.-Ph. Boulet, M. Boulay // Expert Rev. Respir. Med. — 2011. — Vol.5(3). — P. 377—393.
24. Burgess S. Adherence with preventive medication in childhood asthma / S. Burgess, P. Sly, S. Devadason // Pulmonary Medicine. — 2011, Article ID 973849. — 6 p.
25. Canonica G.W. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: Implications for current treatment strategies / G.W. Canonica, E. Compalati // Clin. Exper. Immunol. — 2009. — Vol.158. — P.260—271.
26. Chawes Bo L. K. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis / Bo L. K. Chawes // Dan. Med. Bull. — 2011. — Vol.58 (5). — B4278.
27. Ciolkowska, J. Evaluation of step-down therapy from an inhaled steroid to montelukast in childhood asthma / J. Ciolkowska, H. Mazurek, B. Stasiowska // Allergol. Immunopathol. — 2014. — №42(4). — P.342—347.
28. Clinical, Physiological and Anti-Inflammatory Effect of Montelukast in Patients with Cough Variant Asthma [Text] / M. Takemura, A. Niimi, H. Matsumoto [et al.] // Respiration. — 2012. — №83(4). — P. 308—315.
29. Current and Future Directions in Pediatric Allergic Rhinitis / D. Gentile, A. Bartholow, E. Valovirta [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol: In Practice. — 2011. — Vol.1(3). — P.214—226.
30. Dawood O.T. Medication compliance among children [Electronic resource] / O.T. Dawood, M. Izham Mlbrahim, S. Palaian // World J. Pediatr. — 2010. — Vol.6(3). — URL: <http://www.wjpc.com>.
31. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 — data from the BAMSE birth cohort / N. Ballardini, I. Kull, T. Lind [et al.] // Allergy. — 2012. — №67. — P.537—544.
32. Effect of montelukast on markers of airway remodeling in children with asthma / L. Tenero, M. Piazza, M. Sandri [et al.] // Allergy and Asthma Proceedings. — 2016. — Vol.37, №5 (September-October). — P. 77—83.
33. Effects of montelukast on CD4+CD25+ regulatory T cell expression in children with acute bronchial asthma / C. Yongxin, L. Zengqing, T. Yuan-

- ping [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2017. — №10(2). — P.3329—3336.
34. Fokkens W. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EP3 OS 2007) / W. Fokkens, V. Lund, J. Mullol // *International Rhinology*. — 2007. — Suppl. 20.
 35. Gillissen A. Patients adherence in asthma / A. Gillissen // *J. of Physiology and Pharmacology*. — 2007. — Vol.58, Suppl.5. — P.205—222.
 36. Global Initiative for Asthma. Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. Updated 2015. [Electronic resource]. — URL: <http://www.ginasthma.org>.
 37. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2014. [Electronic resource]. — URL: <http://www.ginasthma.org>.
 38. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2015. [Electronic resource]. — URL: <http://www.ginasthma.org>.
 39. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2016. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.ginasthma.org>.
 40. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2017. — Электронный режим доступа: <http://www.ginasthma.org>
 41. Hansen T.E. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: three surveys during the period 1985—2008 / T.E. Hansen, B. Ejveth, J. Holt // *Foundation Acta P diatrica*. — 2013. — Vol.102. — P.47—52.
 42. Holgate S.T. Mechanisms of asthma and implications for its prevention and treatment: a personal journey / S.T. Holgate // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2013. — Posted online 2013.
 43. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos, H. Arakawa, K.H. Carlsen [et al.] // *Allergy*. — 2012. — Vol.67, №8. — P.976—997.
 44. Katie M. Non-compliance amongst adolescents with asthma: listening to what they tell us about self—management / K.M. Buston, S.F. Wood // *Family Practice*. — 2000. — Vol.17, №2.
 45. Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology / B.G. Katzung, S.B. Masters, A.J. Trevor. — 11-th edition. — McGraw-Hill Medical, 2009. — 1200 p.
 46. Lagos J.A. Montelukast in the management of allergic rhinitis / J.A. Lagos, G.D. Marshall // *Ther Clin Risk Manag.* — 2007. — Vol.3. — P.327—332.
 47. Mastalerz L. Антилейкотриеновые препараты в лечении бронхиальной астмы / L. Mastalerz, J. Kumik // *Ліки України*. — 2012. — №3—4 (1). — С.21—24.
 48. Montelukast and bronchial inflammation in asthma: A randomised, double-blind placebo-controlled trial / C.F. Ramsay [et al.] // *Respiratory Medicine*. — 2009. — Vol.103. — P. 995—1003.
 49. Montelukast decreases plasma endotelin-1 and serum eosinophil cationic protein levels in paediatric atopic asthma / F. Kopriwa [et al.] // *Clin. Drug. Invest.* — 2006. — №26(6).
 50. Nayak A. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence—based review / A. Nayak, R.B. Langdon // *Drugs*. — 2007. — Vol.67. — P.887—901.
 51. Obimbo E. M. Allergic rhinitis and asthma — evidence for an association / E.M. Obimbo, M.E. Levin // *Curr. Allergy, Clin. Immunol.* — 2013. — Vol.26, №1.
 52. Phan H. Treatment of allergic rhinitis in infants and children: efficacy and safety of second-generation antihistamines and the leukotriene receptor antagonist montelukast / H. Phan, M.L. Moeller, M.C. Nahata // *Drugs*. — 2009. — Vol.69. — P.2541—2576.
 53. Turner P.J. Allergic rhinitis in children / P.J. Turner, A.S. Kemp // *J. of Paediatrics and Child Health*. — 2012. — Vol.48. — P.302—310.
 54. Valovirta E. Managing co-morbid asthma with allergic rhinitis: targeting the one—airway with leukotriene receptor antagonist / E. Valovirta // *WAO Journal*. — 2012. — Vol.5. — P.210—211.
 55. Wahn U. Обзор современных данных о результате применения монтелукаста при монотерапии легкой астмы у детей / U. Wahn // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. — 2010. — Спецвип. №3. — С. 78—82.
 56. Wenzel S.E. Antileukotriene Therapy in Asthma / S.E. Wenzel // *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. — 7th ed. — 2008. — Mosby, An Imprint of Elsevier. — P.1619—1629.
 57. World Allergy Organization (WAO). White Book on Allergy: Update 2013 / R. Pawankar, G.W. Canonica, S.T. Holgate [et al.]. — 239 p.

Сведения об авторах:

Охотникова Елена Николаевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; ул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 236-21-97

Глогуш Ирина Ивановна — аспирант каф. педиатрии №1 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Статья поступила в редакцию 15.04.2017



МІЛУКАНТ

Європейський монтелукаст¹



1 таблетка на добу¹



Форма випуску. Вік пацієнтів

Мілукант 4 мг, № 28
від 2 до 5 років¹



Мілукант 5 мг, № 28
від 6 до 14 років¹



Мілукант 10 мг, № 28
від 15 років¹



- Додаткове лікування бронхіальної астми, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдами або β_2 -антагоністами короткої дії, які застосовують за необхідності¹
- Профілактика бронхіальної астми фізичного навантаження¹
- Лікування бронхіальної астми — замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдів¹
- Полегшення симптомів сезонного й цілорічного алергічного риніту¹

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Мілукант

Склад: монтелукаст натрію (montelukast sodium); 1 таблетка містить монтелукасту натрію 4,16 мг у перерахуванні на монтелукаст 4 мг; 1 таблетка містить монтелукасту натрію 5,20 мг у перерахуванні на монтелукаст 5 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, маніт (E 421), кросповідон, заліза оксид червоний (E 172), гідроксипропілцелюлоза, динатрію едетат, ароматизатор вишневий, аспартам (E 951), тальк, магнію стеарат. 1 таблетка містить монтелукасту натрію 10,4 мг у перерахуванні на монтелукаст 10 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, динатрію едетат, магнію стеарат; оболонка: Opadry® Yellow 20A82938 (гіпромелоза 6 ср, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172)).

Протипоказання: гіперчутливість до активної речовини чи будь-якої допоміжної речовини.

Показання: пацієнтам від 2 років. Як додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з персистоючою астмою від легкого до середнього ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдами, а також за недостатнього клінічного контролю астми за допомогою агоністів (β -адренорецепторів короткої дії, які застосовують у разі необхідності). Як альтернативний метод лікування замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдів для пацієнтів з персистоючою астмою легкого ступеня, у яких протягом останнього часу не зазначали серйозних нападів бронхіальної астми, що потребують застосування пероральних кортикостероїдів, а також які не можуть застосовувати інгаляційні

кортикостероїди. Профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичними навантаженнями. Полегшення симптомів сезонного й цілорічного алергічного риніту.

Побічні реакції: загалом Мілукант добре переноситься. У клінічних дослідженнях тривале лікування в різних вікових групах демонструє незмінність профілю безпеки. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки. З боку нервової системи: запаморочення і млявість, сонливість, парестезія/гіпестезія, напади, головний біль. З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття (див. повну інструкцію).

Категорія відпуску: за рецептом.

РП № UA/10397/01/01, № UA/10397/01/02, № UA/10397/02/01 від 30.03.2015.

Для отримання повної інформації обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Мілукант в Україні.

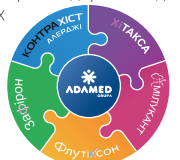
Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я. Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

P-MIL-20-092017

¹Інструкція для медичного застосування препарату.

ТОВ «АДАМЕД», Польща. Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа А.Т., Польща.

Представництво в Україні: 01015, м. Київ, вул. Редутна, 10. Тел.: +38 044 280 57 16, факс: +38 044 280 57 84



УДК 616.516-08-036:615.331-053.2

В.О. Кондратьев, М.В. Ширикина, О.Ю. Оболонская

Клиническая эффективность пробиотиков в лечении атопического дерматита у детей

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):88-92; doi 10.15574/SP.2017.85.88

Цель — изучение клинической эффективности пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus GG* (препарат Preema kids), в комплексном лечении обострения атопического дерматита (АтД) у детей.

Пациенты и методы. Проведены клинические наблюдения 30 больных в возрасте от 1 до 3 лет в период обострения АтД. Основную группу составили 16 больных АтД, получавшие стандартное лечение (гипоаллергенная элиминационная диета, антигистаминные препараты) и пробиотик, содержащий *Lactobacillus rhamnosus GG*. Контрольную группу составили 14 больных АтД, получавшие стандартное лечение. Эффективность терапии оценивалась по динамике жалоб и симптомов АтД на протяжении трех недель.

Результаты. В начале лечения у всех больных определялось среднетяжелое течение АтД при индексе SCORAD в пределах от 20 до 40 баллов. На фоне лечения у всех больных произошло улучшение клинического состояния. У детей основной группы наблюдалась более выраженная положительная динамика: чаще исчезали жалобы на зуд кожи, значительно реже сохранялись высыпания на коже ($p < 0,001$), реже сохранялась повышенная двигательная активность ($p < 0,05$). Клиническая эффективность у больных основной группы проявлялась сокращением периода обострения по сравнению с контролем в среднем на 23,8%.

Выводы. Доказанная клиническая эффективность пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus GG*, позволяет рекомендовать препарат Preema kids к применению в комплексном лечении обострения АтД у детей первых трех лет жизни, как на стационарном, так и на амбулаторном этапах.

Ключевые слова: атопический дерматит, лечение, пробиотики, дети.

Clinical efficiency of probiotics in treatment of atopic dermatitis in children

V.A. Kondratyev, M.V. Shirikina, O.J. Obolonska

SE «Dnepropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine», Dnepr

The objective: study of the clinical efficacy of a probiotic containing *Lactobacillus rhamnosus GG* in the form of the drug «Preema kids» in the complex treatment of children in the period of exacerbation of atopic dermatitis (AtD).

Methods. The clinical observations were performed in 30 patients aged from 1 to 3 years with AtD exacerbation. The main group consisted of 16 patients with AtD who received standard treatment, including elimination diet and antihistamines with the additional use of a probiotic «Preema kids DUO». The control group consisted of 14 patients who received only standard treatment.

Results. After marked period of therapy of AtD exacerbation, all patients evaluated an improvement of clinical state. In children of the main group more often disappeared complaints of itchy skin, much less remained moderate rash ($p < 0,001$); rarely remained increased motor activity ($p < 0,05$) by the end of the third week of treatment. The clinical effectiveness in patients of the main group appeared as the reduction of the exacerbation period in average for 23,8%.

Conclusion. The usage of the probiotic containing *Lactobacillus rhamnosus GG* in the drug «Preema kids» in the complex standard therapy of AtD exacerbation in children accompanied by a more pronounced clinical effect and decreased the duration of the period of AtD exacerbation.

Key words: atopic dermatitis, therapy, probiotics, children.

Клінічна ефективність пробіотиків у лікуванні атопічного дерматиту у дітей

В.О. Кондратьєв, М.В. Ширикіна, О.Ю. Оболонська

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Мета: вивчення клінічної ефективності пробіотика, що містить *Lactobacillus rhamnosus GG* (препарат Preema kids), у комплексному лікуванні загострення атопічного дерматиту (АтД) у дітей.

Пацієнти і методи. Проведені клінічні спостереження 30 хворих віком від 1 до 3 років у період загострення АтД. Основну групу склали 16 хворих на АтД, які отримували стандартне лікування (гіпоалергенна елімінаційна дієта, антигістамінні препарати) та пробіотик, що містить *Lactobacillus rhamnosus GG*. У контрольну групу увійшли 14 хворих на АтД дітей, які отримували стандартне лікування. Ефективність терапії оцінювалася за динамікою скарг та симптомів АтД протягом трьох тижнів.

Результати. На початку лікування у всіх хворих було визначено середньоважкий перебіг АтД при індексі SCORAD у межах від 20 до 40 балів. На тлі лікування у всіх хворих відбулося покращання клінічного стану. У дітей основної групи спостерігалася більш виражена позитивна динаміка: частіше зникали скарги на свербіж шкіри, значно рідше зберігалися висипання на шкірі ($p < 0,001$); рідше зберігалася підвищена рухова активність ($p < 0,05$). Клінічна ефективність у хворих основної групи проявлялась у скороченні періоду загострення порівняно з контролем у середньому на 23,8%.

Висновки. Доведена клінічна ефективність пробіотика, що містить *Lactobacillus rhamnosus GG*, дозволяє рекомендувати препарат Preema kids до застосування в комплексному лікуванні загострення АтД у дітей перших трьох років життя, як на стаціонарному, так і на амбулаторному етапах.

Ключові слова: атопічний дерматит, лікування, пробіотики, діти.

Введение

Проблема атопического дерматита (АтД) остается одной из актуальных в педиатрии, детской аллергологии и дерматологии в связи с широкой распространенностью, ростом частоты случаев и недостаточной эффективностью существующих методов лечения, при этом

АтД болеют 10–20% детского населения, а общая заболеваемость АтД за последнее десятилетие увеличилась вдвое [3,6]. В 85% случаев АтД развивается в возрасте до пяти лет у детей, родители и родственники которых страдают атопическими заболеваниями, поскольку гене-

тические факторы играют определенную роль в предрасположенности к данной патологии [2,3].

Совершенствование и оптимизация лечения АтД, который является одним из первых проявлений атопии у детей, приобретает особое значение в связи с необходимостью предупреждения развития и прогрессирования «атопического марша», поскольку большинство таких детей в дальнейшем страдают пищевой аллергией, аллергическим ринитом или бронхиальной астмой. Главными задачами в лечении АтД является профилактика обострений и лечение заболевания в острой фазе [2,3,8].

Общепринятые рекомендации по лечению АтД у детей включают мероприятия, направленные на исключение или уменьшение контакта с облигатными аллергенами, элиминационную диету с исключением причинно-значимых пищевых аллергенов, постоянный уход за кожей, патогенетическое лечение зуда и хронического воспаления кожи. Широкое применение при лечении АтД получили топические стероиды, антигистаминные препараты, местное применение специализированных эмоленов, однако далеко не всегда такие мероприятия дают стойкий лечебный эффект и обеспечивают уменьшение количества обострений АтД [2,5,8].

Проведенные ранее клинические исследования показали, что в микрофлоре кишечника детей с проявлениями аллергии отмечаются признаки дисбактериоза и дефицит лактобацилл, что требует включения в комплексное лечение пробиотиков, которые восстанавливают микробиоценоз кишечника и оказывают иммуномодулирующее действие. В последнее время предпочтение отдают пробиотикам третьего поколения, которые содержат несколько штаммов лактобацилл [1]. Между тем, по данным слепого плацебо-контролируемого исследования 230 больных детей, проведенного М. Viljanen и соавт. (2015) для сравнения эффективности смеси четырех пробиотических штаммов, пробиотика *Lactobacillus GG* и плацебо в лечении больных АтД детей, применение пробиотика *Lactobacillus GG* было более эффективным в уменьшении выраженности симптомов АтД у детей с пищевой аллергией на фоне элиминационной диеты [4].

Целью исследования было изучение клинической эффективности пробиотика, который содержит живые пробиотические бактерии *Lactobacillus rhamnosus GG* (препарат Preema kids), в комплексном лечении детей в периоде обострения АтД.

Материал и методы исследования

Эффективность лечения оценивалась как на стационарном, так и на амбулаторном этапе наблюдения, в соответствии с существующими стандартами лечения АтД у детей. В исследование было включено 30 больных детей в возрасте от одного до трех лет, получавших стационарное лечение по поводу АтД в условиях специализированного отделения аллергологии и на амбулаторном этапе.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Основную группу наблюдения составили 16 больных АтД, получавших стандартное лечение в виде гипоаллергенной элиминационной диеты, антигистаминные препараты с дополнительным применением пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus GG*, в форме препарата Preema kids. Препарат назначался в дозе 10 капель в сутки один раз в день. Курс лечения составил три недели.

Контрольную группу составили 14 больных АтД детей, получавших только стандартное лечение.

Тяжесть и распространенность поражения кожи у больных оценивалась по индексу SCORAD. Эффективность терапии оценивалась по динамике жалоб и клинических симптомов АтД.

Результаты исследования и их обсуждение

В начале лечения у всех обследованных больных был определен АтД средней тяжести при индексе SCORAD в пределах от 20 до 40 баллов. При этом поражение кожи характеризовалось умеренной эритемой с очагами лихенификации, сухостью и выраженным зудом. На фоне лечения обострения АтД у всех больных было отмечено улучшение клинического состояния, однако динамика клинических симптомов имела некоторые различия в группах.

Жалобы на зуд в начале лечения предъявляли все больные обеих групп. На пятый день терапии у 87,5% больных основной и у 100% больных контрольной группы ($p > 0,1$) кожный зуд сохранялся, при этом симптоматика была выражена значительно у 12,5% и 21,4% больных соответственно. На 10-й день лечения умеренный

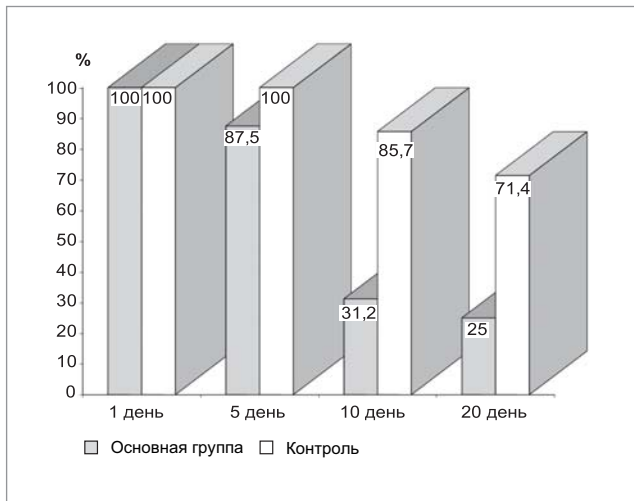


Рис. 1. Динамика жалоб на зуд кожи на фоне лечения atopического дерматита

зуд сохранялся только у 31,2% больных основной и у большинства больных (85,7%) контрольной группы ($p < 0,001$). На 20-й день лечения зуд кожи был отмечен только у 25% детей основной и у 71,4% контрольной группы, $p < 0,001$ (рис. 1).

Умеренные кожные высыпания на лице, груди, животе, верхних и нижних конечностях в начале лечения наблюдались у всех больных в обеих группах (рис. 2). На 5-й день терапии умеренные кожные высыпания сохранялись у 87,5% больных основной группы и у всех (100%) больных контрольной группы. На 10-й день лечения у больных основной группы была отмечена существенная положительная динамика кожной симптоматики — умеренные высыпания на коже лица, верхних и

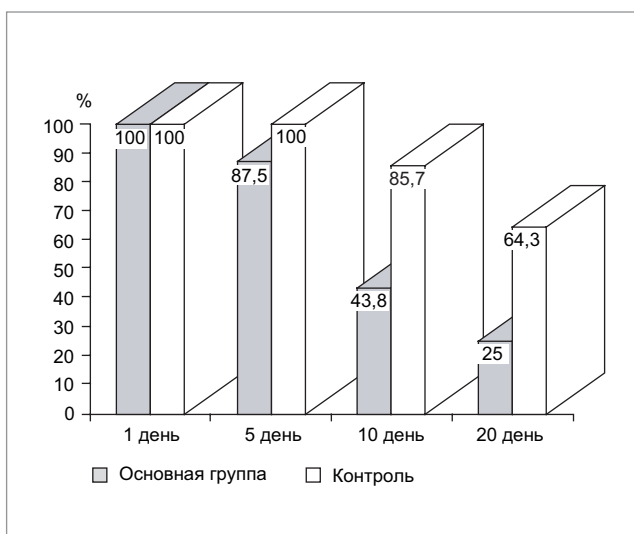


Рис. 2. Динамика проявлений кожных высыпаний на фоне лечения atopического дерматита

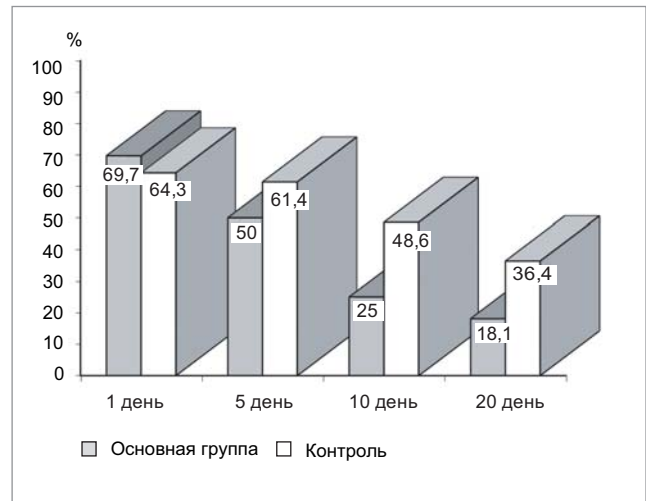


Рис. 3. Динамика жалоб на повышенную двигательную активность на фоне лечения atopического дерматита

нижних конечностей отмечались менее чем у половины (43,8%) детей. При этом у большинства больных контрольной группы (85,7%) сохранялись умеренные высыпания на коже ($p < 0,001$). На 20-й день, в конце курса лечения, незначительные высыпания на коже верхних и нижних конечностей отмечались только у 25% детей основной группы и у 64,3% детей контрольной группы ($p < 0,001$).

Повышенная двигательная активность, которая сопровождалась возбуждением ребенка вследствие зуда, в начале лечения отмечалась у 69,7% больных основной и у 64,3% контрольной группы (рис. 3). На 5-й день терапии у 50% больных основной и у 61,4% контрольной группы ($p < 0,05$) сохранялась повышенная двигательная активность. На 10-й день лечения

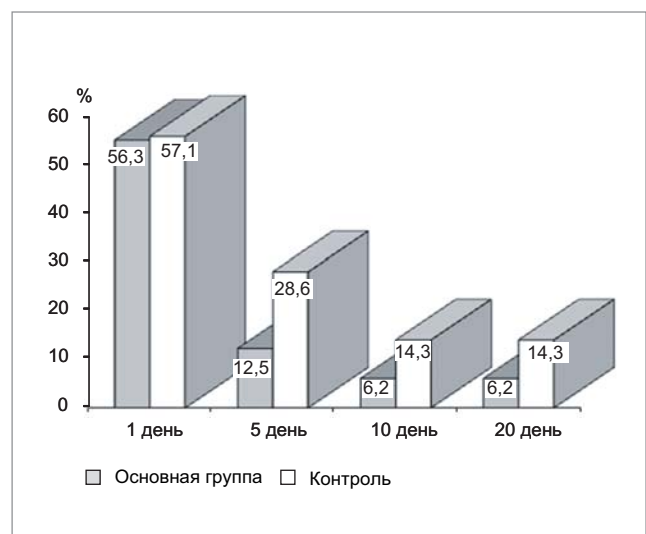


Рис. 4. Динамика жалоб на нарушения сна на фоне лечения atopического дерматита

повышенная двигательная активность сохранялась только у 25% больных основной и у 48,6% контрольной группы ($p < 0,001$). В конце курса лечения повышенная двигательная активность сохранялась у 18,1% пациентов основной и у 36,4% больных контрольной группы ($p < 0,05$).

Нарушения сна на фоне АтД в начале лечения были у большинства детей — у 56,3% в основной и у 57,1% в контрольной группе (рис. 4). На 5-й день терапии только у 12,5% больных основной и у 28,6% больных контрольной группы ($p > 0,05$) сохранялись нарушения сна. Начиная с 10-го дня лечения и в дальнейшем, нарушения сна отмечались только у 6,2% больных основной и у 14,3% контрольной группы ($p > 0,1$). Стабильность сохранения частоты данных симптомов в последующем свидетельствует о том, что нарушения сна у данных детей уже нельзя было связывать с клиническими проявлениями АтД.

Нарушения психоэмоционального тонуса, сопровождающиеся возбуждением, раздражительностью или вялостью ребенка, в начале лечения были отмечены у 69,7% больных основной и у 78,6% больных контрольной группы. На 5-й день терапии нарушения психоэмоционального тонуса сохранялись у 56,3% больных основной и недостоверно чаще ($p < 0,05$) — у 64,3% больных контрольной группы. На 10-й день лечения изменения в поведении детей были только у 25% больных основной и у 21,4% контрольной группы. В конце курса лечения нарушения психоэмоционального тонуса отсутствовали у 62,5% детей основной и у 71,4% контрольной группы ($p > 0,1$).

Нарушения частоты стула, сопровождающиеся запорами или учащением стула до 3–4 раз в сутки, в начале лечения отмечались у каждого третьего ребенка — у 31,2% в основной и у 35,7% в контрольной группе. На 5-й день терапии у большинства больных основной группы (87,5%) частота стула нормализовалась, и эта тенденция сохранялась при дальнейшем наблюдении в течение двух недель. У больных контрольной

группы нарушения стула в течение трех недель наблюдения сохранялись с одинаковой частотой, без динамики (от 35,7% до 28,6% случаев).

Таким образом, у детей основной группы в конце третьей недели лечения обострения АтД наблюдалась более выраженная положительная динамика: чаще исчезали жалобы на зуд кожи ($p < 0,001$), значительно реже сохранялись умеренные высыпания на коже ($p < 0,001$), реже отмечалась повышенная двигательная активность и возбудимость ($p < 0,05$). Нарушения сна, начиная с 10-го дня лечения, наблюдались у небольшого количества детей обеих групп (6% и 14,3% случаев соответственно, $p > 0,1$). У детей основной группы чаще, чем в контрольной, на фоне лечения нормализовался стул ($p > 0,05$).

Клиническая эффективность лечения с использованием пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* GG (препарат Preema kids), проявлялась в сокращении периода обострения по сравнению с контрольной группой на 4–7 дней, что составило в среднем 23,8%.

Выводы

Применение пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* GG, в форме препарата Preema kids в комплексе со стандартной терапией АтД у детей позволяет быстрее, с большим клиническим эффектом, снизить основные проявления обострения заболевания в виде уменьшения площади кожных высыпаний, выраженности зуда, нормализации двигательной активности, самочувствия и позволяет уменьшить продолжительность периода обострения АтД.

Доказанная клиническая эффективность пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* GG, позволяет рекомендовать препарат Preema kids к применению в комплексном лечении обострения АтД у детей первых трех лет жизни, как на стационарном, так и на амбулаторном этапах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клименко В.А. Значение пробиотиков в лечении и профилактике аллергических заболеваний у детей [Электронный ресурс] / В.А. Клименко, А.С. Сивопляс-Романова // Украинский мед. часоп. — 2016. — Т.113, №3. — Режим доступа: <http://www.umj.com.ua/article/96011/znachenie-probiotikov-v-lechenii-i-profilaktike-allergicheskix-zabolevanij-u-detej>
2. Мачарадзе Д.Ш. Атопический дерматит: новое в лечении / Д.Ш. Мачарадзе // Вопросы совр. педиатрии. — 2013. — Т.12, №5. — С.80—85.
3. Мачарадзе Д.Ш. Атопический дерматит: новые цели терапии / Д.Ш. Мачарадзе // Вопросы совр. педиатрии. — 2014. — Т.13, №4. — С.70—73.
4. Мачарадзе Д.Ш. Особенности лечения тяжелой формы атопического дерматита у детей / Д.Ш. Мачарадзе // Вопросы совр. педиатрии. — 2013. — Т.12, №4. — С.130—135.
5. Нестероидные топические препараты в терапии атопического дерматита у детей / Вишнева Е.А., Торшхоева Р.М., Намазова-Баранова Л.С. [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т.9, №1. — С.66—70.
6. Пробиотики в лечении синдрома атопической экземы/дерматита у новорожденных: двойное слепое плацебо-контролируемое исследование / Viljanen M., Savilahti E., Haahtela T., Juntunen-Backman K. [et al.] // Современная педиатрия. — 2015. — Т.72, №8. — С.14—21.
7. Ханбабян А.Б. Некоторые аспекты патогенеза и терапии атопического дерматита / А.Б. Ханбабян, Л.Н. Каюмова, Н.Г. Кочергин // Рос. журн. кожных и венерических болезней. — 2014. — №2. — С.17—19.
8. Patterns of clinical management of atopic dermatitis in infants and toddlers: A survey of three physician specialities in the United States / J. Saavedra, M. Boguniewicz, S. Chamlin [et al.] // J. Pediatr. — 2013. — Vol.14. — P.168—170.

Сведения об авторах:

Кондратьев Вячеслав Александрович — д.мед.н., проф., профессор кафедры педиатрии 2 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». Адрес: г. Днепр, ул. В. Вернадского 9.

Ширикينا Мира Викторовна — к.мед.н., ассистент кафедры педиатрии 2 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». Адрес: г. Днепр, ул. В. Вернадского 9.

Оболонская Ольга Юрьевна — ассистент кафедры педиатрии 2 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». Адрес: г. Днепр, ул. В. Вернадского 9.

Статья поступила в редакцию 20.03.2017 г.

НОВОСТИ

Детские травмы меняют мозг

Специалисты из Канады установили: травматические события в детстве (например, насилие) могут стать причиной изменения структуры и функций клеток передней части поясной извилины коры головного мозга. Данная область играет важную роль в регуляции эмоций и настроения. По мнению исследователей, вышеупомянутые изменения, вероятно, увеличивают риск депрессии и суицида, рассказывает Medical Xpress.

Предыдущие исследования показали, что у людей, страдавших от насилия в детстве, есть аномалии в белом веществе. Белое вещество состоит в основном из нервных волокон, покрытых миелиновой оболочкой, выполняющей защитную функцию и способствующей передаче сигналов между нервными клетками. Однако исследования были проведены на живых людях с использованием МРТ. Поэтому ученые точно не знали, какие клетки и молекулы белого вещества затронуты.

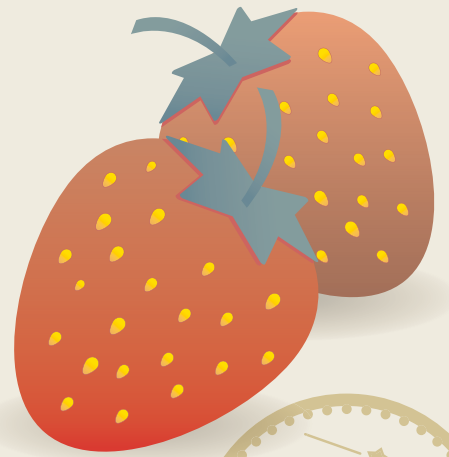
В ходе нового исследования специалисты изучили образцы мозга умерших взрослых людей. 27 человек закончили жизнь самоубийством. Они страдали от

насилия в детстве и депрессии. Еще 25 человек тоже совершили суицид, но не сталкивались с насилием в детстве. Остальные 26 человек не имели проблем с психикой и не были жертвами насилия в детстве.

Исследователи обнаружили: миелиновая оболочка многих нервных волокон оказалась существенно тоньше у тех, кто страдал от насилия в детстве. Также специалисты выявили молекулярные изменения в клетках, отвечающих за образование и сохранение миелина. Кроме того, диаметр некоторых крупных аксонов (отростков нейронов) у людей, подвергавшихся насилию в детстве, был больше.

Ученые полагают, что все эти изменения негативно влияют на связь между передней частью поясной извилины и подкорковыми структурами, имеющими отношение к вознаграждению и эмоциональной регуляции, такими как миндалина и прилежащее ядро. Это может привести к нарушению процесса обработки эмоций у людей, подвергавшихся насилию в детстве. Специалисты добавляют: необходимы дальнейшие исследования.

Источник: www.doktor-med.ru



PREEMA®
Према®

Якщо тільки дієта при алергії не допомагає,
додай Према®³

Лактобактерії, що входять до складу Према®, — живі *Lactobacillus rhamnosus GG*

- 🌀 підвищують ефективність терапії харчової алергії на 40%³
- 🌀 мають найбільшу в світі доказову базу ефективності та безпеки при atopічному дерматиті¹

Према® для дітей



дітям від народження —
однократно 10 крапель на добу

Према® Duo



дітям від народження —
однократно 5 крапель на добу

Према® Саше



Якщо алергія супроводжується закрепами, —
однократно 1 саше на добу

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; Wageningen 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*. 3. Majamaa H., Isolauri E. Пробиотики: современный подход к лечению пищевой аллергии // J. 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 лікарськими засобами. Према дуо МС №51802 від 27.10.2016. Према для дітей МС №55029 від 15/11/2016. Према саше висн. ДСЕЕ№05.02-03/28238 від 16.04.13. Према/Preema, SCHONEN - товарні знаки Дельта Медікал Промоушнз АГ (Швейцарія)/Delta Medical Promotions AG (Switzerland). DM.PREE.15.03.03. Є протипоказання. Дивіться листок-вкладки та текст етикетки.

УДК 616.24-002:612.017-036:579.842.1/2

А.Е. Абатуров, А.А. Никулина

Развитие иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Часть 1

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):94-109; doi 10.15574/SP.2017.85.94

В статье показана роль *Klebsiella pneumoniae* в структуре нозокомиальных пневмоний и механизмы формирования иммунного ответа, направленные на эрадикацию внеклеточного возбудителя. На основании анализа литературных источников дано современное представление о функционировании молекулярных механизмов рекогниции клебсиеллезных патоген-ассоциированных молекулярных структур и индукции внутриклеточных сигнальных путей возбуждения эффекторных клеток респираторного тракта.

Ключевые слова: пневмония, *Klebsiella pneumoniae*, дети, иммунный ответ, PRR.

Development of the immune response in pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*. Part 1

A.E. Abaturov, A.A. Nikulina

SE «Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine», Dnepr, Ukraine

The article shows the role of *Klebsiella pneumoniae* in the structure of nosocomial pneumonia and the immune response mechanisms aimed at eradication of the extracellular pathogen. Based on the analysis of literature sources, the current understanding of the molecular mechanisms of recognition of the *Klebsiella pneumoniae* pathogen-associated molecular patterns and the induction of intracellular signaling pathways of effector cells of the respiratory tract is presented.

Key words: pneumonia, *Klebsiella pneumoniae*, children, immune response, PRR.

Розвиток імунної відповіді при пневмонії, викликаний *Klebsiella pneumoniae*. Частина 1

О.Е. Абатуров, А.О. Нікуліна

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

У статті висвітлено роль *Klebsiella pneumoniae* у структурі нозокоміальних пневмоній і механізми формування імунної відповіді, спрямовані на ерадикацію позаклітинного збудника. На підставі аналізу літературних джерел показано сучасне уявлення про функціонування молекулярних механізмів рекогниції клебсієльозних патоген-асоційованих молекулярних структур та індукції внутрішньоклітинних сигнальних шляхів збудження ефекторних клітин респираторного тракту.

Ключові слова: пневмонія, *Klebsiella pneumoniae*, діти, імунна відповідь, PRR.

Введение

Бактерии *Klebsiella pneumoniae* впервые были выделены Carl Friedlander в конце 19-го века [39] и получили название в честь автора — бактерии Фридендера. Бактерии *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазы, входят в группу ESKAPE-патогенов, обладающих множественной лекарственной резистентностью (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*) [87]. Палочка *Klebsiella pneumoniae* представляет собой грамотрицательную, неподвижную, как правило, инкапсулированную палочковидную бактерию семейства *Enterobacteriaceae*, положительную в тесте Фогеса-Проскауэра. В настоящее время идентифицировано 13 подтипов бактерий *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы. Все штаммы бактерий *Klebsiella pneumoniae*, экспрессирующие карбапенемазы, ассоциированы с единым комплексом клона С11. Основным патогенным клоном *Klebsiella pneumoniae* является клон ST258, который, воз-

можно, ассоциирован со всеми эндемическими вспышками клебсиеллезной инфекции [7,43,74].

В настоящее время уделяют особое внимание новым гипервирулентным штаммам *Klebsiella pneumoniae* (*hypertumescens*-группа), вызывающим пневмонии с высоким риском летального исхода среди молодых здоровых лиц без предшествующей компрометации иммунной системы. Эти гипервирулентные штаммы имеют гиперслизистый фенотип, обусловленный мутацией *trpA*, которая приводит к увеличению экспрессии капсульного полисахарида [89].

Бактерии *Klebsiella pneumoniae* колонизируют поверхности слизистой оболочки человека, в том числе пищеварительного тракта и ротоглотки, где их колонизация протекает доброкачественно для макроорганизма [22]. Так, в организме здорового человека *Klebsiella pneumoniae* присутствует в качестве сапрофита в носоглотке в диапазоне от 1% до 6% по данным назограмм, в пищеварительном тракте от 5% до 38% случаев. Различные исследования показали, что от 5% до 38% лиц от общей популяции, с наибольшей частотой выявляемости среди

персонала больниц, являются бессимптомными носителями *Klebsiella pneumoniae* и могут выступать в качестве инфекционных резервуаров. Установлено, что темпы увеличения колонизации *Klebsiella pneumoniae* существенно выше в условиях стационара, учреждений длительного ухода и находятся в прямой зависимости от продолжительности госпитализации, а также предшествующей антибактериальной терапии. Носительство *Klebsiella pneumoniae* у госпитализированных пациентов выявляется в 77% случаев при бактериологическом исследовании кала, в 19% — по результатам исследований смывов из носоглотки и в 42% случаев — с кожи рук пациентов. Согласно статистическим данным центров по контролю и профилактике заболеваний, *Klebsiella pneumoniae* вызывает 8% эндемических внутрибольничных инфекций и 3% эпидемических вспышек [21,44].

Однако транслокация *Klebsiella pneumoniae* в другие ткани приводит к развитию серьезного инфекционного процесса. Бактерии *Klebsiella pneumoniae* могут вызывать тяжелую нозокомиальную пневмонию (J15.0 по МКБ-10). Вместе с тем есть сообщения о внебольничных пневмониях, ассоциированных с этим патогеном. Пневмонии, вызванные *Klebsiella pneumoniae*, занимают первое место среди фатальных пневмоний (в 35,7% случаев по данным аутопсий) и наиболее часто встречаются у недоношенных новорожденных и у иммунокомпрометированных пациентов. Клебсиеллезная пневмония в 3–5% случаев сопровождается развитием сепсиса [3,4]. Согласно европейским статистическим отчетам, показатели летальности при клебсиеллезной бактериемии варьируют от 20% до 50% и превышают 50% при клебсиеллезной пневмонии [17].

Для колонизации респираторного тракта бактериям *Klebsiella pneumoniae* необходимо преодолеть физический и слизистый барьеры защиты. Гуморальные средства защиты представляют собой антимикробные факторы (дефензины, трансферрин, протеины сурфактанта, система комплемента и др.), обладающие опсонизирующим, бактерицидным и бактериостатическим действием. Дефензины разрушают бактериальную стенку, вызывая гибель бактерий, трансферрин секвестрирует железо, которое является необходимым фактором для роста бактерий. Протеины сурфактанта SP-A и SP-B способствуют гибели бактерий *Klebsiella pneumoniae* и рекрутируют нейтрофилы. Актив-

ная каскада системы комплемента сопровождается опсонизированием бактерий, образованием ударных молекулярных комплексов, которые вызывают порообразование в бактериальной стенке, индуцируя лизис бактерии, индуцирует высвобождение провоспалительных медиаторов, в том числе и хемоаттрактантов, рекрутирующих эффекторные иммунные клетки в очаг поражения [76]. Развитие манифестных, в том числе тяжелых, форм клебсиеллезной инфекции определяется наличием ряда факторов патогенности возбудителя, к числу которых относят: капсульный полисахарид (K-антиген), липополисахарид (O-антиген), фимбрии 1 и 3 типа, внешние мембранные белки OmpA и OmpK36, обеспечивающие адгезию, а также сидерофоры и токсины систем секреции II и VI типа (T2SS, T6SS) (рис. 1) [14,23].

Например, O-полисахарид LPS (lipopolysaccharide) и пуллуланаза (PulA) секреторной системы T2SS обеспечивает уклонение бактерии *Klebsiella pneumoniae* от иммунного надзора макроорганизма [106]. Сидерофорная система бактерий связывает ионы Fe^{2+} и снижает их содержание в тканях, благодаря наличию хелаторов железа: энтеробактина (энтерохелина), аэробактина, иерсиниобаكتина. При клебсиеллезной пневмонии у мышей секреторируемые сидерофоры бактерий *Klebsiella pneumoniae* индуцируют секрецию IL-6, CXCL1 и CXCL2, а также распространение бактерий в селезенку. Кроме того, было определено, что сидерофор-секретирующие штаммы *Klebsiella pneumoniae* связываются с фактором 1α , индуцируемым гипоксией (hypoxia inducible factor- 1α — HIF- 1α), который контролирует проницаемость сосудов, экспрессию *in vivo* провоспалительных генов и является фактором, способствующим инвазии [59].

Отсутствие сидерофора энтеробактина у мутантных штаммов *Klebsiella pneumoniae*

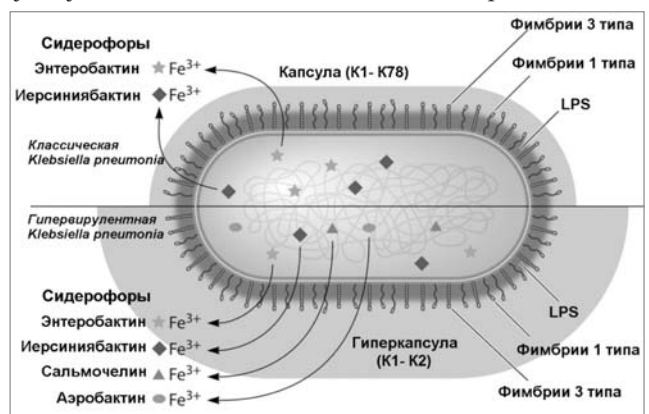


Рис. 1. Факторы вирулентности классических и гиперавирулентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* [76]

сопровождается снижением образования капсульного полисахарида и блокированием возбуждения канонического пути NF-κB, что приводит к слабовыраженному воспалительному ответу в ранний период инфекционного процесса при клебсиеллезной пневмонии. Изогенные мутантные штаммы *Klebsiella pneumoniae*, лишенные капсульного полисахарида, авирулентны [84].

В настоящее время идентифицированы новые гены, контролирующие синтез факторов патогенности *Klebsiella pneumoniae*. Так, установлено, что гены *papC*, *papH*, *sfaG*, *sfaA*, *eaeA*, *fimA* отвечают за адгезию возбудителя, *irp2* — за тканевую инвазию, а *cnf1*, *ehx*, *hly*, *stx2* — за токсинообразование [82].

Рекогниция патоген-ассоциированных молекулярных структур *Klebsiella pneumoniae*

PAMP (патоген-ассоциированные молекулярные структуры) бактерии *Klebsiella pneumoniae* являются липополисахаридами (LPS), пептидогликанами, липопротеинами, включая внешний мембранный протеин A, и представляют собой структурные компоненты внешней мембраны и фрагменты бактериальной ДНК. Краткая характеристика PAMP *Klebsiella pneumoniae* представлена в табл. 1 [1,2,91].

В распознавании PAMP *Klebsiella pneumoniae* принимают участие: секретлируемые PRR, которые функционируют как опсонины; мембранные PRR, экспрессируемые на поверхности мембран фагоцитирующих клеток и инициирующие фагоцитоз; сигнальные трансмем-

бранные Toll-подобные рецепторы. К секретлируемым PRR относятся sCD14 (MY-4 антиген), LPB (LPS-связывающий протеин) и MBL (маннозо-связывающий лектин). Протеин sCD14 продуцируется нейтрофилами, макрофагами, моноцитами, паренхиматозными клетками печени и, связываясь с LPS и пептидогликанами *Klebsiella pneumoniae*, транспортирует их к сигнальным рецепторам макрофагов и нейтрофилов. Острофазовый индуцибельный белок LPB продуцируется альвеолоцитами II порядка, гепатоцитами, клетками тканей почек и сердца и обладает высоким аффинитетом к липиду IVA LPS *Klebsiella pneumoniae*. Протеин LPB N-терминальным доменом взаимодействует с LPS и транспортирует LPS к CD14, индуцируя возбуждение макрофагов, моноцитов и нейтрофилов [8].

Представитель семейства коллектинов MBL синтезируется преимущественно в клетках печени и распознает маннозу, N-ацетилглюкозамин, фруктозу молекулярных структур поверхности мембраны *Klebsiella pneumoniae* и, фиксируясь с PAMP, индуцирует сериновые протеазы, которые возбуждают лектиновый путь активации комплемента [93].

К мембранным рецепторам PAMP фагоцитирующих клеток относят макрофагальный скавенджер-рецептор (SR-A), макрофагальный рецептор маннозы и β₂-интегрины. SR-A представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый макрофагами, эндотелиоцитами аорты и сосудов печени. Взаимодействие триммера SR-A с липидом IV_A *Klebsiella pneumoniae* предотвращает его связывание с sCD14, снижает уровень токсичности липида IVA и активирует процесс опсонин-независимого фагоцитоза [102].

Представитель семейства лектинов — макрофагальный рецептор маннозы, взаимодействует с маннозосодержащими молекулами на поверхности мембраны *Klebsiella pneumoniae* и фиксирует макрофагальный контакт, индуцируя синтез IL-1β, IL-6, GM-CSF макрофагами.

β₂-интегрины (CD11/CD18) участвуют в процессах возбуждения провоспалительных клеток, активируют TLR4, имитируя действие CD14. Протеин CD18, представляющий β-цепь β₂-интегринов, способен самостоятельно взаимодействовать с липидом IV_A *Klebsiella pneumoniae*, привлекая нейтрофилы из кровеносного русла в очаг поражения респираторного тракта [112].

Таблица 1

Краткая характеристика PAMP бактерий *Klebsiella pneumoniae*

Молекулы <i>Klebsiella pneumoniae</i>	PAMP	PRR	Ассоциированные молекулы и ко-рецепторы
Липополисахарид (LPS)	Липид A	TLR4	MD-2,LPB, sCD14
	О-полисахарид	TLR2/TLR4	MyD88
Липополисахарид (LPS) атипичный	Липид IV _A	SR-A	sCD14
	Олигоманнозиды	LFA-1	CD11/CD18
	LPS O ₃	TLR4	MBL
		CRL (DS-SIGN)	CD209
Липопротеины	Триацильные липопептиды (Pam3CSK4)	TLR1, TLR2	sCD14, MBL
Внешний мембранный протеин A	KpOmpA	TLR2	CD56
Бактериальная ДНК	CpG ДНК	TLR9 ДНК-сенсоры	RIP1 STING

Таблица 2

Значение фенотипов *Klebsiella pneumoniae* в развитии острого инфекционного процесса [100]

Факторы вирулентности <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Адгезия/интернализация	Активация NF-κB	Активация MAPK			TLR4-TLR2-MyD88 сигнальный путь
			p38	p44/42	JNK	
Сидерофоры						
<i>entF</i>				Не известно		Не известно
<i>cps-entF</i>	Не известно			Не известно		Не известно
<i>iutA</i>	Не известно	~		Не известно		Не известно
<i>lrp1</i>	Не известно	~		Не известно		Не известно
LPS						
<i>waaL</i>	~				~	+
<i>glf</i>	~				~	Не известно
<i>wabM</i>	~			Не известно		Не известно
<i>cps-waaL</i>	~			Не известно		Не известно
<i>cps-wabM</i>				Не известно		Не известно
T2SS						
<i>pulA</i>	~				~	+
<i>cps-pulA</i>	Не известно			Не известно		Не известно
<i>cps-waaL-pulA</i>	Не известно			Не известно		Не известно

Факторы вирулентности *Klebsiella pneumoniae* участвуют в развитии провоспалительного ответа (табл. 2).

Однако центральными структурными элементами рекогниции, организующими провоспалительный ответ, являются образ-распознающие рецепторы.

Toll-подобные рецепторы

Среди образ-распознающих рецепторов в распознавании PAMP *Klebsiella pneumoniae* особую роль играют сигнальные трансмембранные TLR-рецепторы.

TLR2

Уровень экспрессии TLR2 в эпителиальных клетках дыхательных путей, в отличие от уровня экспрессии в лимфоидных клетках, низкий в физиологических условиях и значительно увеличивается под влиянием PAMP *Klebsiella pneumoniae*. Экспрессия мРНК TLR2 при инфицировании *Klebsiella pneumoniae* зависит от индуцирующего влияния ядерного фактора κ-цепи В-лимфоцитов (NF-κB) — ассоциированного сигнального пути и p38 и p44/42 митоген-активированных протеинкиназных путей (MAPK). Показано, что *Klebsiella pneumoniae*-ассоциированная экспрессия TLR2 в респираторном тракте достигает максимума своей активности через два часа после инфицирования [58].

Рецепторы TLR2 не вступают в непосредственные взаимоотношения с PAMP, являясь молекулярными структурами, которые транс-

дуцируют сигнал возбуждения компонентам внутриклеточных сигнальных путей. Механизм трансдукции сигнала возбуждения начинается с TIR-TIR взаимодействия TIR региона цитозольного домена TLR2 с TIR адаптерными молекулами: протеином 88 первичного ответа миелоидной дифференциации (myeloid differentiation primary response gene 88 — MyD88); TIR домен-содержащим адаптерным протеином (Toll/IL-1R domain-containing adaptor protein — TIRAP) [99]. Рецепторы TLR2 участвуют в рекогниции липопротеинов [47], белка А наружной мембраны (outer membrane protein A — OmpA) [24], капсульных полисахаридов *Klebsiella pneumoniae* [83]. Считается, что капсульные полисахариды *Klebsiella pneumoniae* способны подавлять активность неспецифических механизмов защиты, в связи с чем клебсиеллезная инфекция характеризуется отсутствием раннего воспалительного ответа.

Представитель класса высококонсервативных протеинов семейства *Enterobacteriaceae* белок А наружной мембраны OmpA *Klebsiella pneumoniae* через возбуждение TLR2 и последующую активацию фактора транскрипции и NF-κB и MAPK p38 и p44/42 индуцирует секрецию медиаторов воспаления, особенно IL-8 [64]. При контакте OmpA *Klebsiella pneumoniae* с человеческими незрелыми дендритными клетками и макрофагами последние приобретают способность экспрессировать рецептор CCR7 и быстро реагировать на действие хемокина CCL21. Одновременно с экспрессией рецептора CCR7 у данных кле-

ток происходит ингибирование экспрессии CCR1 и CCR5 и усиление продукции хемокинов CXCL8, CCL2, CCL3 и CCL5. Подкожное введение OmpA *Klebsiella pneumoniae* экспериментальным животным вызывает в месте инъекции воспалительную реакцию, которая сопровождается выраженной инфильтрацией дендритными клетками и макрофагами [75]. Белок OmpA *Klebsiella pneumoniae* также связывается со скавенджерными рецепторами LOX-1 (lectin-like oxidized LDL receptor-1) и SREC-I (scavenger receptor expressed by endothelial cell-I). Активация рецептора LOX-1 способствует продукции длинного пентраксина РТХ3 — солютабного образ-распознающего рецептора, участвующего в защите от различных патогенов. Пентраксин РТХ3, в свою очередь, связывает OmpA, усиливая его рекогницию клеточными рецепторами. OmpA-ассоциированное воспаление в естественных условиях не развивается у нокаутных мышей *Thr2^{-/-}*, и уровень активности воспалительного процесса значительно снижен у нокаутных мышей *Pmx3^{-/-}* [24].

Catharina W. Wieland и соавт. [46] продемонстрировали, что TLR2 играет значимую роль в поздних стадиях процесса саногенеза пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Интересно отметить, что роль TLR2 изменяется в течение инфекции. В начальной стадии инфекционного процесса у мышей с нокаутным геном *Thr2* наблюдается задержка высвобождения IL-1 β и рекрутирования нейтрофилов в очаг поражения. Однако данные изменения практически не влияют на уровень бактериальной колонизации. В то же время дефицит TLR2 в поздней стадии инфекционного процесса существенно влияет на активность антибактериальной защиты. Авторами установлено, что, по сравнению с мышами дикого типа, у мышей TLR2 KO наблюдается более высокий уровень как КОЕ бактерий *Klebsiella pneumoniae* в легких через 48 часов (но не в первые 24 часа) после заражения, так и летальности.

TLR4

Установлено, что для реализации эффективной элиминации *Klebsiella pneumoniae* необходимо участие TLR4 [19]. При рекогниции TLR4 LPS *Klebsiella pneumoniae* первоначально LPS взаимодействует с острофазовым белком LBP, который транспортирует его к мембрано-связанному mCD14 (GPI-связанному рецептору). В дальнейшем комплекс LPS/mCD14 взаимо-

действует со вторичным мессенджером MD-2, который одновременно связывается с эктодоменом TLR4, что приводит к конформационным изменениям структуры эктодомена и запуску сигнального каскада возбуждения. В настоящее время выделено девять O-антигенов группы (O1, O2, O2ac, O3, O4, O5, O7, O8 и O12) *Klebsiella pneumoniae*. Наиболее распространенным серотипом среди клинически значимых штаммов *Klebsiella pneumoniae* является O1. O-антиген *Klebsiella pneumoniae* предотвращает доступ компонентов комплемента, способствуя бактериальной устойчивости к комплемент-опосредованному лизису. O-антиген способствует развитию бактериемии и летальному исходу клебсиеллезной инфекции. У бактерий *Klebsiella pneumoniae* различают два типа (тип 1 и тип 2) ядерного LPS, которые структурно отличаются друг от друга компонентами, замещающими GlcN во внешнем ядре проксимального дисахарида GlcN-(1,4)-GalA: первый тип характеризуется наличием в положении O-6 остатка Kdo или остатка α -Hep(1-4)- α -Kdo(2), второй тип — наличием в положении O-4 дисахарида β -Glc(1-6)- α -Glc(1). Липид A *Klebsiella pneumoniae* способствует резистентности бактерий к действию антибактериальных пептидов. Различные типы LPS характеризуются разным провоспалительным потенциалом [50,67].

Максимальная экспрессия TLR4 в респираторном тракте наблюдается через четыре часа после инфицирования *Klebsiella pneumoniae* [58]. Повышение уровня представительства TLR4 на дендритных клетках и эпителиоцитах респираторного тракта при клебсиеллезной пневмонии может индуцировать мощный иммунный ответ [86]. Возбуждение TLR4 LPS приводит к взаимодействию TIR региона эндодомена TLR4 с TIR доменом адаптерных молекул: MyD88, TIRAP/Mal, TRIF. TLR4 использует как MyD88-зависимый, так и MyD88-независимый пути передачи сигнала. Связывание MyD88 с TLR4 происходит при помощи дополнительного адаптера TIRAP, а связывание TLR4 с TRIF происходит при помощи дополнительной адаптерной молекулы TRAM. В трансдукции сигнала, ассоциированного с адаптерным комплексом TRIF/TICAM-1, принимает участие TANK-связанная киназа 1 (TBK1), мишенью для которой являются факторы транскрипции IRF, в частности IRF3, IRF7, и классический путь активации ядерного фактора NF- κ B [2].

Ассоциация с молекулярным адаптером TRAM приводит к быстрой активации фактора

транскрипции IRF3, что связано с увеличением продукции IFN- β и отсроченной индукцией NF- κ B.

Капсульный липополисахарид (КПС) *Klebsiella pneumoniae*, активируя TLR4, индуцирует секрецию фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и IL-6 макрофагами. Дезавуирование пируватинирования и О-ацетилирования КПС предупреждает продукцию данных цитокинов. Продукция TNF- α и IL-6 КПС-стимулированными макрофагами при клебсиеллезной инфекции преимущественно обусловлена активацией TLR4/ПКC- β /NF- κ B, TLR4/PI3-киназа/АКТ/NF- κ B и TLR4/MAPK сигнальных путей [94]. Вирулентность *Klebsiella pneumoniae* ассоциирована с ее способностью ингибировать продукцию TNF- α . Так, КПС-продуцирующие изоляты клона ST17 являются высоковирулентными за счет способности ингибировать продукцию TNF- α и IL-17 [53].

Рецепция TLR в клетках макроорганизма имеет ключевое значение в развитии иммунного ответа, индуцированного бактериями *Klebsiella pneumoniae*. При исследовании относительной роли TLR2 и TLR4 в антиклебсиеллезном ответе доказано, что TLR4 играет более важную роль в первичной антибактериальной защите, чем TLR2, принимая во внимание, что TLR4 активирует антибактериальный ответ после индукции воспаления легких с относительно низкими дозами *Klebsiella pneumoniae*. TLR2 превалирует в более поздней фазе инфицирования и/или при значительной бактериальной инвазии [71]. Также Jill R. Schurr и соавт. [19] продемонстрировали, что у мышей с дефектной передачей TLR4-ассоциированного сигнала в ранний период (через четыре часа) инфицирования *Klebsiella pneumoniae* достоверно снижена активность воспаления, а в более поздние сроки (через 16 часов) активность воспалительного процесса сравнима с реакцией диких мышей.

Нарушение возбуждения TLR4 у Tlr4^{lps-D} мышей, инфицированных *Klebsiella pneumoniae*, сопровождается низкой продукцией хемокинов, привлекающих нейтрофилы, TNF- α , IL-17, IL-23 [25].

На мышинной модели пневмонии было продемонстрировано, что наличие специфического для *Klebsiella pneumoniae* фермента пуллуланызы (PulA) T2SS, который расщепляет гликаны, расположенные на эпителиальной поверхности респираторного тракта, приводит к ограниченной активации сигнального пути TLR4/TLR2/MyD88

при клебсиеллезной инфекции и, таким образом, блокирует активацию NF- κ B-ассоциированного сигнального каскада [4].

TLR6

Трансмембранный TLR6 на 31% гомологичен TLR2. Взаимодействие PAMP (например, MALP-2) с TLR6 приводит к активации идентичных адаптерных молекул, что и при активации TLR2 (MyD88 и TIRAP/Mal). MyD88 обеспечивает трансдукцию сигналов через все TLR, за исключением TLR3 [2]. Haiou Yang и соавт. [105] продемонстрировали, что TLR6 принимает участие в ответе на инфицирование *Klebsiella pneumoniae*. Авторы показали, что полиморфизм V327M гена *TLR6* сопровождается повышением чувствительности к *Klebsiella pneumoniae* и более высоким уровнем экспрессии гена IL-8 в ответ на воздействие самого известного агониста TLR2-TLR6 — Pam2CSK4. Предполагают, что мутация V327M влияет на кооперативные TLR2-TLR6 взаимодействия из-за изменений в электростатическом потенциале и конформации внутри рецепторной области, богатой лейциновыми повторами.

TLR9

Согласно данным Urvashi Bhan и соавт. [103], рецепторы TLR9 играют важную роль в саногенезе клебсиеллезной пневмонии. Эндосомальные рецепторы TLR9 экспрессируются моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, плазматцитоидными дендритными клетками, базофилами и В-лимфоцитами [53].

Основным лигандом во внутриклеточном компартменте для TLR9 является CpG ДНК *Klebsiella pneumoniae*. В процессе взаимодействия трансдукция сигнала происходит через адаптер MyD88.

Связывание MyD88 с TLR9 приводит к образованию комплекса IRAK4/IRAK1/TRAF6, который в последующем взаимодействует с комплексом TAK1/TAB1/TAB2 с дальнейшим фосфорилированием TAK1 и TAB2, а также индукцией как NF- κ B, так и MAPK-ассоциированных сигнальных путей. Трансдукция сигнала возбуждения рецепторов TLR9 предтерминирует активацию факторов транскрипции NF- κ B, активирующего протеина 1 (AP-1), IRF, которые транслоцируются в ядро клетки и индуцируют экспрессию генов-мишеней. В результате активации данных каскадов происходит индукция генов хемокинов и их рецеп-

торов, провоспалительных цитокинов IL-12, IL-17, IL-23, TNF- α , которые, воздействуя на клетки аутокринно, вызывают экспрессию дополнительных генов и антимикробных пептидов. Кроме того, AP-1 инициирует транскрипцию генов, ответственных за пролиферацию, дифференцировку и регуляцию апоптоза. TLR9-ассоциированный сигнальный путь способствует рекрутингу и матурации дендритных клеток, Т-клеток, НК-клеток и нейтрофилов [11,48,60,68].

У нокаутных мышей *Thr9*^{-/-} при экспериментальной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, наблюдается нарушение бактериального клиренса, снижение уровня рекрутирования дендритных клеток, низкий уровень экспрессии генов цитокинов 1 типа [103]. Urvashi Bhan и соавт. [25] установили, что TLR9, как и TLR4, участвует в индукции синтеза IL-17 и IL-23. Дефект продукции IL-17 у мышей с нокаутными генами *Thr4* и *Thr9*, вероятно, обусловлен уменьшением продукции IL-23 дендритными клетками, учитывая, что IL-23, как известно, является одним из основных паракринных индукторов экспрессии гена IL-17 при бактериальных пневмониях [30,54,65].

Продемонстрировано, что TLR4 и TLR9 обладают синергизмом в процессе саногенеза клебсиеллезной пневмонии. Так, наименьшая активность бактериального клиренса ткани легких во время пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, наблюдается у мышей с нокаутом двух генов *Thr4lps-d/Thr9*^{-/-}. И, если нарушение рекрутирования нейтрофилов и продукции IL-12 в раннюю стадию заболевания (в первые четыре часа после инфицирования) характерно для мышей *Thr4lps-d*, то низкая продукция IL-12 и IFN- γ в более поздние сроки (через 24 часа после инфицирования) — для нокаутных мышей *Thr9*^{-/-}. Считают, что как TLR4, так и TLR9 способствуют продукции TNF- α , IL-17, IL-23, а максимальная активность экспрессии IL-17 требует сигнала с обоих этих TLR [25]. Различия в экспрессии цитокинов у мышей с нокаутом различных TLR могут быть объяснены клеточно-специфической экспрессией данных TLR. Так, легочные макрофаги высоко экспрессируют TLR4 и очень низко — TLR9, что может способствовать ранней продукции TNF- α и хемокинов. В то же время дендритные клетки, экспрессирующие TLR9, продуцируют цитокины, стимулирующие продукцию IFN- γ НК и Т-клетками [25].

Таким образом, во время клебсиеллезной пневмонии TLR4 и TLR9 обеспечивают активацию макрофагов и экспрессию IL-17 и IL-23 [13].

Адаптерные молекулы, ассоциированные с TLR

Молекула MyD88 представляет собой адаптер для всех TLR, а TIRAP является адаптерной молекулой для TLR1, TLR2, TLR4 и TLR6 [33,73]. При инициации MyD88-зависимого пути происходит активация дополнительных факторов: IL-1R-ассоциированных серин/треониновых протеинкиназ (IRAK), ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли фактора 6 (TRAF6), активируемой трансформирующим фактором роста (TGF β) киназы (TAK1), TAK1-связанного протеина 1 (TAB1) и TAB2. В результате TIR-TIR взаимодействия региона цитоплазматического домена и протеинового адаптера MyD88 происходит последовательное фосфорилирование IRAK4 и IRAK1. Индукция IRAK4 приводит к гиперфосфорилированию IRAK1 и активации TRAF6. Конформационные изменения киназно-факторного комплекса IRAK4/IRAK1/TRAF6 вызывают разрыв межмолекулярной связи с TLR2. Вновь отделившийся комплекс IRAK4/IRAK1/TRAF6 взаимодействует с другим предсформированным комплексом TAK1/TAB1/TAB2 с последующим фосфорилированием TAK1 и TAB2, а также индукцией как NF- κ B, так и MAPK-ассоциированных сигнальных путей [79].

Адаптерная молекула MyD88, экспрессируемая в гемопоэтических и резидентных клетках лёгочной ткани, участвует в раннем (<6 часов) рекрутировании нейтрофилов во время пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. У нокаутных мышей *MyD88*^{-/-} клебсиеллезная пневмония протекает с высоким уровнем летального исхода [36]. MyD88 инициирует внутриклеточную сигнализацию, рекрутируя IRAK4 с последующей ассоциацией и фосфорилированием IRAK1. В регуляции активности MyD88-ассоциированных сигнальных путей принимает участие негативный регулятор IRAK-M. Протеин IRAK-M экспрессируется исключительно моноцитами, в отличие от других членов семьи IRAK, которые экспрессируются убиквитарно. IRAK-M блокирует образование IRAK1-TRAF6 комплексов и, тем самым, подавляет внутриклеточные реакции, индуцируемые всеми MyD88-зависимыми рецеп-

торами [55]. Соответственно, *IRAKM*-дефицитные (*IRAK-M*^{-/-}) макрофаги продуцируют более высокие уровни провоспалительных цитокинов при стимуляции различными патогенами, TLR лигандами или IL-1β. Таким образом, *IRAKM* играет ключевую роль в регуляции TLR и IL-1/IL-18 сигнальных каскадов и администрирует иммунный ответ при бактериальном инфицировании. В частности, усиленная экспрессия *IRAKM* наблюдается при клебсиеллезном сепсисе у иммунокомпromетированных пациентов с развитием толерантности к LPS *Klebsiella pneumoniae*, которая сопровождается низкой потенцией иммунных клеток секретировать провоспалительные цитокины после повторной стимуляции. Установлено, что толерантность к LPS, введенным внутривенно, у здоровых людей и у больных с грамотрицательным сепсисом прямо коррелирует с повышенной экспрессией *IRAK-M* в циркулирующем пуле лейкоцитов [45].

Samithamby Jeyaseelan и соавт. [104] продемонстрировали, что нокаутные мыши *Tirap*^{-/-} высокочувствительны к инфицированию *Klebsiella pneumoniae*, и клебсиеллезная пневмония

у них сопровождается дефицитом рекрутирования нейтрофилов в очаг поражения. В то время как при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, адаптерная молекула TIRAP не участвует в антибактериальной защите. Дефицит адаптерной молекулы TIRAP сопровождается низким уровнем продукции IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α, CXCL2 [35,85].

Также MyD88- и TRIF-зависимая сигнализация вносит дифференцированный вклад в развитие иммунной защиты макроорганизма, который ассоциирован со стадией клебсиеллезной пневмонии. При сравнении уровней индукции раннего врожденного иммунного ответа у *MyD88*- и *Trif*-мутантных штаммов мышей через шесть часов после инфицирования было установлено, что у *MyD88* R⁻/H⁺ мышей отмечалась более высокая бактериальная нагрузка в легочной ткани по сравнению с *MyD88* R⁺/H⁺ мышами (p<0,05), в то время как линии *Trif* R⁻/H⁺ и *Trif* R⁺/H⁺ мышей характеризовались незначительной и практически равной бактериальной диссеминацией, наблюдаемой у *Trif* R⁺/H⁺ мышей.

У нокаутных мышей *MyD88* R⁻/H⁺ клебсиеллезная пневмония протекала в сопровожде-

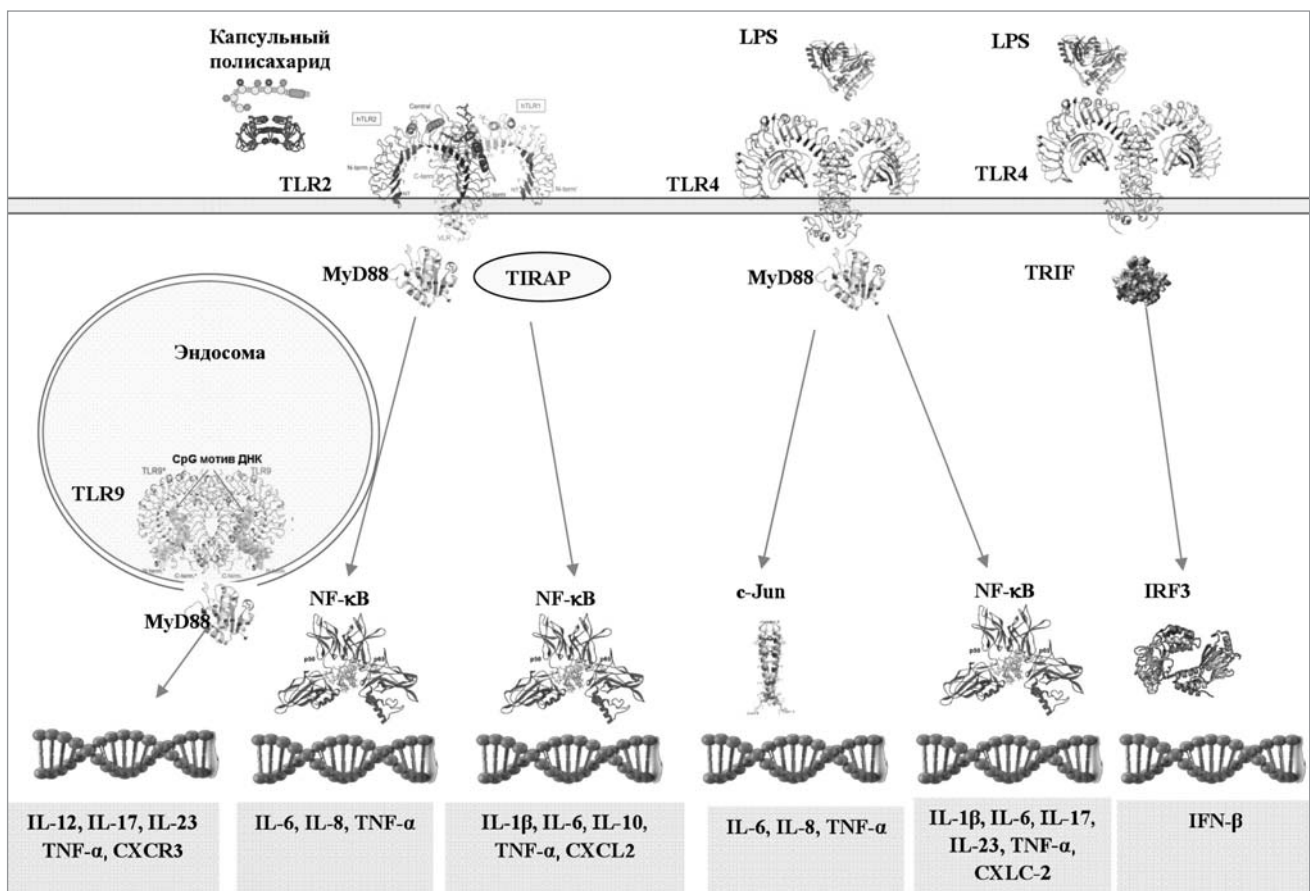


Рис.2. Развитие TLR-ассоциированного цитокинового ответа при пневмонии, индуцированной *Klebsiella pneumoniae*

нии резкого дефицита притока нейтрофилов в очаг поражения по сравнению с *MyD88* R⁺/H⁺ мышами. Авторы считают, что адаптерная молекула *MyD88* в резидентных клетках респираторного тракта обеспечивает раннюю миграцию нейтрофилов в альвеолярное пространство во время клебсиеллезной пневмонии [36].

Схематически развитие TLR-ассоциированного цитокинового ответа при пневмонии, индуцированной бактериями *Klebsiella pneumoniae*, представлено на рисунке 2.

Лектин-подобные рецепторы

Специфические гликан-связывающие рецепторы — лектин-подобные рецепторы С-типа (C-type lectin-like receptor — CLR) участвуют в рекогниции сложных олигосахаридов и гликопротеинов. Группа лектинов С-типа является самым разнообразным лектиновым семейством. Семейство многочисленных рецепторов CLR, которое включает в себя коллектины, селектины, фагоцитарные рецепторы и протеогликаны, состоит из 17 групп, молекулы представителей которых отличаются доменной организацией и филогенетическими особенностями [42]. CLR играют важную роль в поддержании гомеостаза, в антимикробной и антифунгальной защите организма [40,78].

Молекулы лектинов С-типа содержат модульный домен распознавания углеводов

(carbohydrate-recognition domain — CRD), который в большинстве случаев связывается с сахарами путем лигирования с использованием ионов Ca²⁺, что придает сахаросвязывающей активности кальций-зависимый характер [110]. Рецепторы CLR представлены солютабными и трансмембранными формами, молекулярная организация последних представлена на рисунке 3.

Dectin-1

Лектин 1 С-типа, ассоциированный с дендритными клетками

Лектин 1 С-типа, ассоциированный с дендритными клетками (dendritic cell-associated C-type lectin 1 — Dectin-1, синоним C-type lectin domain family 7 member A — CLEC7A) был впервые идентифицирован в качестве специфического рецептора дендритных клеток, который связывается с неизвестным лигандом на Т-клетках и вызывает их пролиферацию, как ко-стимулирующая молекула [49]. В последующем было установлено, что Dectin-1 экспрессируется моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами, В-клетками, тучными клетками, эпителиоцитами респираторного тракта и является основным рецептором для бета-1,3-глюкана у человека [31,88]. Связывание лиганда с рецептором Dectin-1 индуцирует продукцию цитокинов и хемокинов,

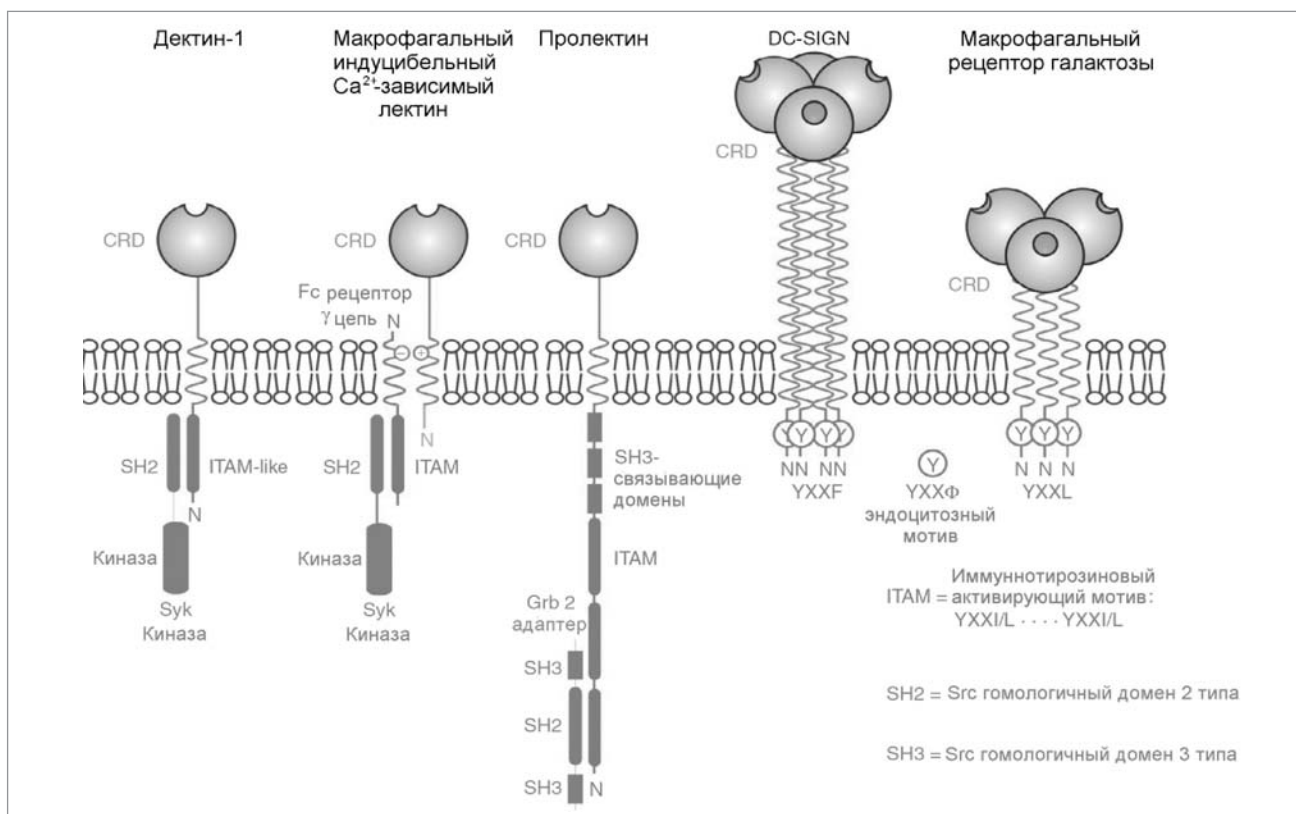


Рис. 3. Молекулярная организация некоторых лектиноподобных рецепторов С-типа [38]

способствует фагоцитарному поглощению лиганда и созреванию дендритных клеток [15]. Возбуждение рецептора Dectin-1 через Syk-зависимые или Syk-независимые сигнальные пути приводит к активации различных факторов транскрипции (NFκB, AP-1, NFAT, IRF1, IRF5) и NLRP3 инфламмосомы и, как следствие, к продукции провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-23, TNF-α, GM-CSF) и хемокинов (CXCL2, CCL3) [31,57,61,77].

Nora Branzk и соавт. [69] установили, что рецептор Dectin-1 является важнейшим регулятором баланса активности фагоцитоза и формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) — НВЛоза. Взаимодействие лиганда с Dectin-1 усиливает активность фагоцитоза и подавляет НВЛоз. А учитывая, что размеры бактерий *Klebsiella pneumoniae* недостаточно велики для индукции механизма НВЛоза, функционирование рецептора Dectin-1 при клебсиеллезной инфекции приобретает особое значение. Значение других потенциальных эффектов, ассоциированных с активацией Dectin-1, в патогенезе клебсиеллезной инфекции остается не изученным.

Dectin-2

Макрофагальный индуцибельный Ca²⁺-зависимый лектин

Макрофагальный индуцибельный Ca²⁺-зависимый лектин (macrophage-inducible C-type lectin — Mincle, синоним C-type lectin domain family 4 member E — CLEC4E), является представителем рецепторного кластера Dectin-2, в который также входят: антиген 2 кровяных дендритных клеток (blood dendritic cell antigen 2 — BDCA-2), иммуноактивирующий рецептор дендритных клеток (dendritic cell immunostimulating receptor — DCAR), иммунорецептор дендритных клеток (dendritic cell immunoreceptor — DCIR) и Dectin-2, лектинового C-типа субсемейства 8 (Dectin-2, C-type lectin superfamily 8 — CLECSF8) [56,83]. Впервые Mincle был идентифицирован как ассоциированный рецептор фактора транскрипции NF-IL-6 в мышечных макрофагах, активность которого индуцировалась провоспалительными стимулами LPS, IFN, IL-6 и TNF-α [5]. Рецептор Mincle экспрессируется моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, миелоидными дендритными клетками и некоторыми типами В-лимфоцитов [56]. Рецептор Mincle, главным образом, связывается с маннозой и фукозой, и также аффинен к глюкозе,

галактозе, GlcNAc и GalNAc [95]. Возбуждение рецептора Mincle активирует Syk-CARD9 сигнальный путь, индуцируя Th₁, Th₁₇-ответ иммунной системы и продукцию хемокинов, необходимых для рекрутинга воспалительных типов клеток [26,92,96,101].

Установлено, что клебсиеллезная пневмония у нокаутных мышей *Mincle*^{-/-} сопровождается высокой активностью воспалительного процесса с выраженной инфильтрацией нейтрофилами и высоким риском летального исхода [80].

Atul Sharma и соавт. [80] считают, что сниженная выживаемость нокаутных мышей *Mincle*^{-/-} с клебсиеллезной пневмонией обусловлена нарушением фагоцитоза бактерий, так как рецептор Mincle функционирует в качестве фагоцитарного рецептора, опосредующего поглощение неопсонированных *Klebsiella pneumoniae* нейтрофилами, и нарушением НВЛ. Фагоцитоз Mincle рецепторами неопсонированных бактерий *Klebsiella pneumoniae* может иметь ключевое значение на ранних стадиях инфекционного процесса, до момента продукции опсонов, и у пациентов с нарушением функционирования системы комплемента. Фагоцитоз неопсонированных бактерий выполняет особую роль в клиренсе ингаляционно проникающих бактериальных агентов, и Mincle-ассоциированное поглощение *Klebsiella pneumoniae* с маннан-обогащенной капсулой фагоцитами в ткани легких, вероятно, является основным механизмом бактериального клиренса в респираторном тракте. Atul Sharma и соавт. [80] полагают, что нарушение функционирования Mincle сопровождается снижением активности фагоцитоза бактерий *Klebsiella pneumoniae* в ранний период инфекционного процесса, что способствует увеличению бактериальной нагрузки и усилению выраженности воспаления через активацию других образ-распознающих рецепторов, таких как TLR.

Таким образом, функционирование рецептора Mincle во время пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, с одной стороны, способствует бактериальному клиренсу за счет усиления фагоцитоза неопсонированных *Klebsiella pneumoniae* и формирования НВЛ, а с другой — ингибирует чрезмерную активность воспалительного процесса в легочной ткани.

Dectin-3

Макрофагальный лектин C-типа

Макрофагальный лектин C-типа (macrophage C-type lectin — MCL, синонимы: C-type lec-

tin domain family 4 member D — CLEC4D, Clecsf8, Dectin-3). Человеческий MCL является трансмембранным рецептором II типа, который экспрессируется нейтрофилами, CD14⁺CD16⁺ моноцитами и некоторыми субтипами дендритных клеток [92]. Особенностью MCL является недостаток консервативного трипептидного мотива у домена CRD, который участвует в рекогниции углеводов, и отсутствие внутриклеточного остатка для сопряжения с адаптерными молекулами. Основными лигандами MCL являются GlcNAc (N-ацетилглюкозамин) и сиалил-Tn. Взаимодействие MCL с лигандом индуцирует активность фагоцитоза, респираторный взрыв и продукцию цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α , CXCL2) за счет возбуждения Syk-ассоциированного сигнального пути [10,28,97,98].

Согласно данным Anthony L. Steichen и соавт. [29], активация рецептора CLEC4D ингибирует воспалительный процесс, индуцированный в легочной ткани бактериями *Klebsiella pneumoniae*, так как в условиях отсутствия данного рецептора происходит чрезмерное рекрутирование нейтрофилов, что может привести к деструкции ткани в очаге поражения.

DS-SIGN

Молекулы специфической межклеточной адгезии дендритных клеток 3 типа — захватывающие неинтегрин (dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin — DC-SIGN, синоним CD209L) — представляют собой трансмембранный рецептор II типа, экспрессируемый незрелыми дендритными клетками, макрофагами, моноцитами, активированными В-клетками. У человека идентифицированы два типа DC-SIGN: DC-SIGN — тип, характерный для дендритных клеток; L-SIGN (liver/lymph node-specific ICAM-3 grabbing non-integrin) — тип, характерный для клеток печени и лимфатических узлов. У мышей выделено восемь типов DC-SIGN ортологов R1-8 [41,90,111]. Основными лигандами DC-SIGN являются маннозо- и фукозилированные олигосахариды бактериальной капсулы (Lewis^{A,B,X,Y}) и GalNAc (N-Acetylgalactosamine) [72,107]. Также DC-SIGN связывается с человеческими эндогенными молекулами межклеточной адгезии (intracellular adhesion molecule — ICAM) и молекулы 1 карциноэмбриональной клеточной адгезии (carcinoembryonic cell adhesion molecule 1 — CEACAM1 [32,52]. DC-SIGN опосредует

поглощение антигена дендритными клетками и может индуцировать развитие специфического иммунного ответа [81].

Эффекты активации DC-SIGN зависят от характера бактериального лиганда. Так, взаимодействие маннозосодержащих лигандов (например, ManLAM микобактерий) с DC-SIGN приводит к активации Raf-1 с последующим фосфорилированием субъединицы p65 фактора транскрипции NF- κ B, которое индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов IL-6, IL-10, IL-12 и хемокина CXCL8, а взаимодействие фукозилированных антигенов, таких как антигены Льюиса LPS *Helicobacter pylori*, сопровождается ингибированием продукции провоспалительных цитокинов [18].

Установлено, что дендритные клетки с гиперпродукцией DC-SIGN продуцируют относительно меньше IL-12p40 в сочетании с секрецией более высоких уровней IL-10. Трансдукция внутриклеточных сигналов с помощью DC-SIGN рестриктирует Th1-ответ, индуцированный возбуждением TLR и ассоциированный с Raf1-киназой. Взаимодействие лигандов с DC-SIGN сопровождается нарушением баланса Th₁/Th₂, способствуя поляризации Th₂, что способствует хронизации инфекционного процесса [37].

Связывание DC-SIGN со специфическим лигандом, полициклическим аминотиазолом индуцирует секрецию пентраксина SAP (специфического амилоидного протеина), препятствует рекрутированию нейтрофилов в очаг поражения в условиях воспаления легких и снижает фиброзирование за счет увеличения продукции IL-10 [27]. Увеличение секреции IL-10, скорее всего, противодействует СРБ-индуцированной продукции TNF- α и IL-12, препятствуя развитию воспалительной реакции [34].

Согласно результатам исследования реакции незрелых человеческих моноцитарных дендритных клеток на воздействие бактерий штамма *Klebsiella pneumoniae* дикого типа и их изогенных мутантных форм с дефицитом продукции капсульного полисахарида или О-антигена LPS [86], бактерии штамма дикого типа *Klebsiella pneumoniae* индуцируют созревание дендритных клеток, которое было сопряжено с повышением экспрессии TLR4 и ко-стимулирующих молекул CD83, CD86, а также со снижением экспрессии CD14 и DC-SIGN. При инфицировании мутантными бактериями *Klebsiella pneumoniae* с дефицитом продукции

капсульного полисахарида отмечается более выраженное снижение экспрессии DC-SIGN, что отражает более активное созревание дендритных клеток, обладающих способностью продуцировать высокие уровни Th₁-ассоциированных цитокинов. Таким образом, предотвращение ингибирования экспрессии DC-SIGN у дендритных клеток капсульным полисахаридом бактерии *Klebsiella pneumoniae* тормозит созревание дендритных клеток и препятствует продукции Th₁-ассоциированных цитокинов, что подавляет как активность связывания и интернализации бактерий, так и эффективность бактериального клиренса.

Макрофагальный рецептор галактозы

Макрофагальный рецептор галактозы или макрофагальный C лектин-1 рецептор галактозы (macrophage galactose-type C lectin-1 – MGL1) представляет собой трансмембранный CLR 2 типа, экспрессируемый макрофагами и незрелыми дендритными клетками [12,108]. Установлено, что MGL1 может связываться с продуктами *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter jejuni*, *Bordetella pertussis* и *Klebsiella pneumoniae* [63].

Christopher N. Jondle и соавт. [63] продемонстрировали, что функционирование MGL1 определяет исход клебсиеллезной пневмонии. В частности, показано, что пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*, у нокаутных мышей *Mgl1^{-/-}* сопровождается гипервоспалением легочной ткани с выраженной инфильтрацией нейтрофилами. Авторы считают, что активация рецептора MGL1 выполняет протекторную роль в патогенезе грамотрицательных инфекций, ингибируя рекрутирование нейтрофилов в легочную ткань.

Nod-подобные рецепторы, инфламмосомы NLRP3-инфламмосома

В настоящее время опубликовано большое количество научных доказательств, свидетельствующих о несомненной роли NLRP3-инфламмосомы (NLR family, pyrin domain containing 3) в процессе саногенеза бактериальных, вирусных и грибковых инфекций [9,20,43,100]. Основной патофизиологической задачей, которую решает NLRP3-инфламмосома, является контроль над секрецией IL-1 β , IL-18 и IL-33 [66,109].

Клебсиеллезная инфекция у мышей, лишенных *Nlrp3*, сопровождается менее выраженной активностью воспаления легких и более высоким риском летального исхода, чем пневмония

у диких мышей [71]. Установлено, что фактор вирулентности – K1 капсульный полисахарид – *Klebsiella pneumoniae* индуцирует секрецию IL-1 человеческими и мышиными макрофагами THP-1 и J774A, соответственно, за счет активации NLRP3-инфламмосомы [16]. Однако данный эффект K1 капсульный полисахарид *Klebsiella pneumoniae* реализует опосредованно – через активацию рецепторов TLR4, которые через ERK1/2-, JNK1/2- и p38-зависимые пути индуцируют синтез протеина NLRP3 [62]. В индукции NLRP3-инфламмосомы при клебсиеллезной инфекции принимают участие активные кислородсодержащие метаболиты (АКМ), генерируемые НАДФ-оксидазой, протеин группы высокой мобильности бокс 1 (high-mobility group box 1 protein – HMGB1), продуцируемый макрофагами, а также АТФ, которая взаимодействует с пуринергическим рецептором P2X7. Представляет интерес тот факт, что во время клебсиеллезной инфекции АКМ стимулируют экспрессию про-IL-1 β и активацию каспазы-1, но не экспрессию NLRP3 [16]. Также P2X7R-ассоциированная генерация АКМ в митохондриях приводит к высвобождению митохондриальной ДНК в цитоплазматическое пространство, где она стимулирует активацию NLRP3-инфламмосомы [6].

Согласно данным Shanshan Cai и соавт. [70], активация NLRP3-инфламмосомы обеспечивает необходимую защиту от высокой дозы бактерий *Klebsiella pneumoniae* (7,4x10⁴/мышь), благодаря индукции пироптоза макрофагов.

NLRC4-инфламмосома

Внутриклеточными рецепторами рекогниции продуктов *Klebsiella pneumoniae* в цитоплазме клетки макроорганизма являются NLRC4 (NLR family, pyrin domain containing 4). Рецепторы NLRC4 имеют ключевое значение в процессе опосредованного нейтрофилами воспаления легких, обеспечивая флагеллин-независимое образование NLRC4-инфламмосомы. NLRC4 в ответ на провоспалительные стимулы совместно с адаптерным протеином ASC в результате гомотипического CARD-CARD взаимодействия, организуют мультимолекулярные комплексы, получившие название инфламмосомы, которые активируют каспазу-1, расщепляющую неактивные молекулярные проформы IL-1 β , IL-18. Shanshan Cai и соавт. [70] на основании исследования пневмонического процесса, вызванного *Klebsiella pneumoniae*

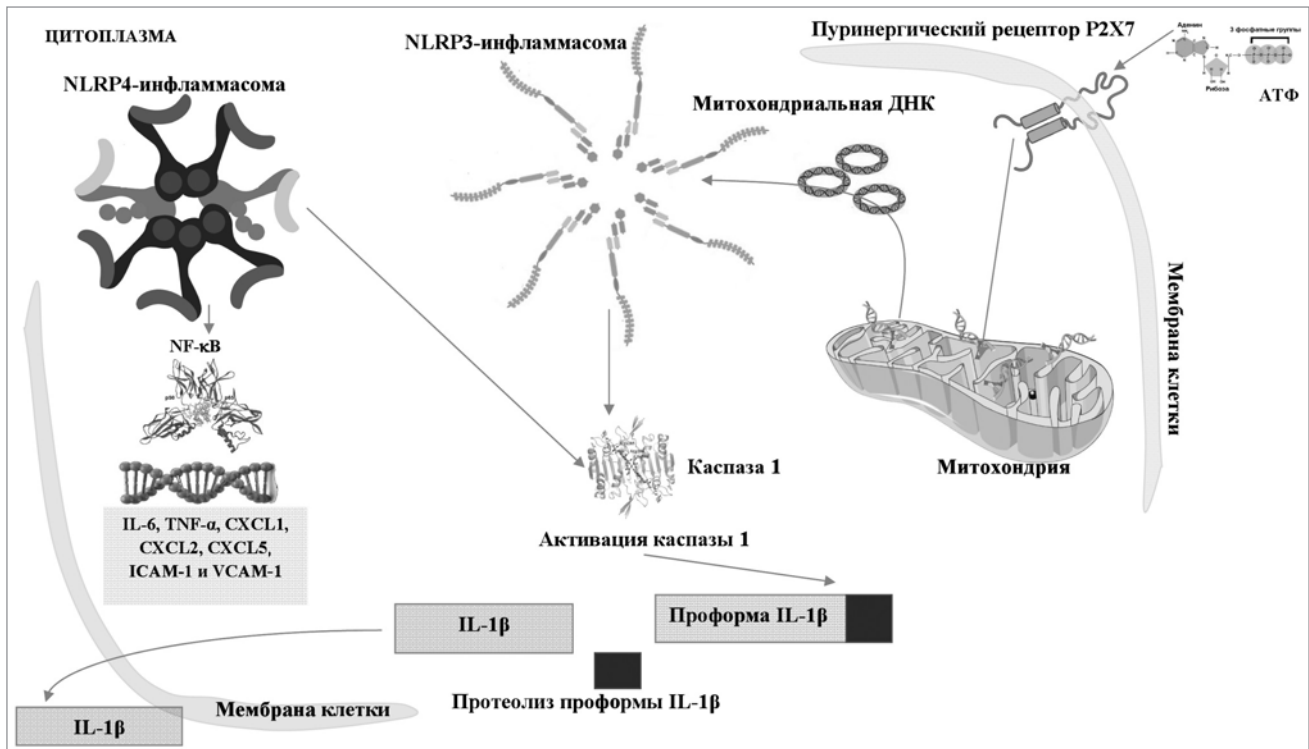


Рис. 4. Активация интерлейкинов NLR3 и NLR4-инфламмасомами макрофагов при пневмонии, индуцированной *Klebsiella pneumoniae*

у нокаутных мышей *Nlr4^{-/-}*, установили, что активация Nlr4 в гемопоэтических клетках, но не в резидентных клетках респираторного тракта, способствует ограничению бактериальной колонизации и распространению *Klebsiella pneumoniae* за счет продукции хемоаттрактантов, рекрутирующих нейтрофилы. Авторы впервые показали, что *Klebsiella pneumoniae*-зависимая индукция активности NLR4-инфламмосомы сопровождается продукцией не только IL-1β, но и нейтрофильных хемоаттрактантов: хемокина кератиноцитов Cxcl1 (keratinocyte cell derived chemokines — KC), макрофагального провоспалительного протеина-2 Cxcl2 (macrophage inflammatory protein-2 — MIP-2) и липополисахарид-индуцированного СХС хемокина Cxcl5 (LPS-induced СХС chemokine — LIX), и молекул адгезии Icam-1

и Vcam-1 в ткани пораженного легкого экспериментального животного. Авторы установили, что продукция хемокинов и молекул адгезии ассоциирована с активацией фактора транскрипции NF-В и MAPK-ассоциированных сигнальных путей. Также человеческие макрофаги с нокаутном гена *NLRC4*, проведенного при помощи мРНК, не продуцируют IL-18, IL-6 и TNF-α после инфицирования бактериями *Klebsiella pneumoniae*. Необходимо подчеркнуть, что активация NLR4-инфламмосомы бактериями *Klebsiella pneumoniae* не индуцирует пироптоз [70].

Основной механизм действия макрофагальных NLR3- и NLR4-инфламмосом при пневмонии, индуцированной *Klebsiella pneumoniae*, представлен на рис. 4.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Абатуров А.Е. Индукция молекулярных механизмов неспецифической защиты респираторного тракта / А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш. — Киев: Приватна друкарня ФО-П Сторожук О.В., 2012. — 240 с.
- Абатуров А.Е. Инициация воспалительного процесса при вирусных и бактериальных заболеваниях, возможности и перспективы медикаментозного управления / А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш. — Харьков: ООО «С.А.М.», 2011. — 392 с.
- Исследование микрофлоры и врожденного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей при внутриутробном инфицировании плода и пневмонии новорожденных / О.А. Свитич, С.М. Омарова, А.И. Алиева [и др.] // Медицинская иммунология. — 2016. — №18(2). — С. 163—170.
- Клебсиеллезный неонатальный сепсис / А.Д. Царегородцев, Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин [и др.] // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. — 2016. — №61(4). — С.49—54. doi 10.21508/1027-4065-2016-61-4-49-54.
- A novel LPS-inducible C-type lectin is a transcriptional target of NF-IL6 in macrophages / M. Matsumoto, T. Tanaka, T. Kaisho [et al.] // J. Immunol. — 1999. — Vol.163(9). — P.5039—48. PMID: 10528209.
- A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation / R. Zhou, A.S. Yazdi, P. Menu, J. Tschopp // Nature. — 2011. — Vol.469(7329). — P.221—5. doi 10.1038/nature09663.

7. A structural, epidemiological & genetic overview of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs) / C.H. Swathi, R. Chikala, K.S. Ratnakar, V. Sriharan // *Indian J. Med. Res.* — 2016. — Vol.144(1). — P.21—31. doi 10.4103/0971-5916.193279.
8. Adhesins Involved in Attachment to Abiotic Surfaces by Gram-Negative Bacteria / C. Berne, A. Ducret, G.G. Hardy, Y.V. Brun // *Microbiol Spectr.* — 2015. — Vol.3(4). doi 10.1128/microbiolspec.MB-0018-2015.
9. Anand P.K. Role of the nlrp3 inflammasome in microbial infection / P.K. Anand, R.K. Malireddi, T.D. Kanneganti // *Front Microbiol.* — 2011. — Vol.2(2). — P.12. doi 10.3389/fmicb.2011.00012.
10. Antifungal Activity of Plasmacytoid Dendritic Cells against *Cryptococcus neoformans* In Vitro Requires Expression of Dectin-3 (CLEC4D) and Reactive Oxygen Species / C.R. Hole, C.M. Leopold Wager, A.S. Mendiola [et al.] // *Infect. Immun.* — 2016. — Vol.84(9). — P. 2493—504. doi 10.1128/IAI.00103-16.
11. Bauer S. Toll-like receptor 9 processing: the key event in Toll-like receptor 9 activation? / S. Bauer // *Immunol. Lett.* — 2013. — Vol.149(1—2). — P.85—7. doi 10.1016/j.imlet.2012.11.003.
12. Biological evaluation of multivalent lewis X-MGL-1 interactions / M. Eriksson, S. Serna, M. Magliano [et al.] // *Chembiochem.* — 2014. — Vol.15(6). — P.844—51. doi 10.1002/cbic.201300764.
13. Both TRIF- and MyD88-dependent signaling contribute to host defense against pulmonary *Klebsiella* infection / S. Cai, S. Batra, L. Shen [et al.] // *J. Immunol.* — 2009. — Vol.183. — P.6629—38.
14. Broberg C.A. *Klebsiella*: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter / C.A. Broberg, M. Palacios, V.L. Miller // *F1000Prime Reports.* — 2014. — Vol.6. — P.64. doi 10.12703/P6-64.
15. Brown G.D. Dectin-1: a signalling non-TLR pattern-recognition receptor / G.D. Brown // *Nat. Rev. Immunol.* — 2006. — Vol.6(1). — P.33—43. doi 10.1038/nri1745.
16. Capsular Polysaccharide Is Involved in NLRP3 Inflammasome Activation by *Klebsiella pneumoniae* Serotype K1 / K.F. Hua, F.L. Yang, H.W. Chiu [et al.] // *Infect. Immun.* — 2015. — Vol.83(9). — P.3396—409. doi 10.1128/IAI.00125-15.
17. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems / Daikos G.L., Tsaousi S., Tzouveleki L.S. [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2014. — Vol.58. — P.2322—2328. doi 10.1128/AAC.02166-13.
18. Carbohydrate-specific signaling through the DC-SIGN signalosome tailors immunity to *Mycobacterium tuberculosis*, HIV-1 and *Helicobacter pylori* / S.I. Gringhuis, J. den Dunnen, M. Litjens [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2009. — Vol.10(10). — P.1081—8. doi 10.1038/ni.1778.
19. Central role of toll-like receptor 4 signaling and host defense in experimental pneumonia caused by Gram-negative bacteria / J.R. Schurr, E. Young, P. Byrne [et al.] // *Infect. Immun.* — 2005. — Vol.73(1). — P.532—45. doi 10.1128/IAI.73.1.532-545.2005.
20. Chen I.Y. Response of host inflammasomes to viral infection / I.Y. Chen, T. Ichinohe // *Trends Microbiol.* — 2015. — Vol.23(1). — P.55—63. doi 10.1016/j.tim.2014.09.007.
21. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases / L.S. Munoz-Price, L. Poirel, R.A. Bonomo [et al.] // *Lancet Infect Dis.* — 2013. — Vol.13(9). — P. 785—96. doi 10.1016/S1473-3099(13)70190-7.
22. Community-onset *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in Taiwan: clinical features of the disease and associated microbiological characteristics of isolates from pneumonia and nasopharynx / Y.T. Lin, Y.P. Wang, F.D. Wang, C.P. Fung // *Front Microbiol.* — 2015. — Vol.9. — P.122. doi 10.3389/fmicb.2015.00122.
23. Complete genome sequence of the N₂-fixing broad host range endophyte *Klebsiella pneumoniae* 342 and virulence predictions verified in mice / D.E. Fouts, H.L. Tyler, R.T. DeBoy [et al.] // *PLoS Genet.* — 2008. — Vol.4:e1000141.
24. Complexity and complementarity of outer membrane protein A recognition by cellular and humoral innate immunity receptors / P. Jeannin, B. Bottazzi, M. Sironi [et al.] // *Immunity.* — 2005. — Vol.22(5). — P.551—60. doi 10.1016/j.immuni.2005.03.008.
25. Cooperative interactions between TLR4 and TLR9 regulate interleukin 23 and 17 production in a murine model of gram-negative bacterial pneumonia / U. Bhan, M.N. Ballinger, X. Zeng [et al.] // *PLoS One.* — 2010. — Vol.5(3):e9896. doi 10.1371/journal.pone.0009896.
26. Cord factor and peptidoglycan recapitulate the Th17-promoting adjuvant activity of mycobacteria through mincle/CARD9 signaling and the inflammasome / K. Shenderov, D.L. Barber, K.D. Mayer-Barber [et al.] // *J. Immunol.* — 2013. — Vol.190(11). — P.5722—30. doi 10.4049/jimmunol.1203343.
27. Cox N. DC-SIGN activation mediates the differential effects of SAP and CRP on the innate immune system and inhibits fibrosis in mice / N. Cox, D. Pilling, R.H. Gomer // *PNAS.* — 2015. — N. 27 (112). — P. 8385—8390. doi 10.1073/pnas.1500956112.
28. C-type lectin MCL is an Fc γ -coupled receptor that mediates the adjuvanticity of mycobacterial cord factor / Y. Miyake, K. Toyonaga, D. Mori [et al.] // *Immunity.* — 2013. — Vol.38(5). — P.1050—62. doi 10.1016/j.immuni.2013.03.010.
29. C-type lectin receptor Clec4d plays a protective role in resolution of Gram-negative pneumonia / A.L. Steichen, B.J. Binstock, B.B. Mishra, J. Sharma // *J. Leukoc. Biol.* — 2013. — Vol.94(3). — P.393—8. doi 10.1189/jlb.1212622.
30. Cutting edge: roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to *Klebsiella pneumoniae* infection / K.I. Happel, M. Zheng, E. Young [et al.] // *J. Immunol.* — 2003. — Vol.170(9). — P.4432—6.
31. Dambuzza I.M. C-type lectins in immunity: recent developments / I.M. Dambuzza, G.D. Brown // *Curr Opin Immunol.* — 2015. — Vol.32. — P.21—7. doi 10.1016/j.coi.2014.12.002.
32. DC-SIGN-ICAM-2 interaction mediates dendritic cell trafficking / T.B. Geijtenbeek, D.J. Krooshoop, D.A. Bleijs [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2000. — Vol.1(4). — P.353—7. doi 10.1038/79815.
33. Defects in early cell recruitment contribute to the increased susceptibility to respiratory *Klebsiella pneumoniae* infection in diabetic mice / N. Martinez, N. Ketheesan, G.W. Martens [et al.] // *Microbes Infect.* — 2016. — Vol.18(10). — P.649—655. doi 10.1016/j.micinf.2016.05.007.
34. Devaraj S. C-reactive protein polarizes human macrophages to an M1 phenotype and inhibits transformation to the M2 phenotype / S. Devaraj, I. Jialal // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2011. — Vol.31(6). — P.1397—402. doi 10.1161/ATVBAHA.111.225508.
35. Differential post-transcriptional regulation of IL-10 by TLR2 and TLR4-activated macrophages / M. Teixeira-Coelho, J. Guedes, P. Ferreira [et al.] // *Eur. J. Immunol.* — 2014. — Vol.44(3). — P.856—66. doi 10.1002/eji.201343734.
36. Differential Roles of MyD88 and TRIF in Hematopoietic and Resident Cells During Murine Gram-Negative Pneumonia / M.H. van Lieshout, D.C. Blok, C.W. Wieland [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2012. — Vol.206(9). — P.1415—1423. doi 10.1093/infdis/jis50.
37. Dominguez-Soto A. Dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin expression on m2-polarized and tumor-associated macrophages macrophage-CSF dependent and enhanced by tumor-derived IL-6 and IL-10 / A. Dominguez-Soto, E. Sierra-Filardi, A. Puig-Kroger // *J. Immunol.* — 2011. — Vol.186(4). — P.2192—200. doi 10.4049/jimmunol.1000475.
38. Drickamer K. Recent insights into structures and functions of C-type lectins in the immune system / K. Drickamer, M.E. Taylor // *Curr Opin Struct. Biol.* — 2015. — Vol.34. — P.26—34. doi 10.1016/j.sbi.2015.06.003.
39. Friedlander C. Über die scizomyceten bei der acuten fibrosen pneumonie / C. Friedlander // *Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* — 1882. — Vol.87. — P.319—324.
40. Garcia-Vallejo J.J. Endogenous ligands for C-type lectin receptors: the true regulators of immune homeostasis / J.J. Garcia-Vallejo, Y. van Kooyk // *Immunol Rev.* — 2009. — Vol.230(1). — P.22—37. doi 10.1111/j.1600-065X.2009.00786.x.
41. Garcia-Vallejo J.J. The physiological role of DC-SIGN: a tale of mice and men / J.J. Garcia-Vallejo, Y. van Kooyk // *Trends Immunol.* — 2013. — Vol.34(10). — P.482—6. doi 10.1016/j.it.2013.03.001.
42. Geijtenbeek T.B. Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses / T.B. Geijtenbeek, S.I. Gringhuis // *Nat. Rev. Immunol.* — 2009. — Vol.9(7). — P.465—79. doi 10.1038/nri2569.
43. Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods / C.R. Lee, J.H. Lee, K.S. Park [et al.] // *Front Microbiol.* — 2016. — Vol.7. — P.895. doi 10.3389/fmicb.2016.00895.
44. Hellenic Sepsis Study Group. 2014. Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome / Koupetori M., Retsas T.,

- Antonakos N. [et al.] // *BMC Infect. Dis.* — 2014. — Vol.14. — P.272. doi 10.1186/1471-2334-14-272.
45. Hoogerwerf J.J. Interleukin-1 receptor-associated kinase M-deficient mice demonstrate an improved host defense during Gram-negative pneumonia / J.J. Hoogerwerf, G.J. van der Windt, D.C. Blok // *Mol. Med.* — 2012. — Vol.18. — P.1067–75. doi 10.2119/molmed.2011.00450.
 46. Host defence during *Klebsiella pneumoniae* relies on haematopoietic-expressed Toll-like receptors 4 and 2 / C.W. Wieland, M.H. van Lieshout, A.J. Hoogendijk, T. van der Poll // *Eur Respir J.* — 2011. — Vol.37(4). — P.848–57. doi 10.1183/09031936.00076510.
 47. Host innate immune receptors and beyond: making sense of microbial infections / K.J. Ishii, S. Koyama, A. Nakagawa [et al.] // *Cell Host Microbe.* — 2008. — Vol.3(6). — P. 352–63. doi 10.1016/j.chom.2008.05.003.
 48. Huang X. Targeting the TLR9-MyD88 pathway in the regulation of adaptive immune responses / X. Huang, Y. Yang // *Expert. Opin. Ther. Targets.* — 2010. — Vol.14(8). — P.787–96. doi 10.1517/14728222.2010.501333.
 49. Identification of a novel, dendritic cell-associated molecule, dectin-1, by subtractive cDNA cloning / K. Ariizumi, G.L. Shen, S. Shikano [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol.275(26). — P.2015–67. doi 10.1074/jbc.M909512199.
 50. Identification of Two Genes Encoding for the Late Acyltransferases of Lipid A in *Klebsiella pneumoniae* / Y. Li, J. Yun, L. Liu [et al.] // *Curr Microbiol.* — 2016. — Vol.73(5). — P.732–8. doi 10.1007/s00284-016-1117-6.
 51. Inflammasomes and its importance in viral infections / G. Shrivastava, M. Leon-Juarez, J. Garcia-Cordero [et al.] // *Immunol. Res.* — 2016. — Vol.64(5–6). — P.1101–1117. PMID: 27699580.
 52. Interactions of DC-SIGN with Mac-1 and CEACAM1 regulate contact between dendritic cells and neutrophils / K.P. van Gisbergen, I.S. Ludwig, T.B. Geijtenbeek, Y. van Kooyk // *FEBS Lett.* — 2005. — Vol.579(27). — P.6159–68. doi 10.1016/j.febslet.2005.09.089.
 53. Interactions of *Klebsiella pneumoniae* with the innate immune system vary in relation to clone and resistance phenotype / I.M. Pantelidou, I. Galani, M. Georgitsi [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2015. — Vol.59(11). — P.703643. doi 10.1128/AAC.01405-15.
 54. Interleukin-17 and lung host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection / P. Ye, P.B. Garvey, P. Zhang [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol Biol.* — 2001. — Vol.25(3). — P.335–40. doi 10.1165/ajrcmb.25.3.4424.
 55. Jain A. IL-1 Receptor-Associated Kinase Signaling and Its Role in Inflammation, Cancer Progression, and Therapy Resistance / A. Jain, S. Kaczanowska, E. Davila // *Front Immunol.* — 2014. — Vol.5. — P.553. doi 10.3389/fimmu.2014.00553.
 56. Kerscher B. The Dectin-2 family of C-type lectin-like receptors: an update / B. Kerscher, J.A. Willment, G.D. Brown // *Int. Immunol.* — 2013. — Vol.25(5). — P.271–7. doi 10.1093/intimm/dxt006.
 57. Kingeter L.M. C-type lectin receptor-induced NF- κ B activation in innate immune and inflammatory responses / L.M. Kingeter, X. Lin // *Cell Mol. Immunol.* — 2012. — Vol.9(2). — P.105–12. doi 10.1038/cmi.2011.58.
 58. *Klebsiella pneumoniae* increases the levels of Toll-like receptors 2 and 4 in human airway epithelial cells / V. Regueiro, D. Moranta, M.A. Campos [et al.] // *Infect. Immun.* — 2009. — №77(2): 714–724. doi 10.1128/IAI.00852-08.
 59. *Klebsiella pneumoniae* siderophores induce inflammation, bacterial dissemination, and HIF-1 α stabilization during pneumonia [Electronic resource] / V.I. Holden, P. Breen, S. Houle [et al.] // *mBio.* — 2016. — Sep-Oct; 7(5): e01397-16. Published online 2016 Sep 13. doi 10.1128/mBio.01397-16.
 60. *Klebsiella pneumoniae* targets an EGF receptor-dependent pathway to subvert inflammation / C.G. Frank, V. Regueiro, M. Rother [et al.] // *Cell Microbiol.* — 2013. — Vol.15(7). — P.1212–33. doi 10.1111/cmi.12110.
 61. Lee D.H. Innate immunity induced by fungal β -glucans via dectin-1 signaling pathway / D.H. Lee, H.W. Kim // *Int. J. Med. Mushrooms.* — 2014. — Vol.16(1). — P. 1–16. doi 10.1615/IntJMedMushr.v16.i1.10.
 62. Lipopolysaccharide/adenosine triphosphate-mediated signal transduction in the regulation of NLRP3 protein expression and caspase-1-mediated interleukin-1 α secretion / P.C. Liao, L.K. Chao, J.C. Chou [et al.] // *Inflamm Res.* — 2013. — Vol.62(1). — P.89–96. doi 10.1007/s00011-012-0555-2.
 63. Macrophage Galactose-Type Lectin-1 Deficiency Is Associated with Increased Neutrophilia and Hyperinflammation in Gram-Negative Pneumonia / C.N. Jondle, A. Sharma, T.J. Simonson [et al.] // *J. Immunol.* 2016. — Vol.196(7). — P. 3088–96. doi 10.4049/jimmunol.1501790.
 64. March C. *Klebsiella pneumoniae* outer membrane protein A is required to prevent the activation of airway epithelial cells / C. March, D. Moranta, V. Regueiro et al // *J Biol Chem.* 2011 Mar 25;286(12):9956–67. doi 10.1074/jbc.M110.181008.
 65. MicroRNA-155 regulates host immune response to postviral bacterial pneumonia via IL-23/IL-17 pathway / A. Podsiad, T.J. Standiford, M.N. Ballinger [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol.* — 2016. — Vol.310(5). — P.465–75. doi 10.1152/ajplung.00224.2015.
 66. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation / E.K. Jo, J.K. Kim, D.M. Shin, C. Sasakawa // *Cell Mol. Immunol.* — 2016. — Vol.13(2). — P.148–59. doi 10.1038/cmi.2015.
 67. Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae* / B. Li, Y. Zhao, C. Liu [et al.] // *Future Microbiol.* — 2014. — Vol.9(9). — P.1071–81. doi 10.2217/fmb.14.48.
 68. Mutwiri G. TLR9 agonists: immune mechanisms and therapeutic potential in domestic animals / G. Mutwiri // *Vet Immunol. Immunopathol.* — 2012. — Vol.148(1–2). — P. 85–9. doi 10.1016/j.vetimm.2011.05.032.
 69. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens / N. Branzk, A. Lubojemska, S.E. Hardison [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2014. — Vol.15(11). — P.1017–25. doi 10.1038/ni.2987.
 70. NLR4 inflammasome-mediated production of IL-1 β modulates mucosal immunity in the lung against gram-negative bacterial infection / S. Cai, S. Batra, N. Wakamatsu [et al.] // *J. Immunol.* — 2012. — Vol.188(11). — P.5623–35. doi 10.4049/jimmunol.1200195.
 71. NLRP3 (NALP3, Cryopyrin) facilitates in vivo caspase-1 activation, necrosis, and HMGB1 release via inflammasome-dependent and -independent pathways / S.B. Willingham, I.C. Allen, D.T. Bergstralh [et al.] // *J. Immunol.* — 2009. — Vol.183(3). — P.2008–15. doi 10.4049/jimmunol.0900138.
 72. Nonhydrolyzable C-disaccharides, a new class of DC-SIGN ligands / B. Bertolotti, B. Oroszova, I. Sutkeviciute [et al.] // *Carbohydr Res.* — 2016. — Vol.435. — P.7–18. doi 10.1016/j.carres.2016.09.005.
 73. Noreen M. Association of TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, and TIRAP polymorphisms with disease susceptibility / M. Noreen, M. Arshad // *Immunol Res.* — 2015. — Vol.62(2). — P.234–52. doi 10.1007/s12026-015-8640-6.
 74. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K pneumoniae*: A systematic review / A.C. Campos, J. Albiero, A.B. Ecker [et al.] // *Am. J. Infect. Control.* — 2016. — Vol.44(11). — P.1374–1380. doi 10.1016/j.ajic.2016.03.022.
 75. Outer membrane protein A renders dendritic cells and macrophages responsive to CCL21 and triggers dendritic cell migration to secondary lymphoid organs / P. Jeannin, G. Magistrelli, N. Herbault [et al.] // *Eur. J. Immunol.* — 2003. — Vol.33(2). — P.326–33. doi 10.1002/immu.200310006.
 76. Paczosa M.K. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense / M.K. Paczosa, J. Meccas // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* — 2016. — Vol.80(3). — P.629–61. doi 10.1128/MMBR.00078-15.
 77. Plato A. C-type lectin-like receptors of the dectin-1 cluster: ligands and signaling pathways / A. Plato, J.A. Willment, G.D. Brown // *Int. Rev. Immunol.* — 2013. — Vol.32(2). — P.134–56. doi 10.3109/08830185.2013.777065.
 78. Plato A. Pattern recognition receptors in antifungal immunity / A. Plato, S.E. Hardison, G.D. Brown // *Semin Immunopathol.* — 2015. — Vol.37(2). — P.97–106. doi 10.1007/s00281-014-0462-4.
 79. Polyubiquitination of Transforming Growth Factor β -activated Kinase 1 (TAK1) at Lysine 562 Residue Regulates TLR4-mediated JNK and p38 MAPK Activation / I.T. Chen, P.H. Hsu, W.C. Hsu [et al.] // *Sci Rep.* — 2015. — Vol.5. — P.12300. doi 10.1038/srep12300.
 80. Protective role of Mincle in bacterial pneumonia by regulation of neutrophil mediated phagocytosis and extracellular trap formation / A. Sharma, A.L. Steichen, C.N. Jondle [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2014. — Vol.209(11). — P.1837–46. doi 10.1093/infdis/jit820.

81. Pseudo-Mannosylated DC-SIGN Ligands as Immunomodulators / A. Berzi, S. Ordanini, B. Joosten [et al.] // *Sci Rep.* — 2016. — Vol.6. — P.35373. doi 10.1038/srep35373.
82. Revealing the genetic determinants of Pks-pathogenicity island in clinical strains of Enterobacteria / S.V. Fialkina, V.M. Bondarenko, I.L. Naboka [et al.] // *Zh Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* — 2011. — Vol.(5). — P.3-7. [Russian]; <http://bigsd.web.pasteur.fr/klebsiella/klebsiella.html>.
83. Richardson M.B. MCL and Mincle: C-Type Lectin Receptors That Sense Damaged Self and Pathogen-Associated Molecular Patterns / M.B. Richardson, S.J. Williams // *Front Immunol.* — 2014. — Vol.5. — P.288. doi 10.3389/fimmu.2014.00288.
84. Role of bacterial surface structures on the interaction of Klebsiella pneumoniae with phagocytes / C. March, V. Cano, D. Moranta [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8: e56847.
85. Role of TLR2 and TLR4 in human neutrophil functions against *Paracoccidioides brasiliensis* / M.J. Acordi-Valerio, A.P. Bordon-Graciani, L.A. Dias-Melicio [et al.] // *Scand. J. Immunol.* — 2010. — Vol.71(2). — P.99–108. doi 10.1111/j.1365-3083.2009.02351.x.
86. Roles of capsule and lipopolysaccharide O antigen in interactions of human monocyte-derived dendritic cells and *Klebsiella pneumoniae* / B. Evrard, D. Balestrino, A. Dosgillbert [et al.] // *Infect. Immun.* — 2010. — Vol.78(1). — P.210–9. doi 10.1128/IAI.00864-09.
87. Sandiumenge A. Ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms: cause, clinical features, and management / A. Sandiumenge, J. Rello // *Curr Opin Pulm Med.* — 2012. — Vol.18(3). — P.187–93. doi 10.1097/MCP.0b013e328351f974.
88. Schnaar R.L. Glycobiology simplified: diverse roles of glycan recognition in inflammation / R.L. Schnaar // *J. Leukoc. Biol.* — 2016. — Vol.99(6). — P.825–38. doi 10.1189/jlb.3RI0116-021R.
89. Shon A.S. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed / A. S. Shon, R. P. Bajwa, T. A. Russo // *Virulence.* — 2013. — Vol. 4, № 2. — P. 107–118. doi 10.4161/viru.22718.
90. Shu C. Characterization of the duplicate L-SIGN and DC-SIGN genes in miiuy croaker and evolutionary analysis of L-SIGN in fishes / C. Shu, S. Wang, T. Xu // *Dev Comp Immunol.* — 2015. — Vol.50(1). — P.19–25. doi 10.1016/j.dci.2015.01.004.
91. Silva-Gomes S. Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) / S. Silva-Gomes, A. Decout, J. Nigou // *Encyclopedia of Inflammatory Diseases.* — 2015. — P.1–16.
92. Smith D.G. Immune sensing of microbial glycolipids and related conjugates by T cells and the pattern recognition receptors MCL and Mincle / D.G. Smith, S.J. Williams // *Carbohydr Res.* — 2016. — Vol.420. — P.32–45. doi 10.1016/j.carres.2015.11.009.
93. Soto E. Teraction of non-human primate complement and antibodies with hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* / E. Soto, S. Marchi, A. Beierschmitt // *Vet Res.* — 2016. — Vol.47. — P.40. doi 10.1186/s13567-016-0325-1.
94. Structure and immunological characterization of the capsular polysaccharide of a pyrogenic liver abscess caused by *Klebsiella pneumoniae*: activation of macrophages through Toll-like receptor 4 / F.L. Yang, Y.L. Yang, P.C. Liao [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Vol.286(24). — P. 21041–51. doi 10.1074/jbc.M111.222091.
95. Survey of immune-related, mannose/fucose-binding C-type lectin receptors reveals widely divergent sugar-binding specificities / R.T. Lee, T.L. Hsu, S.K. Huang [et al.] // *Glycobiology.* — 2011. — Vol.21(4). — P.512–20. doi 10.1093/glycob/cwq193.
96. Syk kinase-coupled C-type lectin receptors engage protein kinase C- σ to elicit Card9 adaptor-mediated innate immunity / D. Strasser, K. Neumann, H. Bergmann [et al.] // *Immunity.* — 2012. — Vol.36 (1). — P.32–42. doi 10.1016/j.immuni.2011.11.015.
97. The C-type lectin receptor CLECSF8 (CLEC4D) is expressed by myeloid cells and triggers cellular activation through Syk kinase / L.M. Graham, V. Gupta, G. Schafer [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2012. — Vol. 287(31). — P.25964–74. doi 10.1074/jbc.M112.384164.
98. The human C-type lectin CLECSF8 is a novel monocyte/macrophage endocytic receptor / I. Arce, L. Martinez-Munoz, P. Roda-Navarro, E. Fernandez-Ruiz // *Eur. J. Immunol.* — 2004. — Vol.34 (1). — P.210–232. doi 10.1002/eji.200324230.
99. The molecular basis for recognition of bacterial ligands at equineTLR2, TLR1 and TLR6 / K.L. Irvine, L.J. Hopkins, M. Gangloff, C.E. Bryant // *Vet Res.* — 2013. — Vol.44. — P.50. doi 10.1186/1297-9716-44-50.
100. The role of NLRP3 and AIM2 in inflammasome activation during *Brucella abortus* infection / F.M. Marim, M.M. Franco, M.T. Gomes [et al.] // *Semin Immunopathol.* — 2016. — Jul 12. doi 10.1007/s00281-016-0581-1.
101. The role of Syk/CARD9 coupled C-type lectins in antifungal immunity / R.A. Drummond, S. Saijo, Y. Iwakura, G.D. Brown // *Eur. J. Immunol.* — 2011. — Vol.41(2). — P.276–81. doi 10.1002/eji.201041252.
102. The scavenger receptor repertoire in six cnidarian species and its putative role in cnidarian-dinoflagellate symbiosis / E.F. Neubauer, A.Z. Poole, V.M. Weis, S.K. Davy // *Peer J.* — 2016. — Vol.4:e2692. doi 10.7717/peerj.2692.
103. TLR9 is required for protective innate immunity in Gram-negative bacterial pneumonia: role of dendritic cells / U. Bhan, N.W. Lukacs, J.J. Osterholzer [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — Vol.179(6). — P.3937–46. doi 10.4049/jimmunol.179.6.3937.
104. Toll/IL-1R domain-containing adaptor protein (TIRAP) is a critical mediator of antibacterial defense in the lung against *Klebsiella pneumoniae* but not *Pseudomonas aeruginosa* / S. Jeyaseelan, S.K. Young, M. Yamamoto [et al.] // *J. Immunol.* — 2006. — Vol.177(1). — P.538–47. doi 10.4049/jimmunol.177.1.538.
105. Toll-like receptor 6 V327M polymorphism is associated with an increased risk of *Klebsiella pneumoniae* infection / H. Yang, X. Zhang, J. Geng [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis J.* — 2014. — Vol.33(11). — e310-5. doi 10.1097/INF.0000000000000395.
106. Tomas A. Functional Genomic Screen Identifies *Klebsiella pneumoniae* Factors Implicated in Blocking Nuclear Factor κ B (NF- κ B) Signaling / A. Tomas, L. Lery, V. Regueiro // *J. Biol. Chem.* — 2015. — Vol.290(27). — P.16678–97. doi 10.1074/jbc.M114. 621292.
107. van Kooyk Y. C-type lectins on dendritic cells: key modulators for the induction of immune responses / Y. van Kooyk // *Biochem Soc Trans.* — 2008. — Vol.36(Pt 6). — P.1478–81. doi 10.1042/BST0361478.
108. van Kooyk Y. Novel insights into the immunomodulatory role of the dendritic cell and macrophage-expressed C-type lectin MGL / Y. van Kooyk, J.M. Illarregui, S.J. van Vliet // *Immunobiology.* — 2015. — Vol.220(2). — P.185–92. doi 10.1016/j.imbio.2014.10.002.
109. Yang C.S. The Role of NLR-related Protein 3 Inflammasome in Host Defense and Inflammatory Diseases / C.S. Yang, D.M. Shin, E.K. Jo // *Int. NeuroUrol. J.* — 2012. — Vol.16(1). — P.2–12. doi 10.5213/inj.2012.16.1.2.
110. Zelensky A.N. The C-type lectin-like domain superfamily / A.N. Zelensky, J.E. Gready // *FEBS J.* — 2005. — Vol.272(24). — P.6179–217. doi 10.1111/j.1742-4658.2005.05031.x.
111. Zhang F. DC-SIGN, DC-SIGNR and LSECtin: C-type lectins for infection / F. Zhang, S. Ren, Y. Zuo // *Int. Rev. Immunol.* — 2014. — Vol.33(1). — P.54–66. doi 10.3109/08830185.2013.834897.
112. β 2 integrins (CD11/18) are essential for the chemosensory adhesion and migration of polymorphonuclear leukocytes on bacterial cellulose / G.D. Kim, S.E. Lee, H. Yang [et al.] // *J. Biomed. Mater Res. A.* — 2015. — Vol.103(5). — P.1809–17. doi 10.1002/jbm.a.35316.

Сведения об авторах:

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.

Никулина Анна Алексеевна — ассистент 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 02.04.2017 г.

О.Н. Нечипуренко

Астенический синдром в практике педиатра и семейного врача. Основные аспекты метаболической коррекции детей с вторичной иммунной дисфункцией

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):110-116; doi 10.15574/SP.2017.85.110

Астенический синдром сопровождается заболеваниями различных систем организма у детей и взрослых и часто встречается в практике педиатра и семейного врача. Полиморфизм клинических симптомов астенического синдрома требует разработки и проведения комплексных лечебно-профилактических мероприятий с учетом современных возможностей метаболической коррекции, направленных на повышение физиологических мер защиты организма. Многокомпонентный состав препарата «Триметабол» позволяет воздействовать на различные звенья нарушенных патологических механизмов, формирующихся в процессе развития астенического синдрома, что подтверждает целесообразность его применения при данном состоянии.

Ключевые слова: астенический синдром, дети, лечение, Триметабол.

Asthenic syndrome in practice of a paediatrician and a family doctor. The main aspects of metabolic correction in children with secondary immune dysfunction

O.M. Nechipurenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Asthenic syndrome accompanies the various diseases in children and adults and is common in practice of a paediatrician and a family doctor. Polymorphism of clinical symptoms of asthenic syndrome requires the development and implementation of comprehensive preventive and curative interventions taking into account the modern possibilities of metabolic correction, aimed at increasing the physiological protective measures of the organism. The multicomponent composition of the drug «Trimetabol» can affect various links of the affected patho-sanogenetic mechanisms, which are formed during the development of asthenic syndrome, which confirms the purpose of its use.

Key words: asthenic syndrome, children, treatment, Trimetabol.

Астенічний синдром у практиці педіатра і сімейного лікаря. Основні аспекти метаболічної корекції у дітей з вторинною імунною дисфункцією

O.M. Нечипуренко

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Астенічний синдром супроводжує захворювання різних систем організму у дітей і дорослих та часто зустрічається у практиці педіатра і сімейного лікаря. Поліморфізм клінічних симптомів астеничного синдрому вимагає розробки та проведення комплексних лікувально-профілактичних заходів з урахуванням сучасних можливостей метаболічної корекції, спрямованих на підвищення фізіологічних заходів захисту організму. Багатокомпонентний склад препарату «Триметабол» дозволяє впливати на різні ланки порушених пато-саногенетичних механізмів, що формуються у процесі розвитку астеничного синдрому, що підтверджує цілеспрямованість його застосування при даному стані.

Ключові слова: астенічний синдром, діти, лікування, Триметабол.

Астенический синдром сопровождается многими заболеваниями у детей и взрослых и привлекает внимание врачей различных специальностей, поскольку может быть маркером развития различных патологических процессов во всех системах организма, проявляться на всех этапах формирования болезни. Полиморфизм клинических симптомов, характеризующих астенический синдром, требует применения комплексного лечения и профилактики, с учетом основного заболевания, состояния физиологических мер защиты организма и использованием современных возможностей коррекции процессов метаболизма.

Астения, бесспорно, является наиболее часто встречающимся синдромом в практике

педиатра и семейного врача. Проблема астенических состояний остается актуальной и очень трудной в клинической практике врачей различных специальностей [7,8]. Астенический синдром проявляется усталостью, снижением психической и физической работоспособности, нарушениями аппетита, формулы сна, повышенной раздражительностью или, наоборот, вялостью, эмоциональной лабильностью, вегетативными нарушениями и др. [10].

Наиболее часто в клинической практике встречаются следующие варианты астении [7]:

1) астения как один из симптомов различных заболеваний — соматических, инфекционных, эндокринных, психических и др.;

2) астенический синдром в виде временного и преходящего состояния, обусловленного влиянием различных факторов, среди которых могут быть физические и психические перегрузки, инфекционные заболевания, оперативные вмешательства, прием некоторых лекарственных препаратов. В подобных случаях речь идет о реактивной, или вторичной, астении. Обычно устранение причины, вызвавшей астению, приводит к купированию астенических проявлений;

3) хроническая патологическая утомляемость, или синдром хронической усталости, как отдельное клиническое проявление. В структуре этого синдрома ведущими симптомами болезни являются постоянное ощущение слабости и патологическая утомляемость, которые приводят к физической и социальной дезадаптации и не могут быть объяснены другими причинами.

Комплексы лечебно-профилактических мероприятий, направленных на профилактику и лечение астенического синдрома, предусматривают правильный распорядок дня как ребенка, так и взрослого, рациональное питание с разработкой индивидуальных диет, применением адаптогенов, нейропротекторов и др. Для клиницистов разных специальностей важным является то, что астенический синдром, во многих случаях, может быть первым признаком начинающихся заболеваний эндокринной, пищеварительной, нервной, дыхательной и других систем и проявляться как в разгаре болезни, так и в периоде реконвалесценции.

Очень важно своевременно отличить астению от обычной усталости, которая возникает после чрезмерного физического или психического напряжения, смены часовых поясов или климата, несоблюдении режима труда и отдыха. В отличие от физиологической усталости астения развивается постепенно, сохраняется длительное время, не проходит после полноценного отдыха. Пациенты с такой симптоматикой нуждаются в комплексном обследовании и консультации врача.

Проявляются основные клинические симптомы астенического синдрома следующим образом. Усталость быстро возникает и не исчезает даже после отдыха. Ухудшаются память, внимательность, сообразительность. Все это может формировать чувство собственной несостоятельности у человека. Психоэмоциональные расстройства у детей и взрослых проявляются вспыльчивостью, плаксивостью, приди-

чивостью, повышенной раздражительностью. Для таких пациентов характерны частые смены настроения. Такое состояние при усугублении симптомов может привести к неврастении, ипохондрическому или депрессивному неврозу. Вегетативные нарушения при астеническом синдроме проявляются в виде тахикардии, лабильность пульса, снижения или потери аппетита, склонности к ознобам или появлением чувства жара в теле, скачков давления, гипергидроза, болевого абдоминального синдрома и др. Нарушение формулы сна в основном проявляется в том, что дети и взрослые ночью не могут уснуть, а днем испытывают постоянную вялость и сонливость.

Таким образом, астения является полиморфным синдромом, где на первое место выходят жалобы на слабость, утомляемость, снижение или потерю аппетита вплоть до анорексии [7,8,10].

У пациентов с данной патологией могут проявляться когнитивные симптомы (нарушение внимания, рассеянность, снижение памяти); болевые расстройства (кардиалгии, абдоминалгии, дорсалгии); симптомы вегетативной дисфункции (тахикардия, гипервентиляционные расстройства, гипергидроз); эмоциональные расстройства (чувство внутреннего напряжения, тревожность, лабильность или снижение настроения, страхи); мотивационные и обменно-эндокринные расстройства (нарушения аппетита, потеря веса, отечность, дисменорея, предменструальный синдром); гиперестезии (повышенная чувствительность к свету и звуку) [4,7].

Астенический синдром может быть соматогенным (вторичным, или симптоматическим, органическим) или психогенным (функциональным, первичным, или «ядерным»), в клинической практике выделяют реактивную и хроническую астению. Соматогенные астении могут быть одним из проявлений патологического процесса, а также формироваться под воздействием различных заболеваний и факторов (инфекционных, соматических, онкологических, неврологических, включая антропогенные), гематологических и соединительнотканых заболеваний; эндокринных и метаболических расстройств; ятрогенных воздействий (прием медикаментозных препаратов); эндогенных психических заболеваний (шизофрения, депрессия); профессиональных вредностей [7].

Реактивные астении возникают у исходно здоровых лиц при воздействии различных факторов, вызывающих дезадаптацию. Наиболее часто дан-

ная клиническая форма астении возникает у людей с повышенным чувством ответственности на фоне профессиональных перегрузок.

При психогенных астениях мотивационный срыв происходит в результате невозможности достижения цели или реализации своих потенциальных возможностей [4,7,8].

На современном этапе в качестве этиологических факторов астении рассматриваются психосоциальные, инфекционно-иммунные, метаболические и нейрогормональные факторы, а также их комплексное сочетание [2]. При астении в первую очередь происходят изменения активности ретикулярной формации ствола мозга, обеспечивающей поддержание уровня внимания, восприятия, бодрствования и сна, общей и мышечной активности, вегетативной регуляции. Происходят изменения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, являющейся ключевой нейрогормональной системой в реализации стресса [2,6,7]. Астению можно расценивать как универсальный защитный или компенсаторный механизм адаптации. В комплексном лечении астенического синдрома у детей и взрослых задачами клинициста является определение этиологического фактора, вызывающего астенизацию организма. Поскольку астенический синдром может формироваться при патологических процессах в различных системах организма (сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной, пищеварительной и др.), диагностикой, профилактикой и комплексным лечением данного синдрома занимаются врачи различных специальностей (семейные, педиатры, гастроэнтерологи, эндокринологи, невропатологи и др.).

При реактивном характере астении основное внимание необходимо уделить коррекции факторов, приведших к срыву. В случае определения вторичного характера астении тактика врача должна быть направлена на лечение основного заболевания и купирование токсико-метаболических расстройств. В результате накопленного научного и клинического опыта были установлены различные иммунологические нарушения при астении, преимущественно в виде снижения функциональной активности естественных и натуральных киллерных клеток [7,8].

В комплексной профилактике и лечении астенического синдрома используют немедикаментозные методы лечения (психотерапия, физиотерапия, лечебная физкультура, игло-рефлексотерапия и др.), фармакотерапию, вклю-

чающую психотропные препараты (преимущественно антидепрессанты), психостимуляторы, иммуностимулирующие, противомикробные, общеукрепляющие пищевые добавки и витаминные препараты, направленные на улучшение и стимуляцию обмена веществ и метаболизм мозга. В этой связи оправданным является назначение витаминов и макро- и микроминералов. Антиоксидантный эффект отмечен при приеме витаминов А и Е. При лечении астении большое значение имеет прием препаратов кальция и магния. Известно, что при астении назначаются большие дозы витамина С, комплексы витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂) [1,2,7].

Вторичные иммунодефицитные состояния (ВИДС) — нарушения иммунной системы, развивающиеся в позднем постнатальном периоде или у взрослых и не являющиеся результатом генетических дефектов. В появлении термина «вторичный иммунодефицит» предопределяющими тенденциями явились значительная распространённость в популяции хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, резистентных к общепринятому лечению, большое количество часто и длительно болеющих людей.

Основным клиническим признаком ВИДС является атипичное течение острых и хронических инфекционных воспалительных процессов, торпидных к адекватно проводимому лечению.

Для своевременной и правильной диагностики ВИДС необходимо проведение полного объема лабораторных обследований с целью выявления маркеров иммунодефицитных состояний. Иммунологические лабораторные тесты первого уровня включают исследование следующих показателей: абсолютное количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов; уровень белка и у-фракции; уровень сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, IgE; гемолитическая активность комплемента; гиперчувствительность замедленного типа (кожные тесты).

Тесты второго уровня направлены на углубленное изучение иммунного статуса, идентификацию причин, вызывающих нарушения и дефекты иммунной системы на клеточном, молекулярном и молекулярно-генетическом уровнях, и включают оценку состояния фагоцитоза, В-системы иммунитета. При изучении этиопатогенеза различных острых и хронических воспалительных процессов не только инфекционной, но и аутоиммунной природы,

Таблица

Клиническая симптоматика у детей с повторными эпизодами острых респираторных заболеваний, выявленная при диспансерном осмотре

Симптомы и жалобы	Количество детей в возрасте от 6 до 14 лет (n=33)	
	абс.	% M±m
Быстрая утомляемость	26	78,8±7,1
Бледность кожных покровов	22	66,7±8,2
Периорбитальный цианоз	25	75,8±7,5
Снижение эмоционального фона	10	30,4±8,0
Раздражительность	9	27,3±7,8
Снижение аппетита	11	33,4±8,2
Нарушение сна	7	21,3±7,2
Увеличение размеров подчелюстных лимфатических узлов	29	87,9±5,7
Застойная гиперемия глотки	30	91,0±5,0

большое значение придают определению цитокинов ФНО, ИЛ-1 и ИФ-γ [10].

Чем более тщательно проводится обследование у больных со спонтанной формой вторичного иммунодефицита, тем целенаправленней и эффективней терапия данного контингента больных.

Дети, подверженные частым респираторным заболеваниям, состоят на диспансерном учете как часто болеющие (ЧБД). Каждый ребенок этой группы болеет от 6 до 12–15 раз в год. По данным различных авторов [10], ЧБД составляют от 20% до 65% детской популяции.

Необходимо отметить, что часть ЧБД — это так называемые «иммунологически скомпрометированные дети». Анамнестические данные, клинические симптомы, результаты иммунологического мониторинга данного контингента детей свидетельствуют о наличии у них ВИДС [13]. Повторяющиеся острые респираторные заболевания у детей и их осложнения (заболевания уха, горла, носа, верхних и нижних дыхательных путей) являются как медицинской, так и социальной проблемой. Формированию группы детей, которые часто болеют респираторными заболеваниями, способствуют снижение защитных сил организма и его высокая сенсibilизация, отягощенный преморбидный фон [10,13,14].

Высокому уровню заболеваемости способствуют также экологические (плохие погодноклиматические условия, высокая влажность, загрязнение воздушной среды, урбанизация населения), социальные (неудовлетворительные материально-бытовые условия, нарушенный характер питания, низкий санитарный уровень культуры родителей), биологические (несовершенство местного и общего иммунитета, наследственная предрасположенность) факторы [10,11,13].

У часто и длительно болеющего ребенка крайне напряжены процессы иммунного реагирования с недостаточностью резервных возможностей, что является результатом длительного и массивного антигенного воздействия на организм, истощающего его физиологические меры защиты. Иммунный дисбаланс, приводящий к развитию тяжелых и осложненных форм заболевания, поддерживается дисбиотическими нарушениями слизистых оболочек дыхательных путей и кишечника [13,14]. Акушерская патология матери способствует формированию вторичных иммунодефицитных состояний у ребенка. На формирование нарушений в системе иммунитета влияет острый и хрониче-

ский стресс, сопровождающийся симптомами хронической усталости, несбалансированное питание, эндокринная патология и др. [6,14].

Накопленный клинический опыт [10,12] свидетельствует о том, что у детей, часто болеющих повторными эпизодами острых респираторных заболеваний и состоящих на диспансерном учете в детских поликлиниках, присутствуют жалобы, подтверждающие наличие астенизации организма. Результаты собственных наблюдений [11] за данным контингентом детей также подтверждает наличие жалоб, свидетельствующих об астенизации детского организма, треть из которых составляют жалобы на снижение аппетита — 33,4% (таб.).

Накопленный клинический опыт [3,6,9] свидетельствует о необходимости коррекции метаболических процессов, используя с профилактической и лечебной целью различные поливитаминные комплексы и негормональные препараты, обладающие анаболическими свойствами, как способ неспецифической фармакологической коррекции патологических состояний у детей и взрослых, сопровождающихся снижением аппетита на фоне астенического синдрома. Следует подчеркнуть, что важнейшим условием сохранения и поддержания здоровья у детей и взрослых является рациональное питание с оптимальным количеством белков, жиров, углеводов, микроэлементов, витаминов. Полигиповитаминоз у ЧБД носит, как правило, сочетанный характер [13]. Наряду с недостатком витамина С наиболее часто отмечается дефицит витаминов В₁, В₂, В₆. Нарушение обмена веществ, дефицит витаминов утя-

желает течение заболеваний у детей, снижает эффективность профилактических и лечебных мероприятий, способствует хронизации патологических процессов.

В этой связи, учитывая широкий спектр механизмов лечебного действия, препарат «Триметабол» нашел применение в терапии вышеперечисленных состояний, как в педиатрии у детей с двухлетнего возраста, так и в практике семейного врача.

В комплексный сбалансированный состав препарата «Триметабол» входят: стимулятор аппетита ципрогептадина ацефилинат (метопин), L-карнитин, обладающий анаболическим действием, аминокислота лизин, являющаяся основой процессов биосинтеза белков, а также комплекс витаминов группы (В₁, В₆, В₁₂), выполняющих роль коферментов в метаболизме липидов, белков и углеводов на клеточном уровне.

Научные исследования показали [3], что клинический эффект препарата во многом обусловлен действием L-карнитина — ведущего ко-фактора метаболизма жирных кислот, применение которого способствует нормализации процессов основного обмена, улучшению метаболических процессов в скелетных мышцах и миокарде. L-карнитин, входящий в состав препарата, повышает секрецию желудочного сока и ферментов поджелудочной железы, которые, в свою очередь, способствуют перевариванию пищи и усвоению витаминов, микроэлементов и питательных веществ.

L-лизин принимает участие в обмене белков и углеводов, снижает содержание триглицеридов в сыворотке крови, способствует образованию коллагена и восстановлению тканей. L-лизин необходим для нормального формирования костей в период роста детей, способствует усвоению кальция, укрепляет иммунитет, участвует в процессе синтеза собственного карнитина.

Существенное уменьшение проявлений астено-невротического синдрома и вегето-висцеральной дисфункции у наблюдаемых детей после курса комплексного лечения с применением Триметабола связано с действием таких составляющих препарата, как лизин и витамины

группы В [3,5,9]. Комплекс витаминов В₁, В₆, В₁₂, которые, выполняя роль коферментов в метаболизме липидов, белков и углеводов, способствуют их усвоению на клеточном уровне.

Таким образом, состав препарата «Триметабол» определяет его многоплановое влияние на обмен веществ и анаболические процессы в организме ребенка и взрослого, что обуславливает широкие показания к его применению в комплексной терапии и профилактике вторичных иммунодефицитных состояний, сопровождающихся астеническим синдромом.

Выводы

Астенический синдром сопровождает заболевания различных систем организма у детей и взрослых и часто встречается в практике педиатра и семейного врача. Для клиницистов разных специальностей важно, что астенический синдром, во многих случаях, может являться первым признаком начинающихся заболеваний эндокринной, пищеварительной, нервной, дыхательной и других систем.

Полиморфизм клинических симптомов астенического синдрома (снижение умственной работоспособности, повышенная утомляемость, нарушенный аппетит, сон, повышенная раздражительность, вегетативные нарушения и др.) требует разработки и проведения комплексных лечебно-профилактических мероприятий с учетом современных возможностей метаболической коррекции, направленных на повышение физиологических мер защиты организма.

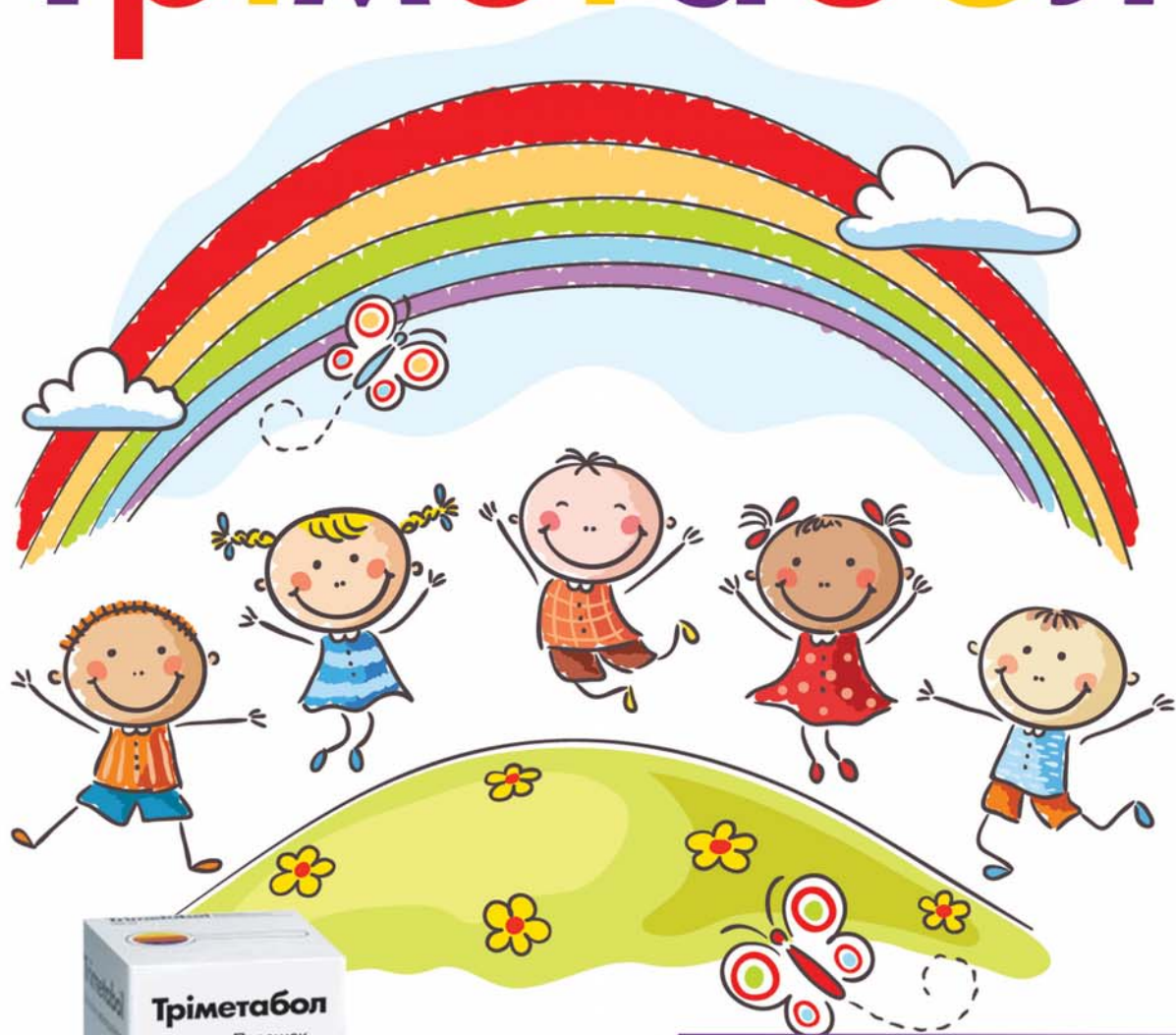
Многокомпонентный состав препарата «Триметабол» позволяет воздействовать на различные звенья нарушенных пато-саногенетических механизмов, формирующихся в процессе развития астенического синдрома.

Способность препарата «Триметабол» влиять на различные составляющие физиологических мер защиты организма подтверждает целесообразность его применения в комплексном лечении и профилактике вторичных иммунодефицитных состояний у детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Триметабол – препарат комплексної метаболічної дії

Триметабол



Р.П. № UA/3529/01/01 від 16.03.2016

Триметабол

Розчин + Порошок
150 мл 3 г

Ефективна стимуляція
апетиту та росту.

Головний розчин зберігає
свою активність протягом місяця.
Повна необхідність зберігати
розчин в холодильнику.

8 436029 300067

Зберігати в недосконому
для дітей місці.

839787

Триметабол

Solution and Powder

Склад

№ 3529

№ 2017



Стимулює апетит



**Покращує процеси
травлення та засвоєння їжі**



**Має метаболічну й
адаптогенну дію**



**Сприяє гармонійному росту
та розвитку дитини**

Триметабол. РП № UA/3529/01/01. Склад 100 мл розчину містять: розчин: діючі речовини: DL-карнітину гідрохлориду 7,5 г; L-лізину гідрохлориду 5,0 г; порошок: діючі речовини: ципрогептадину ацефілінату (метопін) 35,0 мг; піридоксину гідрохлориду (вітаміну B6) 600 мг; тіаміну гідрохлориду (вітаміну B1) 600 мг; ціанокобаламіну (вітаміну B12) 20 мг; Лікарська форма. Розчин оральний. Повна інформація міститься в інструкції до медичного застосування.

За додатковою інформацією звертайтеся:

«Бі-фарма» т/ф (044) 501-69-79,
e-mail: info@b-pharma.com.ua

Виробник Іспанія

Grupo  Uriach

Інформація призначена для професійної діяльності медичних працівників.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е. Роль микро- и макро-элементов в профилактике частых респираторных заболеваний у детей / А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко, Т.П. Квитницкая // Здоровье ребенка. — 2008. — №5 (14). — С.119—123.
2. Аведисова А.С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах / А.С. Аведисова // РМЖ. — 2004. — Т.12, №22. — С.1290—1292.
3. Антипкин Ю.Г. Применение Триметабола в педиатрической практике / Ю.Г. Антипкин, Л.И. Омельченко, Л.В. Квашнина // Ліки України. — 2008. — №1. — С.53—56.
4. Арцимович Н.Г. Синдром хронической усталости / Н.Г. Арцимович, Т.С. Галушина. — Москва: Научный мир, 2002. — С. 220.
5. Белоусов Ю.В. Гастроэнтерологія дитячого віку / за ред.Ю.В. Белоусов. — Київ : СПД Коляда О.П., 2007. — 440 с.
6. Гаркави Л.Х. Активационная терапия. Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики, лечения / Л.Х. Гаркави. — Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов. ун-та, 2006. — 256 с.
7. Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии / Г.М. Дюкова // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. — 2012. — №1 — С.16—22.
8. Котова О.В. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача / О.В. Котова, Е.С. Акарачкова // РМЖ. — 2016. — №13. — С. 824—829.
9. Лапшин В.Ф. Клинические исследования эффективности и безопасности препарата «Триметабол» в комплексном лечении детей с аллергическими заболеваниями / В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец // Здоровье Украины. — 2009. — №12. — С.23—25.
10. Медицинская реабилитация в педиатрии / под общ. ред. М.В. Лободы, А.В. Зубаренко, К.Д. Бабова. — Киев, 2004. — 374 с.
11. Нечипуренко О.Н. Об использовании нового физиотерапевтического комплекса у детей, часто болеющих респираторными заболеваниями / О.Н. Нечипуренко // Медична гідрологія та реабілітація. — 2009. — Т.7, №3. — С.90—95.
12. Нечипуренко О.Н. Физические методы лечения и реабилитации в педиатрии: современные концепции и новые возможности / О.Н. Нечипуренко // Східноєвропейський журн. внутрішньої та сімейної медицини. — 2016. — №2. — С.71—76.
13. Романцов М.Г. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия: Руководство для врачей / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов. — 2-е изд., испр. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 352 с.
14. Саногенез. О науке и практике врачевания / под ред. А.Н. Кокосова. — Санкт-Петербург : ЭЛБИ—СПб, 2009. — 240 с.

Сведения об авторах:

Нечипуренко Ольга Николаевна — д.мед.н., проф. кафедры физиотерапии, курортологии и восстановительной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования. Адрес: г. Харьков, ул. Амосова, 58.

Статья поступила в редакцию 25.03.2017 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 616-056.3-053.36:611-018.1

**О.Г. Шадрин, Г.А. Гайдучик, В.П. Мисник, С.В. Дюкарева,
А.А. Ковальчук, Н.М. Басараба, Т.Ю. Радушинська**

Характеристика цитокинового профілю дітей раннього віку з харчовою гіперчутливістю

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):117-120; doi 10.15574/SP.2017.85.117

Харчова гіперчутливість (ХГ) має різні патогенетичні механізми розвитку, які характеризуються відповідними змінами складу прозапальних та протизапальних цитокинів.

Мета: визначення особливостей цитокинового профілю (IL-5, ФНП- α) у дітей раннього віку з ХГ.

Пацієнти і методи. Обстежено 60 дітей віком від 1,5 місяця до 3-х років з гастроінтестинальними проявами ХГ, яким проводилось визначення рівнів загального IgE та алергенспецифічних IgE до харчових алергенів, еозинофільного катіонного протеїну, IL-5 та ФНП- α у сироватці крові методом імуноферментного аналізу.

Результати. У дітей раннього віку з харчовою алергією виявлена сенсibiliзація до харчових алергенів (у 70,0% до білків коров'ячого молока) та зміна складу прозапальних цитокинів сироватки крові — достовірне підвищення концентрації цитокинів IL-5 ($5,4 \pm 0,82$ нг/мл) та ФНП- α ($25,8 \pm 4,2$ нг/мл) у сироватці крові, що вказує на активність алергічного запалення та корелює з високим рівнем еозинофільного катіонного протеїну при нормальних значеннях загального IgE. Лактазна недостатність характеризується підвищенням рівня ФНП- α ($4,03 \pm 0,8$ нг/мл) при нормальних показниках IL-5 ($1,56 \pm 0,5$ нг/мл), загального IgE та еозинофільного катіонного протеїну.

Висновки. Зміни складу прозапальних цитокинів сироватки крові дітей раннього віку з харчовою алергією відображають активність алергічного запалення, а у дітей з лактазою недостатністю можуть бути пов'язані з участю у патогенезі клітинно-опосередкованих запальних процесів.

Ключові слова: діти раннього віку, харчова гіперчутливість, цитокини.

Cytokine profile characteristics in infants with food hypersensitivity

O.G. Shadrin, G.A. Gaydychuk, V.P. Misnik, S.V. Dyukareva, A.A. Kovalchuk, N.M. Basaraba, T.Yu. Radushinskaya

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kyiv

Food hypersensitivity has different pathogenetic mechanisms that characterized by the composition changes of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.

Objective: to determine the features of the cytokine profile (IL-5, TNF- α) in infants with food hypersensitivity.

Material and methods. The study involved 60 children aged 1.5 months to 3 years with gastrointestinal manifestations of food hypersensitivity. The levels of total IgE and allergen-specific IgE to food allergens, eosinophilic cationic protein, IL-5 and TNF- α in serum by using enzyme immunoassay were determined in all patients.

Results. In infants with food allergies there was identified sensitization to food allergens (in 70.0% of cases to the cow's milk proteins) and change of serum proinflammatory cytokines — a significant increase in the cytokines serum concentration — IL-5 (5.4 ± 0.82 ng/ml) and TNF- α (25.8 ± 4.2 ng/ml), indicating allergic inflammation activity and correlates with high eosinophilic cationic protein along with normal findings of total IgE. Lactase deficiency is characterized by increased levels of TNF- α (4.03 ± 0.8 ng/ml) at normal rates of IL-5 (1.56 ± 0.5 ng/ml), total IgE and eosinophilic cationic protein.

Conclusions. Composition changes of proinflammatory cytokines in the blood serum of infants with food allergy reflect the activity of allergic inflammation, and in infants with lactase deficiency indicate a possible involvement in the pathogenesis of cell-mediated inflammatory processes.

Key words: infants, food hypersensitivity, cytokines.

Характеристика цитокинового профіля дітей раннього віку з харчовою гіперчутливістю

О.Г. Шадрин, Г.А. Гайдучик, В.П. Мисник, С.В. Дюкарева, А.А. Ковальчук, Н.М. Басараба, Т.Ю. Радушинська

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», г. Київ

Пищевая гиперчувствительность (ПГ) имеет различные патогенетические механизмы развития, которые характеризуются соответствующими изменениями состава провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Цель: определение особенностей цитокинового профиля (IL-5, ФНО- α) у детей раннего возраста с ПГ.

Пациенты и методы. Обследовано 60 детей в возрасте от 1,5 месяцев до 3-х лет с гастроинтестинальными проявлениями ПГ, которым проводилось определение уровня общего IgE и алергенспецифических IgE к пищевым алергенам, еозинофільного катіонного протеїна, IL-5 и ФНО- α в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У детей раннего возраста с пищевой аллергией выявлена сенсibiliзація к пищевым алергенам (в 70,0% к белкам коров'ячого молока) и изменение состава провоспалительных цитокинов сыворотки крови — достоверное повышение концентрации цитокинов IL-5 ($5,4 \pm 0,82$ нг/мл) и ФНО- α ($25,8 \pm 4,2$ нг/мл) в сыворотке крови, что указывает на активность аллергического воспаления и коррелирует с высоким уровнем еозинофільного катіонного протеїна при нормальных значениях общего IgE. Лактазная недостаточность характеризуется повышением уровня ФНО- α ($4,03 \pm 0,8$ нг/мл) при нормальных показателях IL-5 ($1,56 \pm 0,5$ нг/мл), общего IgE и еозинофільного катіонного протеїна.

Выводы. Изменения состава провоспалительных цитокинов сыворотки крови детей раннего возраста с пищевой аллергией отражают активность аллергического воспаления, а у детей с лактазной недостаточностью указывают на возможное участие в патогенезе клеточно-опосредованных воспалительных реакций.

Ключевые слова: дети раннего возраста, пищевая гиперчувствительность, цитокины.

Вступ

Таблиця 1

Останніми роками спостерігається тенденція до зростання кількості побічних реакцій на їжу серед дітей раннього віку, причому перші клінічні симптоми харчової гіперчутливості (ХГ) з'являються вже у перші місяці життя у вигляді ураження шкіри та/або гастроінтестинального тракту, які, за даними різних досліджень, становлять 60–65% [5–8].

Харчова гіперчутливість — побічна реакція на їжу, що проходить при відмові від цих продуктів та симптоми якої повертаються при їх повторному вживанні. Включає в себе поняття «харчова алергія» (ХА) та «неімунна харчова гіперчутливість». Види ХГ мають однакові клінічні симптоми і розрізняються, як правило, лише за механізмами розвитку. З одного боку — це алергічна реакція на компоненти їжі, що призводить до розвитку алергічного запалення — якісно нової форми реагування кишечника, з іншого боку ХГ може бути обумовлена наявністю супутніх захворювань, таких як порушення процесів травлення та всмоктування харчового субстрату, інфекції, спадкових або набутих порушень ферментних систем тощо [5,6,12].

Серед патогенетичних механізмів алергічних захворювань виділяють наявність дисбалансу у системі цитокінів, що призводить до переважного створення Т-хелперних лімфоцитів другого типу у сенсibiliзованому організмі. Експресія Т-хелперами 2 типу (Th2) цитокінів (IL-4, IL-5, IL-13) визначає вибіркoву активацію, подовження терміну життя та акумуляції еозинофілів, опасистих клітин та базофілів у слизових оболонках [4,7].

Вважають, що найбільший вплив на функції еозинофілів чинить інтерлейкін-5 (IL-5), який сприяє проліферації, диференціюванню, дозріванню еозинофілів, накопиченню їх у тканинах та пригніченню апоптозу. IL-5 індукує вивільнення еозинофільного катіонного протеїну (ЕКП), посилює синергізм взаємодії з факторами некрозу пухлин- α (ФНП- α) та - β . Паралельно з активацією макрофагальної ланки імунітету, взаємодія алергена з фіксованими на мембрані опасистих клітин антитілом класу IgE, призводить до активації синтезу ФНП- α . При алергічному запаленні ФНП- α контролює ступінь інфільтрації нейтрофільними гранулоцитами, регулює експресію молекул адгезії еозинофілів у вогнище запалення, тобто є медіатором пізньої фази алергічної реакції. Існують припущення, що ФНП- α відповідальний за хронічний перебіг алергічного запалення [9].

Концентрація еозинофільного катіонного протеїну та загального IgE у сироватці крові дітей раннього віку з харчовою гіперчутливістю (M \pm m)

Показник	Референтні значення	Група		
		1 (n=20)	2 (n=20)	3 (n=20)
ЕКП, нг/мл	0–24	15,6 \pm 2,6	12,3 \pm 2,5	78,5 \pm 3,4*
IgE, IU/ml	0–45	47,2 \pm 1,9	23,2 \pm 1,1	68,6 \pm 2,8*

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з показниками здорових дітей.

Визначення особливостей цитокинового профілю дітей із ХГ є важливим імунодіагностичним та прогностичним методом ефективності лікування.

Методо дослідження було вивчення особливостей цитокинового профілю (IL-5, ФНП- α) дітей раннього віку з ХГ.

Матеріал і методи дослідження

У відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України» обстежено 60 дітей віком від 1,5 міс. до 3-х років із гастроінтестинальними розладами, пов'язаними з ХГ, які, залежно від етіологічного фактора, були розподілені на три групи:

- 1-а — 20 дітей з ХГ, обумовленою лактазною недостатністю (ЛН);
- 2-а — 20 дітей із ХГ та гастроінтестинальними розладами, обумовленими затяжним перебігом ентероколіту;
- 3-тя — 20 дітей з гастроінтестинальними розладами, обумовленими (ХА).

Комплексне обстеження хворих включало:

— загальноклінічне обстеження з оцінкою перинатального та алергологічного (сімейного та індивідуального) анамнезу, характеру вигодовування (наявність зв'язку між введенням продукту харчування та виникненням гастроінтестинальних та шкірних симптомів) анкетним методом;

— визначення рівнів загального IgE та алергенспецифічних IgE до харчових алергенів, еозинофільного катіонного протеїну (ЕКП) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА);

— визначення концентрації IL-5 та ФНП- α у сироватці крові методом ІФА за допомогою наборів фірми Diaclone (Франція).

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення дослі-

джен було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Усі обстежені діти мали різноманітні гастроінтестинальні розлади з перших місяців життя у вигляді кишкових кольок, зригувань, випорожнень нестійкого характеру, запорів, метеоризму, у патогенезі яких провідним був синдром мальабсорбції. Специфічних гастроінтестинальних симптомів, притаманних алергічному ураженню ШКТ, не виявлено. У 50,0% дітей з ХА та у 25,0% пацієнтів з ЛН відмічено ураження шкіри у вигляді поліморфної висипки, явищ гіперемії та інфільтрації шкіри. У групі дітей з ХА середній бал за шкалою SCORAD склав $32 \pm 2,3$, а в групі пацієнтів з ЛН — $11 \pm 1,1$. Обтяжений сімейний алергологічний анамнез відмічений у 2/3 дітей з ХА (у 75,0% — по материнській лінії, у 10,0% — по лінії батька) та у 15,0% пацієнтів з ЛН.

Незначна еозинофілія виявлена у 60,0% пацієнтів з ХА, середнє значення еозинофілів склало $9,1 \pm 1,1\%$. Рівень еозинофілів у обстежених обох груп знаходився в межах референтних значень.

Рівень загального IgE сироватки крові був підвищеним більше 2–3 норм (референтне значення <45 IU/ml) лише у 10,0% дітей з ЛН та 25,0% пацієнтів з ХА. Середнє значення загального IgE у 1-й групі склало $47,2 \pm 1,9$ IU/ml, у дітей з ХА — $68,6 \pm 2,8$ IU/ml (табл. 1).

Еозинофільний катіонний протеїн (ЕКП) є маркером алергічного запалення, основним з медіаторів, які вивільняються з гранул еозинофілів у відповідь на взаємодію алергена та IgE [3]. Еозинофільний катіонний протеїн має імуномодельючі властивості шляхом впливу на лімфоцити та стимуляції імунної відповіді за Th2-типом.

У пацієнтів проведено визначення рівня ЕКП у сироватці крові. У дітей з ХА його концентрація була підвищеною втричі, середній показник склав $78,5 \pm 3,4$ нг/мл при нормі 0–24 нг/мл. Пацієнти перших двох груп спостереження мали показники ЕКП у межах референтних значень (табл. 1).

Результати нашого дослідження показали більшу інформативність визначення ЕКП у сироватці крові як маркера активності алергічного запалення порівняно з показником загального IgE. У 70,0% обстежених спостерігалось підвищення ЕКП на тлі нормальних значень загального IgE, тому визначення ЕКП

може використовуватися у якості чутливого маркера активності алергічного запалення.

У 90,0% дітей з ХА виявлена сенсibilізація до харчових алергенів: у 70,0% до білків коров'ячого молока, у 35,0% до яєчного білка, у 25,0% до алергена пшеничного борошна. Сенсibilізацію до двох та більше алергенів мали 60,0% обстежених. Сенсibilізацію до пилку амброзії та полину мали 20,0% пацієнтів. Одна дитина з бронхіальною астмою та ХА була сенсibilізована до алергенів кліщів домашнього пилу. У двох малюків віком 1,5 місяця з клінічними проявами гемоколіту без порушення загального стану, які знаходились на штучному вигодовуванні молочними сумішами, відмічено чіткий клінічний ефект після призначення сумішей з екстенсивним гідролізом білка. Відсутність сенсibilізації до білків коров'ячого молока у цих дітей пояснюється не-IgE-опосередкованим механізмом розвитку алергічної реакції при проктоколіті, індукованому харчовими білками [13].

У групі пацієнтів з ЛН у 10,0% дітей виявлений низький рівень сенсibilізації до білка коров'ячого молока.

З метою встановлення активності запального процесу в кишечнику при ХГ проведено визначення концентрації IL-5 та ФНП- α у сироватці крові обстежених дітей. У якості контролю використані показники обстеження 15 практично здорових дітей.

Виявлене збільшення цитокінової активності в обстежених дітей свідчить про підвищену інтенсивність запального процесу в кишечнику (табл. 2). Найвища концентрація IL-5 виявлена у дітей з ХА ($p < 0,05$). У пацієнтів з ХГ, обумовленою ЛН, концентрація IL-5 у сироватці крові була дещо нижчою за показники контрольної групи і становила $1,56 \pm 0,5$ нг/мл, у дітей 2-ї групи — знаходилась у межах референтних значень, що вказує на відсутність еозинофільного запалення. Натомість у пацієнтів з ХА концентрація IL-5 майже вдвічі перевищувала показники дітей контрольної групи та корелювала з високим рівнем ЕКП сироватки крові.

Таблиця 2

Концентрація цитокінів у сироватці крові дітей раннього віку з харчовою гіперчутливістю ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=15)	Група		
		1 (n=20)	2 (n=20)	3 (n=20)
IL-5, нг/мл	$1,73 \pm 0,06$	$1,56 \pm 0,5$	$2,37 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,82^*$
TNF α , нг/мл	$0,3 \pm 0,07$	$4,03 \pm 0,8^*$	$1,2 \pm 0,10$	$25,8 \pm 4,2^*$

Примітка: * — різниця достовірна відносно показників контрольної групи, $p < 0,05$.

За даними літератури [9], у дітей з обтяженим сімейним алергологічним анамнезом відмічається поступове підвищення рівнів продукції IL-4, IL-5 та IL-13 від моменту народження до 1–2 років, що є раннім прогностичним маркером розвитку клінічних симптомів алергії у віці 2–6 років.

ФНП-α — основний медіатор запалення у відповідь на інфекцію та важливий регулятор імунної відповіді, який чинить пряму дію на ендотелій, посилюючи його проникність, що сприяє міграції лейкоцитів у тканини, розвитку ендотоксемії і, як наслідок, його інфікуванню та алергізації організму [9,10]. Порушення його продукції (підвищення) призводить до гіперреактивності організму. Достовірне підвищення концентрації ФНП-α у сироватці крові порівняно з показниками контрольної групи виявлено у пацієнтів з ЛН та ХА, однак у дітей з ХА рівень ФНП-α був найвищим (25,8±4,2 нг/мл).

Дані наукових досліджень [1,2,11] свідчать, що лактозі належить роль тригера імунної відповіді за Th1-шляхом, що призводить до продукції прозапальних цитокінів, у т.ч. ФНП-α. Таким чином, відбувається посилення

клітинно-опосередкованих прозапальних процесів, індукція аутоімунних захворювань та реакцій гіперчутливості сповільненого типу, які підтримують хронічне запалення.

Отже, алергічне запалення характеризується підвищенням рівнів цитокінів (IL-5 та ФНП-α). Їх визначення можна рекомендувати у якості маркерів активності алергічного процесу у дітей з ХА для прогнозування подальшого лікування.

Висновки

У дітей з ХА відмічено достовірне підвищення концентрації цитокінів — IL-5 (5,4±0,82 нг/мл) та ФНП-α (25,8±4,2 нг/мл) у сироватці крові, що вказує на активність алергічного запалення та корелює з високим рівнем еозинофільного катіонного протеїну при нормальних значеннях загального IgE.

Підвищення рівня ФНП-α (4,03±0,8 нг/мл) при нормальних показниках IL-5 (1,56±0,5 нг/мл) у дітей з ЛН може бути пов'язане з його участю у патогенезі клітинно-опосередкованих запальних процесів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров А.Е. Клиническое значение избыточного содержания лактозы в диете / А.Е. Абатуров, А.А. Никулина // Здоровье ребенка. — 2016. — №2(70). — С. 150—157.
- Абатуров А.Е. Роль лактазной недостаточности у детей / А.Е. Абатуров, А.А. Никулина, Л.Л. Петренко // Международный журн. педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2015. — №2 (7). — С. 51—62.
- Волосовець О.П. Спектр сенсibiliзації у дітей раннього віку з ІgЕ-залежним механізмом захворювань в умовах великого промислового регіону / О.П. Волосовець, С.В. Врублевська // Здоровье ребенка. — 2015. — №1 (60). — С. 81—86.
- Колхир П.В. Доказательная алергология-иммунология / П.В. Колхир. — Москва: Практическая медицина, 2010. — 528 с.
- Мачарадзе Д.Ш. Клинические особенности пищевой аллергии у детей / Д.Ш. Мачарадзе // Педиатрия. — 2013. — Т.92, №3. — С. 110—116.
- Оптимізація лікування гастроінтестинальної харчової алергії в дітей раннього віку / О.Г. Шадрін, Г.А. Гайдучик, А.А. Ковальчук [та ін.] // Перинатология и педиатрия. — 2015. — №3(63). — С. 84—88.
- Основні положення настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока / Т.Р. Уманець, О.Г. Шадрін, В.А. [та ін.] // Современная педиатрия. — 2015. — №3(67). — С. 20—28.
- Охотнікова О.М. Гастроінтестинальна харчова алергія у дітей / О.М. Охотнікова // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія: збірник клінічних рекомендацій. — 2013. — №2. — С. 5—15.
- Хаитов Р.М. Руководство по клинической иммунологии: диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин. — Москва: ГЭОТАР—Медиа, 2009. — 352 с.
- ICON. Food Allergy / A. Burks, M. Tang, S. Sicherer [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 129. — P. 906—920.
- Lactose inhibits regulatory T-cell-mediated suppression of effector T-cell interferon-γ and IL-17 production / M. Paasela, K.-L. Kolho, O. Vaarala [et al.] // Br. J. Nutr. — 2014. — Vol. 112 (11). — P. 1819—1825.
- Manifestations of gastrointestinal food allergies presenting to a single tertiary pediatric gastroenterology unit / Meyer R., Flemming C., Michaelis L. [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2012 (in press).
- Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocoliti / A. Nowak-Węgrzyn // Allergy Asthma Proc. — 2015. — Vol. 36(3). — P. 172—84.

Сведения об авторах:

Шадрин Олег Геннадиевич — д.мед.н., проф., зав. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

Гайдучик Галина Андреевна — к.мед.н., ст.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Миснык Валентина Петровна — к.мед.н., вед.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Дюкарева Светлана Владимировна — к.мед.н., ст.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Ковальчук Алла Андреевна — к.мед.н., ст.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Басараба Наталья Михайловна — к.мед.н., ст.н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Радущинская Татьяна Юрьевна — заочный аспирант отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 02.04.2017 г.

УДК 616-053.32:613.2-032:611.14

І.В. Сидоренко, Є.Є. Шунько

Проблемні питання парентерального харчування у дітей з дуже малою масою тіла при народженні

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):121-125; doi 10.15574/SP.2017.85.121

У передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла майже відсутні запаси енергії для забезпечення функціонування організму відразу після народження. Незрілий шлунково-кишковий тракт не дозволяє повноцінно забезпечити дотацію поживних речовин ентеральним шляхом. Важливим етапом для стабілізації стану, зменшення катаболічних процесів та забезпечення адекватного росту і розвитку є раннє парентеральне харчування. Під час його організації важливо не лише покращити харчування немовляти, але й мінімізувати ймовірні негативні наслідки, що можуть виникнути при проведенні парентерального харчування. У даній статті розглянуто деякі особливості дотації основних нутрієнтів та шляхи корекції несприятливих наслідків.

Ключові слова: харчування, діти з дуже малою масою тіла.

Challenging issues of parenteral nutrition in very low birth weight infants

I. Sydorenko, Ie. Shunko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Very low birth weight premature babies almost have no energy reserved for the appropriate body functioning immediately after birth. The immature gastrointestinal tract does not ready to digest full enteral nutrition. The providing of early parenteral nutrition helps to stabilize the general condition, reduces the catabolic processes and ensures adequate growth and development. At the time of its preparing, it is important not only to improve infant nutrition, but also to minimize the potential negative consequences of parenteral nutrition. In this article some features of the main nutrients providing and ways of adverse effects correction are reviewed.

Key words: nutrition, very low birth weight infant.

Проблемные вопросы парентерального питания у детей с очень низкой массой тела при рождении

И.В. Сидоренко, Е.Е. Шунько

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

У недоношенных детей с очень низкой массой тела практически отсутствуют запасы энергии для обеспечения функционирования организма сразу после рождения. Незрелый желудочно-кишечный тракт не позволяет полноценно обеспечить дотацию питательных веществ энтеральным путем. Важным этапом для стабилизации состояния, уменьшения катаболических процессов и обеспечения адекватного роста и развития является раннее парентеральное питание. Во время его организации важно не только улучшить питание младенца, но и минимизировать негативные последствия, которые могут возникнуть при проведении парентерального питания. В этой статье рассмотрены особенности дотации основных нутриентов и пути коррекции неблагоприятных последствий.

Ключевые слова: питание, дети с очень низкой массой тела.

Метою медичної допомоги передчасно народженим дітям є не тільки збереження життя, але й забезпечення оптимального постнатального розвитку та якості подальшого життя. Для постнатального розвитку дитини та профілактики формування хронічних захворювань важливе значення має забезпечення її поживними речовинами, мікроелементами та вітамінами відповідно до потреб організму [1,2].

Передчасно народжені діти мають вкрай обмежений запас поживних речовин при народженні. Незрілість шлунково-кишкового тракту обумовлює тривалий перехід на повноцінне ентеральне харчування молоком. Немовлята, що народились з гестаційним віком 24 тижні, складаються з приблизно 90% води, а решту становлять білок майже без ліпідів (за винятком

нервових структур) і невелика кількість мінеральних речовин. Білок в органах і м'язах становить найбільші потенційні «запаси» енергії, але якщо використовувати їх для катаболізму як джерело енергії, організм припиняє функціонування [3,12]. Дитина з гестаційним віком 24 тижні та масою тіла 500 г містить приблизно 50 г «сухої речовини». Навіть якщо уявити, що одна третина цього білка може бути використана для отримання енергії, яка утворить лише близько 50 ккал потенційних запасів енергії, то цього ледь вистачить для забезпечення базальних метаболічних потреб в енергії протягом лише перших 24 годин. Більшість відділень інтенсивної терапії новонароджених у розвинених країнах зазвичай використовують парентеральне харчування (ПХ) у дітей з гестаційним віком <30 тижнів і/або масою тіла при наро-

дженні <1250 грамів. Багато авторів рекомендують використовувати ПХ у немовлят <32 тижнів або <1500 г, а деякі використовують і в більш зрілих дітей до встановлення повноцінного ентерального годування. Середня тривалість переходу від парентерального до повного ентерального харчування зазвичай становить 1–2 тижні і тісно пов'язана з гестаційним віком та клінічним станом дитини [12]. Установлено, що енергетичні резерви новонародженого з дуже малою масою тіла повністю виснажуються до 8–12-го дня життя навіть за умови споживання 30 ккал/кг/добу, що забезпечується стандартною інфузією розчину глюкози [3]. Тому важливим етапом є не лише встановлення ПХ, але й забезпечення достатнім кількісним та якісним складом поживних речовин.

Парентеральне харчування використовується не лише в якості «мосту» при переході до ентерального годування, але й у немовлят, які мають захворювання шлунково-кишкового тракту, зокрема при некротизуючому ентероколіті у перед- і післяопераційному періоді. У цих немовлят ПХ, як правило, є єдиним джерелом поживних речовин протягом декількох днів або тижнів, тому набагато більше уваги приділяється забезпеченню мікроелементами і вітамінами (особливо жиророзчинними) [7,12,20].

У дітей з дуже малою масою тіла ПХ повинне розпочинатися якомога швидше після народження через пупкову венозну лінію або периферичну венозну лінію. Раннє використання ПХ сприяє позитивному балансу азоту, зменшує післяпологову втрату ваги, покращує ріст і, ймовірно, неврологічний результат, а також може призвести до зниження смертності і несприятливих наслідків, таких як бронхолегенева дисплазія і некротизуючий ентероколіт [10,11]. Проте ПХ може викликати короткострокові і довгострокові несприятливі ефекти у немовлят з дуже малою масою тіла.

Ускладнення ПХ можна умовно розділити на три основні групи:

1. Гострі:

— метаболічні: гіпоглікемія, гіперглікемія, метаболічний ацидоз, гіпофосфатемія та дисбаланс інших електролітів, гіперліпідемія;

— механічні: екстравазація і некроз тканин, інфільтрація, тромбоз, плевральний або перикардіальний випіт, серцева аритмія від неправильного положення катетера.

2. Хронічні системні: захворювання печінки, пов'язане з ПХ; метаболічні захворювання кісток (остеопенія недоношеного).

3. Інфекційні: бактеріальні і грибкові інфекції [7,21].

Сучасні дослідження вказують, що амінокислоти є не тільки важливим джерелом пластичного матеріалу для синтезу нових білків, але й енергетичним субстратом, особливо у дітей з екстремально низькою і дуже низькою масою тіла. Близько 30% амінокислот можуть використовуватися для синтезу енергії. Пріоритетним завданням є забезпечення синтезу нових білків в організмі дитини. За недостатньої забезпеченості небілковими калоріями (вуглеводами, жирами) частка білка, що використовується для синтезу енергії, збільшується. Стратегія так званого «агресивного ПХ» стала пріоритетною у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених і проявляється у вигляді клінічної практики раннього призначення високих доз амінокислот (2–3 г/кг/день) з метою зниження частоти і важкості постнатальної затримки росту [9,11]. Багато хто стверджує, що термін «агресивний» є неправильним і що раннє введення амінокислот на такому рівні, здатне задовольнити потреби в поживних речовинах, краще називати «належним». Метаболічний ацидоз є вкрай рідкісним ускладненням застосування амінокислот у новонароджених. Метаболічний ацидоз не є протипоказанням до застосування амінокислот [17].

Білково-енергетичне співвідношення має вирішальне значення, але оптимальне співвідношення досі дискутується. Більшість авторів вважають, що необхідно приблизно 20–25 ккал небілкової енергії на 1 грам амінокислот (еквівалент білка) для сприяння накопиченню м'язової маси [12,22].

Основними джерелами енергії для організму є вуглеводи і жири. Використання концентрованих розчинів глюкози для задоволення потреб у калоріях призводить до розвитку гіперглікемії та жирового переродження печінки [19]. Споживання вуглеводів може бути обмежене у недоношених і хворих новонароджених дітей через ризик виникнення гіперглікемії. Окислювальна здатність глюкози для продукції енергії і відкладення глікогену, гестаційний вік і клінічний стан впливають на максимальну швидкість введення глюкози (7–12 мг/кг/хв). Рівень глюкози в плазмі, який може призвести до несприятливих результатів, чітко не визначений, але гіперглікемія (>10 ммоль/л) є типовою після передчасних пологів, а також може бути пов'язана з викидом катехоламінів, зниженням вироблення інсуліну

і резистентністю до інсуліну. Гіперглікемія пов'язана з підвищеною смертністю, внутрішньошлуночковими крововиливами, сепсисом і хронічними захворюваннями легень. Здебільшого гіперглікемія піддається лікуванню шляхом зниження споживання глюкози до мінімального рівня 4 мг/кг/хв, хоча інсулін широко застосовується в багатьох відділеннях. Дотація амінокислот у ПХ сприяє кращій утилізації глюкози [7,12,17,19].

Ліпіди дають більше енергії на одиницю об'єму, ніж вуглеводи, і дозволяють уникнути ускладнень, пов'язаних з введенням глюкози, а також вирішують проблему дефіциту незамінних жирних кислот. Ліпіди повинні забезпечувати 25–40% небілкових калорій ПХ. Комерційні ліпідні емульсії створені на основі соєвої олії або суміші різних жирів — оливкової, соєвої олій, рибацького жиру. У новонароджених відмічена краща толерантність до 20% ліпідної емульсії у зв'язку з нижчим співвідношенням фосфоліпідів до тригліцеридів [12]. Дефіциту незамінних жирних кислот у недоношених дітей можна запобігти дотацією лінолевої кислоти в мінімальній добовій дозі 0,25 г/кг/день, що еквівалентно 0,5–1,0 г/кг/день внутрішньовенної ліпідної емульсії [22]. У новонароджених з дуже малою масою тіла початкова доза ліпідної емульсії може бути 0,5–2 г/кг/добу із покроковим збільшенням ліпідної емульсії по 0,5–1 г/кг/добу до максимальної дози 3 г/кг/добу [7,12,22]. Раннє введення ліпідів протягом першого тижня безпечно, добре переноситься дітьми з дуже малою масою тіла і сприяє кращому набору ваги [12].

Ліпіди необхідні для організму передчасно народженої дитини не лише як джерело енергії. Проведені наукові дослідження довели, що ω -3 жирні кислоти потрібні для нормально функціонування мозку. Встановлено, що кардіоміоцити, а також інші м'язові клітини і нейрони, є електрично активними клітинами, багатими іонними каналами, вони найбільш чутливі до дефіциту жирних кислот ω -3. Висока концентрація докозагексаєнової кислоти (ДНА) у сірій речовині головного мозку (близько 3%) і в зовнішніх сегментах паличок фоторецепторних клітин у сітківці вказує, що ДНА життєво важлива для розвитку функцій мозку та очей дітей [4,6,15]. Жирові емульсії запобігають дефіциту незамінних жирних кислот, який протягом 72 годин біохімічно підтверджується у недоношених дітей, клінічно ж проявляється до кінця першого тижня життя [22]. Оптималь-

на ліпідна емульсія повинна забезпечити незамінні жирні кислоти, підтримувати рівень довголанцюгових поліненасичених жирних кислот та імунну функцію, а також знижувати рівень перекисного окислення ліпідів. Донедавна єдиною широко доступною для застосування у новонароджених була емульсія на основі соєвої олії. Дана олія містить ω -6 поліненасичену лінолеву кислоту, а її метаболіти можуть запускати перекисне окислення, яке індукує токсичні ефекти так само, як і прозапальні цитокини. У нових препаратах частина соєвої олії замінена іншими оліями, у тому числі кокосовою (багата на середньоланцюгові тригліцериди), оливковою олією, що дозволяє знизити вміст лінолевої кислоти. Також з'явилися емульсії, що містять рибацький жир, багатий на довголанцюгові ω -3 жирні кислоти (ЕРА, ДНА). Довголанцюгові ω -3 жирні кислоти є попередниками протизапальних медіаторів. Короткострокові переваги включають зниження перекисного окислення ліпідів і склад жирних кислот [8,21]. Толерантність до жиру може бути оцінена шляхом вимірювання концентрації тригліцеридів у сироватці, які повинні становити <200 мг/дл [18]. Щоб запобігти дефіциту незамінних жирних кислот, завжди має бути мінімальне споживання лінолевої кислоти, а доцільність зменшення дози ліпідів в ПХ слід розглядати, якщо рівень тригліцеридів сироватки крові >250 мг/дл [15].

Парентеральне харчування пов'язане з перекисним навантаженням та у поєднанні з іншими факторами підвищує ризик порушення функції печінки, особливо в умовах відсутності ентерального харчування [8,16]. Серед ускладнень, пов'язаних з тривалим використанням ПХ, частота захворювань печінки, асоційованих з ПХ (PNALD), коливається від 40% до 85% у дітей раннього віку. Гістологічно холестатичні зміни в печінці можна спостерігати через два тижні, а фіброз може виявлятися уже через шість тижнів після початку ПХ. Асоційовані з ПХ захворювання печінки можна діагностувати за наявності відхилень лабораторних показників — збільшення рівня ферментів печінки і/або прямої фракції білірубину. Холестаза, асоційований з ПХ (PNAC), визначається при підвищенні прямого білірубину >2 мг/дл (34,2 μ mol/L) протягом двох послідовних вимірювань. Факторами ризику розвитку PNAC є відсутність ентерального харчування, передчасні пологи, низька вага при народженні, а також використання рослинних масел. Gura та ін. обстежили 18 дітей із синдромом короткої

кишки, у яких розвинувся холестаза під час застосування емульсії на соєвій основі, і виявили, що використання емульсії з риб'ячим жиром викликає більш швидке розрешення холестаза. Вони також виявили, що емульсія з риб'ячим жиром не сприяла розвитку дефіциту незамінних жирних кислот, гіпертригліцеридемії, коагулопатії, інфекції або затримці росту. Хоча збільшення ентерального харчування і зменшення ПХ зменшує PNALD. Зростає кількість даних про те, що застосування ліпідних емульсій, які містять риб'ячий жир, має профілактичний ефект і також покращує стан при PNALD. Є повідомлення про те, що модифікація ПХ зі зменшенням або припиненням дотації соєвої емульсії, з використанням змішаних емульсій з додаванням риб'ячого жиру, або використанням тільки низьких доз емульсій на основі риб'ячого жиру зменшує захворювання печінки, асоційовані з ураженням кишечника [5,16,21,22].

Важливою складовою повного ПХ є не лише білки, жири і вуглеводи, але й мікро-, макронутрієнти і вітаміни. Крім недоношеності, кілька інших факторів ризику, таких як відсутність фізичної активності, відсутність мінеральної акреції внутрішньоутробно, бронхолегенева дисплазія, використання остеолітичних препаратів (кофеїн, сечогінні та глюкокортикоїди) і нездатність забезпечити оптимальні концентрації кальцію та фосфору в повному ПХ підвищують ризик розвитку метаболічного захворювання кісток (остеопенії недоношеного). Ідеальне співвідношення кальцію і фосфору (мг:мг) для ПХ повинно бути 1,3–1,7. Однак ПХ не забезпечує оптимальні концентрації кальцію і фосфору через проблеми з їхньою розчинністю [15].

На даний момент в Україні відсутні препарати фосфору, вітамінів і мікроелементів для ПХ новонароджених, що не дозволяє говорити про можливість повноцінного ПХ. Єдиним вирішенням даної проблеми є якнайшвидший перехід до повного ентерального годування, щоб забезпечити повноцінне харчування, з усіма необхідними нутрієнтами, та зменшити тривалість ПХ. Але на сьогодні безпечна швидкість збільшення об'єму ентерального годування у дітей з дуже малою масою тіла залишається дискусійною. Є дані оглядових досліджень про те, що затримка прогресивного збільшення ентерального годування від чотирьох до семи днів після народження знижує ризик розвитку некротизуючого ентероколіту (НЕК) (Patole 2005; Нау 2008). Дані рандомізованих контрольованих досліджень, наведе-

ні в огляді Cochrane, свідчать про те, що відстрочка введення прогресивного ентерального харчування більше чотирьох днів після народження не знижує ризик розвитку НЕК, смертність та інші захворювання серед дітей з дуже низькою масою тіла при народженні [5,13,14]. В огляді Cochrane (чотири РКД, 588 осіб) порівнювались повільні добові прирости (у діапазоні від 15 до 20 мл/кг/добу) зі швидким щоденним збільшенням ентерального обсягу (у діапазоні від 30 до 35 мл/кг/добу). Швидкий приріст не збільшує ризик НЕК або переривання годування. Згідно результатів, повідомлених в даному метааналізі, група із швидким збільшенням об'єму ентерального харчування швидше відновила вагу при народженні та досягла повного об'єму ентерального годування. Існують докази того, що годування зі штучними сумішами підвищує ризик розвитку НЕК порівняно з грудним вигодовуванням (Quigley 2014).

Вважалось, що одним із важливих факторів для оцінки толерантності до ентерального годування є залишок у шлунку перед годуванням. Дослідження не виявили зв'язку між зеленим залишком і НЕК, з яким пов'язують лише геморагічний залишок. Зелений стаз пов'язаний з дуоденогастральним рефлюксом або надто інтенсивною аспірацією дуоденального вмісту. Об'єм живота також не є надійним показником толерантності до їжі. Недостатньо досліджень, які співвідносять збільшення окружності живота з клінічними результатами. Окружність живота може варіювати протягом одного циклу годування у межах 3,5 см у нормальних недоношених дітей залежно від часу дефекації. Якщо шлунковий залишок становить <5 мл/кг і <50% від попереднього обсягу їжі, його повертають знову в шлунок. Для перевірки використовуються найменші шприци. Також доведено зменшення шлункового залишку, якщо дитина протягом півгодини після годування знаходиться в пронаційному положенні [15].

Таким чином, раннє призначення повноцінного ПХ із застосуванням швидкого переходу на ентеральне годування під контролем толерантності дає можливість покращити нутритивну підтримку у дітей з дуже малою масою тіла і в подальшому досягнути не лише росту і розвитку, який буде відповідати темпам розвитку плоду в даному віці, але й протягом перших 12–18 місяців досягнути темпів росту і розвитку, які відповідають доношеним немовлятам даної вікової категорії.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Аналіз особливостей постнатального фізичного розвитку дітей з дуже малою масою тіла при народженні в умовах відділення інтенсивної терапії та виходжування новонароджених / Шунько Є.Є., Белова О.О., Путкарадзе Р.В. [et al.] // Современная педиатрия. — 2016. — №2(74). — С.11—14.
- Белова О.О. Постнатальний фізичний розвиток дітей з дуже малою і надзвичайно малою масою тіла / О.О. Белова // Современная педиатрия. — 2015. — №8(72). — С.50—53.
- Добрянський Д.О. Ентеральне харчування недоношених дітей із дуже малою масою тіла при народженні: сучасні пріоритети / Д.О. Добрянський // Здоровье ребенка. — 2011. — №4. — С.91—98.
- Ерпулева Ю.В. Дифференцированный подход к назначению жировых эмульсий в детской практике / Ю.В. Ерпулева // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2013. — Т.111, №2. — С.80—89.
- Bai-Horng Su Optimizing Nutrition in Preterm Infants / Bai-Horng Su // *Pediatr. Neonatol.* — 2013.
- Cooke R.J. Improving growth in preterm infants during initial hospital stay: Principles into practice / R.J. Cooke // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2016. — Vol.101. — P.366—370.
- CSPEN guidelines for nutrition support in neonate / Working GOPC, Working GONC, Working GONS // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* — 2013. — Vol.22(4). — P.655—663.
- Determinants of oxidant stress in extremely low birth weight premature infants / Chessex P., Watson C., Kaczala G.W. [et al.] // *Free Rad Biol. Med.* — 2010. — Vol. 49. — P. 1380—1386.
- Early aggressive nutrition in very preterm infants / Garcia L.V., Erroz I.O., Freive M.M. [et al.] // *Anales de Pediatría.* — 2012. — Vol.76(3). — P.127—132.
- Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis / Moyses H.E., Johnson M.J., Leaf A.A., Cornelius V.R. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2013. — Vol.97. — P.816—826.
- Ehrenkranz R.A. Early, aggressive nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants / R.A. Ehrenkranz // *Pediatr. Res.* — 2011. — Vol.69. — P.522.
- Embleton N.D. Practice of parenteral nutrition in VLBW and ELBW infants / N.D. Embleton, K. Simmer // *World Rev. Nutr. Diet.* — 2014. — Vol.110. — P. 177—189.
- Enhanced feeding and diminished postnatal growth failure in very-low-birth-weight infants / Moltu S.J., Blakstad E.W., Strommen K. [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2014. — Vol.58. — P.344—51.
- Evidence-Based Guidelines for Optimization of Nutrition for the Very Low Birthweight Infant / Torrazza R.M., Neu J. // *NeoReviews.* — 2013;14:e340-e349.
- Guidelines for Feeding Very Low Birth Weight Infants / Dutta S. [et al.] // *Nutrients.* — 2015. — Vol.7, no.1. — P.423—442.
- Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review / Lauriti G., Zani A., Aufieri R. [et al.] // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2014. — Vol.38(1). — P.70—85.
- Jadhav P. Parenteral amino acid and metabolic acidosis in premature infants / P. Jadhav, P.S. Parimi, S.C. Kalhan // *J. Parenter. Enteral Nutr.* — 2007. — Vol.31. — P.278—283.
- Kapoor V. Alternative lipid emulsions versus pure soy oil based lipid emulsions for parenterally fed preterm infants / V. Kapoor, R. Glover, M.N. Malviya // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2015. — Dec.2; (12):CD009172.
- Mahaveer A. Increasing early protein intake is associated with a reduction in insulin-treated hyperglycemia in very preterm infants / A. Mahaveer, C. Grime, C. Morgan // *Nutr. Clin. Pract.* — 2012. — Vol.27. — P.399—405.
- Morgan J. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants / J. Morgan, L. Young, W. McGuire // *Cochrane Database of Systematic Reviews*, John Wiley & Sons, Ltd, 2015.
- Patel P. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant / P. Patel, J. Bhatia // *Semin. Fetal. Neonatal Med.* — 2017. — Vol. 22, no.1. — P.2—7.
- Riskin A. Parenteral nutrition in very low birth weight preterm infants / Riskin A., Hartman C., Shamir R. // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2015. — Vol.17. — P.310—315.

Сведения об авторах:

Сидоренко Инесса Витальевна — аспирант каф. неонатологии НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел. (044) 236-09-61.

Шунько Елизавета Евгеньевна — д.мед.н., чл.-кор. НАМН Украины, проф., зав. каф. неонатологии НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел. (044) 236-09-61.

Статья поступила в редакцию 07.04.2017 г.

УДК 616.34-009.11-07-08-053.36

О.Г. Шадрін

Сучасні підходи до діагностики та лікування функціонального запору у дітей раннього віку

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):126-130; doi 10.15574/SP.2017.85.126

Запори є не лише значною медичною, але й соціальною проблемою. Терапія функціонального запору (ФЗ) у дітей раннього віку передбачає застосування дієтичних заходів та медикаментозного лікування. Дієтотерапія при запорах спрямована на стимуляцію моторної активності кишечника, усунення спастичних явищ і нормалізацію мікробіоценозу. Фармакотерапія ФЗ у дітей повинна бути спрямована на досягнення безболісного акту дефекації та м'якої консистенції калових мас. Новий на українському ринку комплексний препарат у формі мікроклізму «Мікролакс» забезпечує швидке і надійне позбавлення від запору. Мікролакс® не викликає звикання, практично не має системних побічних ефектів, спеціальних протипоказань, не вступає у взаємодію з іншими ліками.

Ключові слова: діти раннього віку, функціональний запор, лікування.

Modern approaches to diagnosis and treatment of functional constipation in young children

O.G. Shadrin

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Constipation is not only a critical medical, but also a social problem. Treatment of functional constipation (FC) in young children includes the use of dietary correction and pharmacological therapy. Diet therapy for constipation is aimed at stimulating the intestine motility, stopping spastic conditions and normalizing microbiocenosis. Pharmacotherapy of FC in children should be focus on achieving painless act of defecation and soft consistency of fecal masses. Microlax® is a new in the Ukrainian market combined medication in microclysters that provides fast and reliable relief from constipation. Microlax® has not addicting property and special contraindications. It almost does not cause systemic adverse reactions and does not interact with other drugs.

Key words: young children, functional constipation, treatment.

раннего возраста, функциональный запор, лечение.

Современные подходы к диагностике и лечению функционального запора у детей раннего возраста

А.Г. Шадрин

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

Запоры являются не только значительной медицинской, но и социальной проблемой. Терапия функционального запора (ФЗ) у детей раннего возраста предусматривает применение диетических мероприятий и медикаментозного лечения. Диетотерапия при запорах направлена на стимуляцию моторной активности кишечника, устранение спастических явлений и нормализацию микробиоценоза. Фармакотерапия ФЗ у детей должна быть направлена на достижение безболезненного акта дефекации и мягкой консистенции каловых масс. Новый на украинском рынке комплексный препарат в форме микроклизмы «Микролакс» обеспечивает быстрое и надежное избавление от запора. Микролакс® не вызывает привыкания, практически не имеет системных побочных эффектов, специальных противопоказаний, не вступает во взаимодействие с другими лекарствами.

Ключевые слова: дети раннего возраста, функциональный запор, лечение.

Сьогодні запори входять до 10 найбільш частих проблем, з якими звертаються до лікарів загальної практики. За даними Міжнародного фонду з проблем функціональних порушень шлунково-кишкового тракту (ШКТ), запори обумовлюють 3–5% візитів до педіатра [10]. Дані щодо поширення запорів серед дітей грудного віку відсутні, у зв'язку з тим, що батьки звертають мало уваги на частоту випорожнень у дитини. За даними ряду опитувань, 16–32% батьків відмічають у своїх дітей схильність до запорів [14]. Запори утрічі частіше зустрічаються у дітей раннього віку і становлять на першому році життя 20–25%.

В останні десятиріччя проблема запорів викликає підвищений інтерес у педіатрів, про що свідчить велика кількість публікацій у наукових фахових виданнях. Запори поділяють на органічні і функціональні. Органічні запори у дітей обумовлені переважно вродженими

вадами розвитку товстої кишки (мегаректум, доліхосигма, доліхоколон, патологія ануса і прямої кишки, хвороба Гіршпрунга) або набутими структурними змінами (поліпи, спайкова хвороба, пухлини). Ця категорія хворих потребує, зазвичай, хірургічного втручання. Про функціональні запори (ФЗ) говорять у випадку, коли при обстеженні виключено органічні пошкодження кишечника та зв'язок з іншим захворюванням або з прийомом лікарських засобів. Функціональний характер мають 95% запорів [2].

Причинами ФЗ можуть бути: психоемоційні порушення або функціональна незрілість нервової системи, зміни моторно-евакуаторної функції внаслідок аліментарного дефіциту, нестачі у раціоні харчових волокон, надмірного вживання жирів, білків або протертих страв, недостатнього вживання рідини, порушення режиму харчування; порушення вісцеро-вісце-

ральної регуляції, дисфункції імунної системи після перенесених кишкових інфекцій або епізодів харчової сенсibiliзації, порушення мікроелементного балансу організму.

Поняття ФЗ у дітей на сьогодні чітко не визначене. Педіатри частіше орієнтуються на частоту випорожнень і під запором розуміють хронічну затримку випорожнення кишечника. Але частота випорожнення у дітей першого року життя залежить від характеру харчування. У здорових немовлят, що знаходяться на природному вигодовуванні, періодичність дефекації може варіювати від дуже частої (до 10–12 разів на день) до дуже рідкої (1 раз на 3–4 дні) [2]. При введенні прикорму в 4–6 місяців кількість випорожнень у більшості немовлят становить не менше двох разів на добу, а при штучному вигодовуванні – один раз на добу. Тобто за відсутності випорожнень понад добу у дитини грудного віку слід запідозрити запор.

Міжнародні підходи до діагностики запору передбачають оцінку консистенції випорожнень. Тверда консистенція відповідає запору, незалежно від частоти дефекацій, оскільки консистенція випорожнень тісно пов'язана зі швидкістю транзиту калових мас. З метою об'єктивізації оцінки консистенції калових мас була введена так звана Брістольська шкала форм калу, згідно з якою до запору відносять 1 тип (окремі тверді грудки, як горішки) і 2 тип (у формі ковбаски, але грудкуватий), а за норму приймаються 3–4 типи випорожнень. У дітей раннього віку на грудному вигодовуванні частота твердих випорожнень становить лише 1,1%, а у дітей, які перебувають на штучному вигодовуванні, – 9,2% [8]. Брістольська шкала значно поширена в країнах Західної Європи та Північної Америки та увійшла як основоположний критерій в останню редакцію Римського консенсусу з функціональних порушень органів травлення (Римські критерії IV).

Вперше критерії для діагностики функціональних захворювань ШКТ були розроблені у 1988 р. на Міжнародній робочій нараді в Римі (Римські критерії I). Після цього вони доповнювались, і у 2016 р. відбувся четвертий перегляд консенсусу. Слід зазначити, що внесені в нього зміни мають переважно уточнюючий характер, а принципові положення залишилися такими самими, що і в Римських критеріях III, де педіатричним аспектам відведено два розділи класифікації (G і H): G – функціональні порушення у дітей від народження до чотирьох років; H – функціональні порушення у дітей старше чотирьох років.

Діагностичні критерії функціонального запору (Римські критерії III та IV) повинні включати принаймні два симптоми, що спостерігаються протягом одного місяця у дитини віком до чотирьох років:

- дві і менше дефекацій на тиждень;
- епізоди надмірного накопичення калу в кишечнику;
- епізоди болючих або ускладнених дефекацій;
- епізоди випорожнень з каловими масами великого діаметра;
- наявність великих мас калу в прямій кишці у дитини, що має навички користування туалетом.

Можуть бути використані наступні додаткові критерії:

- принаймні один епізод нетримання калу на тиждень у дитини, що має навички користування туалетом;
- епізоди випорожнень з каловими масами великого діаметра, який може викликати порушення дефекації.

Симптоми ФЗ у дітей досить різноманітні та значною мірою залежать від його причини. Частота дефекацій також може бути різною: від одного разу на два-три дні до одного разу на тиждень і рідше. У деяких хворих самостійні випорожнення відсутні. У частини дітей випорожнення щоденні, але акт дефекації утруднений або є кілька дефекацій на день дрібними порціями калу, без відчуття випорожнення кишечника. Накопичення калових мас може призводити до дистонії м'язів тазового дна та анального сфінктера, що проявляється нетриманням калу. При тривалому запорі можуть виникати неврологічні розлади, дисбіоз кишечника, гіповітаміноз, зниження імунітету, алергічні прояви, травматизація слизової оболонки прямої кишки при дефекації (тріщини анального каналу), а також реактивне запалення (проктит, проктосигмоїдит).

З метою зменшення діагностичних помилок при огляді дитини зі скаргами на запор були розроблені так звані «симптоми тривоги», які виключають діагноз ФЗ [5,6]:

- ранній початок запору (у віці <1 міс.);
- виділення меконію більше ніж через 48 годин після народження у доношеного новонародженого;
- обтяжений сімейний анамнез щодо хвороби Гіршпрунга;
- стрічкоподібні випорожнення;
- кров у калі за відсутності анальних тріщин;

- затримка розвитку;
- лихоманка;
- блювота жовчю;
- аномалія щитоподібної залози;
- виразне здуття живота;
- періанальна фістула;
- аномальне положення ануса;
- анальний рефлекс або кремастерний рефлекс відсутні;
- зниження м'язової сили нижніх кінцівок/тонуусу/рефлексів;
- жмут волосся над остистим відростком хребця (непряма ознака *spina bifida*);
- западина у ділянці крижів (непряма ознака *spina bifida*);
- відхилення міжсідничної борозни;
- сильний страх під час огляду ануса;
- рубці у ділянці анального отвору.

За відсутності наведених симптомів використання додаткових методів обстеження не рекомендоване. Чим менший вік дитини зі скаргами на запор, тим вищим є ризик наявності анатомічної аномалії або органічного ураження, проте ФЗ продовжує залишатися найбільш поширеним станом у дітей усіх вікових груп.

Терапія ФЗ у дітей раннього віку передбачає застосування дієтичних заходів та медикаментозного лікування. Дієтотерапія при запорах спрямована на стимуляцію моторної активності кишечника, усунення спастичних явищ і нормалізацію мікробіоценозу. Мета дієтотерапії — забезпечення фізіологічних потреб дитини в харчових речовинах та енергії; виключення надмірного споживання білків і жирів, які можуть гальмувати моторику; збагачення раціону харчовими волокнами; нормалізація мікрофлори кишечника (за рахунок пре- і пробіотиків). У дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні, фахівці рекомендують оптимізувати режим годування дитини для виключення перекорму. Враховуючи, що склад грудного молока певною мірою залежить від раціону харчування матері, рекомендують максимально виключати з нього продукти з високим вмістом тваринних жирів, обмежити продукти, які сприяють газоутворенню (капуста, цибуля, помідори, яблука, груші, виноград, бобові, гриби, рис, чорний хліб), а також гострі, копчені, пряні продукти, соління. Натомість у раціон матері, яка годує грудьми, включаються продукти, що стимулюють моторику кишечника (кисломолочні продукти, продукти з високим вмістом харчових волокон: овочі, фрукти, сухофрукти, крупи, хліб грубого поме-

лу тощо); необхідно оптимізувати питний режим. Відновлення водного режиму дитини може сприяти розрідженню випорожнень, і після введення першого «густого» прикорму дитині на природному вигодовуванні бажано отримувати до 100 мл кип'яченої води на добу.

Оскільки запори у дітей грудного віку можуть бути проявами гастроінтестинальної форми харчової алергії, із раціону харчування матері деякі дослідники пропонують виключати продукти з високим алергенним потенціалом, особливо коров'яче молоко, рибу, горіхи, споживання яких є найбільш розповсюдженою причиною харчової алергії у дітей першого року життя.

Доведено, що недостатнє споживання харчових волокон збільшує ризик виникнення запору. Тому дієтична корекція передусім ґрунтується на збільшенні частки клітковини в раціоні. Харчові волокна стимулюють моторну функцію товстої кишки, сприяють збільшенню маси фекалій і, відповідно, частоти дефекацій, що відбувається завдяки водозв'язуючим властивостям некрохмальних полісахаридів у складі волокон. Однак відмічено, що деякі полісахариди, наприклад гуарова смола і пектини, які ферментуються товстокишечними бактеріями і мають високий водозв'язуючий потенціал, не мають ефективною послаблюючої дії [11]. Високий ефект збільшення маси фекалій мають волокна, що не ферментуються бактеріями, такі як карбоксиметилцелюлоза і пшеничні висівки [13]. Слід зазначити, що надмірне вживання харчових волокон у раціоні дитини раннього віку (понад 5 г на добу) може викликати порушення адсорбції деяких важливих мікронутрієнтів — кальцію, заліза, цинку тощо — і переважання в кишечнику протеолітичної фекальної мікрофлори над сахаролітичною. Малюкам, що знаходяться на штучному вигодовуванні, сьогодні рекомендуються спеціалізовані молочні суміші, які містять харчові волокна (збагачені пребіотиками (лактолозою), неперетравлюваними полісахаридами), і комбіновані молочні суміші. Ефективним може бути застосування дитячих сумішей на основі частково або високогідролізованих білків, збагачених пробіотичними штамами бактерій і/або пребіотиками. Традиційно рекомендується використання кефіру та інших кисломолочних продуктів. Вживання сливового, грушевого та яблучного соків, які містять сорбітол, може сприяти зменшенню запору [1]. Усі ці заходи, що пов'язані з корекцією харчування, спрямо-

вані на попередження подальшого накопичення калових мас.

Фармакотерапія ФЗ у дітей повинна бути спрямована на досягнення безболісного акту дефекації та м'якої консистенції калових мас за допомогою послаблюючих лікарських засобів:

- послаблюючі препарати, що переважно збільшують об'єм калових мас і полегшують дефекацію (лактолоза, макрогол, препарати з насіння подорожника тощо);
- прокінетики;
- ферментні препарати, які вміщують жовч і геміцелюлозу;
- пре- і пробіотики;
- фізіотерапевтичні засоби.

У дітей раннього віку стимулюючі послаблюючі засоби майже не використовуються у зв'язку з впливом на транспортні системи слизової оболонки [1]. При тривалому використанні препаратів цієї групи виникає ефект звикання, є ризик розвитку тривалої секреторної діареї. Антраглікозиди сприяють розвитку алергічних реакцій, діареї з різними метаболічними порушеннями, підвищують ризик розвитку меланозу товстої кишки. У значній кількості випадків формується т.з «інертна товста кишка». Тривале використання мінеральних олій може призвести до порушень всмоктування жиророзчинних вітамінів, гранульоматозних реакцій. Через ризик розвитку аспіраційної пневмонії ряд експертів вважають використання мінеральних олій недоцільним (особливо у дітей з виразним синдромом зригування).

Як ефективний і безпечний лікувальний засіб широко використовуються препарати лактулози. Лактулоза являє собою джерело вуглеводів, що живлять лактатпродукуючі бактерії (особливо різні види *Bifidobacterium* і *Lactobacterium*), які значно збільшують свою масу. У товстій кишці у процесі бактеріальної ферментації лактулоза розщеплюється на коротколанцюгові жирні кислоти. Це призводить до підвищення осмотичного тиску в просвіті кишки, що обумовлює послаблюючий ефект. Лактулоза не розщеплюється у тонкій кишці, її прийом не впливає на електролітний склад крові і не призводить до втрати електролітів через ШКТ. Прийом лактулози може бути досить тривалим для досягнення стійкого рефлексу на дефекацію, а відміну препарату здійснюють поступово. Аналогічний ефект мають препарати з насіння подорожника, пшеничні висівки і морська капуста. Але застосування їх для лікування дітей грудного віку про-

типоказане у зв'язку з неможливістю точного дозування, їх впливом на адсорбцію важливих мікронутрієнтів та наявністю алергічного ефекту.

Прокінетики, які мають первинно стимулюючу дію на пропульсивну активність товстої кишки, враховуючи побічні ефекти (кардіотоксична дія і вплив на ЦНС), при запорах у дітей грудного віку майже не застосовуються. Деякі з прокінетиків (прозерин) призначаються тільки короткими курсами при хірургічній патології.

При ФЗ можуть призначатись ампліпульс-терапія, голкорексфлексотерапія, масаж, лікувальна фізкультура.

Особливий інтерес викликає комплексний препарат у формі мікроклізма — «Мікролакс»®. Даний лікарський препарат існує на ринку понад 40 років і вперше був зареєстрований в Австрії у вересні 1961 року. До його складу (в 1 мл розчину для ректального введення) входять натрію цитрат — 90 мг, натрію лаурилсульфоацетат 70% — 12,9 мг (відповідає 9 мг натрію лаурилсульфоацетату), розчин сорбітолу 70% — 893 мг (відповідає 625 мг сорбітолу). Механізм дії проносного препарату «Мікролакс»® полягає у розщепленні калових мас цитратом натрію, який витісняє зв'язану в них воду і сприяє виведенню кишкового вмісту. Калові маси можуть розглядатися як коагульована суспензія, в якій молекули води зв'язані з іонами, що мають відносно високу тенденцією до гідратації. Цитрат натрію при додаванні до калової суспензії заміщує аніони, що містяться в даній суспензії, і, таким чином, вивільнює воду, пов'язану з цими аніонами. Даний процес називається «пептизація». Сорбіт значно підвищує вивільнення води під впливом цитрату натрію. Натрію лаурилсульфоацетат є нетоксичним зволожуючим агентом, який полегшує проникнення розчину в калові конгломерати та не подразнює слизову оболонку кишечника. Ефект настає через 5–15 хвилин. Дуже важливо, що Мікролакс® діє безпосередньо на калові маси, не впливаючи на розташовані вище відділи шлунково-кишкового тракту.

Новонародженим і дітям до трьох років вміст однієї мікроклізма вводять ректально, вставляючи наконечник на половину довжини. Дорослим і дітям старше трьох років слід вводити вміст однієї мікроклізма (5 мл) ректально, вставляючи наконечник на всю довжину.

Мікролакс® не викликає звикання і може застосовуватися тривало (терапія з кратністю два рази на тиждень тривалістю до трьох років, Rett, 1966). Препарат практично не має систем-

них побічних ефектів, спеціальних протипоказань, не вступає у взаємодію з іншими ліками.

При «страху перед горщиком» лікування Мікролаксом® можна проводити щодня для подолання психологічного бар'єру перед випорожненням. Рекомендуються очисні мікроклізми, що містять натрію лаурилсульфоацетат, і при анальних тріщинах, сформованих на тлі запору (протягом 10–14 днів), при «калових завалах» для евакуації з кишки щільних калових мас.

Підтримуюча терапія хворих з ФЗ повинна тривати протягом щонайменше двох місяців. Усі симптоми запору повинні бути усунені, принаймні, за один місяць до припинення лікування (ESPGAN, NASPGAN, 2014 року).

Висновки

Запори є не лише значною медичною, але й соціальною проблемою: порушується адаптація дитини до навколишнього середовища, погіршується якість її життя, затримуються зріст і розвиток дитячого організму. Практика показує, що лікарі часто не надають значення запорам, особливо в ранньому дитячому віці, не

виявляють своєчасно їх причини і, як наслідок, не проводять належного лікування. Це сприяє розвитку таких ускладнень, як дисбактеріоз, хронічні коліти, енкопрез, геморої, анальні тріщини, парапроктити з розвитком хронічних нориць. Сьогодні накопичено достатній досвід лікування ФЗ у дітей раннього віку. Дієтотерапія і сучасні технології дозволяють досягти високої ефективності лікування захворювання. Одним із важливих аспектів лікування ФЗ повинна бути м'яка та безболісна евакуація калових мас. Новий на українському ринку препарат «Мікролакс»® забезпечує швидке і надійне позбавлення від запору протягом 5–20 хвилин, що доведено у низці досліджень [10–14]. Важливо знати, що Мікролакс® може застосовуватися у дітей із перших днів життя, у вагітних і жінок, що годують грудьми.

Загалом ФЗ має сприятливий вихід і прогноз. Однак при збереженні провокуючих факторів, відсутності лікування можливий розвиток ускладнень, таких як мегаколон, рецидивні анальні тріщини, геморої, енкопрез.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Запоры у детей: методические рекомендации / Под ред. С.В. Бельмера, А.Ю. Разумовского, А.И. Хавкина, Р.А. Файзуллиной. — Москва: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2016. — 312 с.
2. Шадрин О.Г. Алиментарная коррекция функциональных запоров у детей раннего возраста / О.Г. Шадрин, С.В. Дюкарева, Н.Ф. Чернега // Современная педиатрия. — 2007. — №3 (16). — С.101–103.
3. Anglade J.P. Extract from Dossiers d'Obstetric 1975;14:42–3.
4. Arnold M, Richter R.H. Ther Umsch 1964;21:183–7.
5. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child / Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M. [et al.] // Adolescent. Gastroenterology. — 2016. — Vol. 150(6). — P. 1469–80.
6. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler / Benninga S., Nurko M.A., Faure C. [et al.] // Gastroenterology. — 2016. — Vol.150(6). — P. 1443–1455.
7. Delineau G. Extract from La Vie Medical Enquete; 1967.
8. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D.A. Drossman // Gastroenterology. — 2006. — Vol.130. — P.1377–90.
9. Dubouloz F, Gouin F. Immex 1971;5:117–9.
10. Functional constipation and soiling in children / Felt B., Brown P., Coran A. [et al.] // Clin Farm Pract. — 2004. — Vol.6. — P. 709–730.
11. Measurement of waterholding properties of fibre and faecal bulking ability in man / Eastwood M.A., Robertson J.A., Brydon W.G., Macdonald D. // Br. J. Nutr. — 1983. — Vol.50. — P. 539–547.
12. Microlax Microenema SPC (text in section 5.2 of draft DCP SPC: «Time to action: 5 to 20 minutes»).
13. Stephen A.M. Mechanism of action of dietary fibre in the human colon / A.M. Stephen, J.H. Cummings // Nature. — 1980. — Vol. 284. — P. 283–4.
14. Weaver L.T. The bowel habit of young children / L.T. Weaver, H. Steiner // Arch. Dis Child. — 1984. — Vol.59. — P.649–52.

Сведения об авторах:

Шадрин Олег Геннадиевич — д.мед.н., проф., зав. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел.(044)483-81-17.

Статья поступила в редакцию 05.04.2017 г.

МІКРОЛАКС®

мікроклізма від запору



НОВИНКА



Швидко та м'яко усуває запор!*

*Відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мікролакс® завдяки дії засобу акт дефекації має місце впродовж декількох хвилин, зазвичай від 5 до 20 хвилин; діюча речовина - натрію цитрат - витісняє зв'язану воду, яка міститься в калових масах. Процес витіснення зв'язаної води хімічним та механічним шляхами називається пептизацією. Збільшення кількості води за рахунок пептизації та розрідження сприяє пом'якшенню калових мас та полегшує випорожнення кишечника. РП № UA/15636/01/01, що затверджене Наказом МОЗ України від 01.12.2016 № 1299. Виробник: ФАМАР ОРЛЕАН, Франція.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Не для розповсюдження серед споживачів.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

УДК 616-003.218-008.817-056.7-06-008.6-031.14

**Н.М. Дробова¹, К.О. Яновська¹, О.В. Пасічник², В.А. Клименко¹,
О.В. Піонтковська², С.І. Бевз², Н.Т. Сіндєєва²**

Клінічний випадок муковісцидозу із розвитком синдрому поліорганної недостатності у дитини

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня №1», м. Харків, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):132-136; doi 10.15574/SP.2017.85.132

Наведений клінічний випадок муковісцидозу у дитини, яка була носієм важкої мутації гена муковісцидозу delF508 та померла від розвитку синдрому поліорганної недостатності у віці 17 років.

Ключові слова: муковісцидоз, діти, цироз печінки, синдром поліорганної недостатності.

The clinical case of the child with cystic fibrosis and multiple organ failure syndrome development

N.M. Drobova¹, K.O. Yanovska¹, O.V. Pasichnyk², V.A. Klymenko¹, O.V. Piontkovska², S.I. Bevez², N.T. Sindeeva²

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine

²Kharkiv Regional Clinical Children's Hospital №1, Ukraine

The clinical case of the child with cystic fibrosis and severe delF508 CFTR mutation is described in the article. This patient died from multiorgan failure syndrome at 17 years old.

Key words: children, cystic fibrosis, liver cirrhosis, multiorgan failure syndrome.

Клинический случай муковисцидоза с развитием синдрома полиорганной недостаточности у ребенка

Н.Н. Дробова¹, Е.А. Яновская¹, Е.В. Пасичник², В.А. Клименко¹, О. В. Пионтковская², С.И. Бевз², Н.Т. Синдеева²

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина

²КУОЗ «Областная детская клиническая больница №1», г. Харьков, Украина

Представлен клинический случай муковисцидоза у ребенка, который был носителем тяжелой мутации гена муковисцидоза delF508 и умер от развития синдрома полиорганной недостаточности в возрасте 17 лет.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, цирроз печени, синдром полиорганной недостаточности.

Вступ

Муковісцидоз (МВ) є одним з найбільш поширених спадкових поліорганних захворювань, що характеризується порушенням роботи екзокринних залоз і життєво важливих органів [3]. Разом із ураженням легеневої системи, патологія печінки та підшлункової залози займають провідне місце серед чинників, які обумовлюють прогноз хворого на МВ [1]. Муковісцидоз є важливою соціальною проблемою в усьому світі, оскільки супроводжується високою смертністю, раною інвалідизацією, необхідністю постійного лікування та активного диспансерного спостереження. Муковісцидоз був уперше описаний у 1905 році — Т. Landsteiner спостерігав двох дітей з меконіальною непрохідністю та кістозними змінами підшлункової залози.

Доля таких хворих принципово змінилася за останні 100 років, і якщо ще на початку ХХ ст. МВ був посмертним діагнозом, а більшість хворих помирали на першому році життя, то зараз у розвинених країнах світу середня тривалість життя пацієнта становить близько 35–37 років. В Україні дані офіційної статистики щодо смертності при МВ відсутні, але окремі автори

повідомляють про середню тривалість життя 12–14 років [2,4,6].

У 85 % випадків летальність при МВ є наслідком ураження легень [11]. При МВ бронхолегеневий секрет характеризується надзвичайно високою в'язкістю, що ускладнює його евакуацію, викликає повну або часткову обтурацію бронхів і бронхіол, що, в свою чергу, обумовлює розвиток патогенних мікроорганізмів у трахео-бронхіальному дереві (*S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia complex* та ін.).

Ураження печінки при МВ, а саме цироз печінки, займає друге місце після бронхолегеневих ускладнень у загальному переліку причини смерті при МВ [1,9]. Зміни в печінці спочатку мають локальний характер, але згодом починають прогресувати та призводять до мультилобулярного біліарного цирозу, портальної гіпертензії та всіх пов'язаних із цим станом патологічних змін (вітамін К-залежне порушення згортання крові, гіперспленізм, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу) [1].

Панкреатичну недостатність, за даними різних авторів, мають 85–90% хворих на МВ [4].

Але й ураження ендокринної частини підшлункової залози має вагому частку та виражається у розвитку вторинного цукрового діабету (ЦД). Проблема ЦД у цих хворих становить великий інтерес. Частота ЦД при МВ, за даними різних авторів, коливається від 2,5% до 32% та збільшується пропорційно віку хворих [3,8,13]. Цукровий діабет розвивається у 15% хворих на МВ, а серед хворих старше 30 років ця цифра сягає 50% [7]. Механізми порушень вуглеводного обміну при МВ істотно відрізняються від патогенетичних механізмів ЦД 1-го та 2-го типів. Більшість авторів схиляються до того, що на тлі патології підшлункової залози при МВ розвивається ЦД особливого типу [3,10]. Муковісцидоз-залежний ЦД здебільшого виявляється у пацієнтів із важкими мутаціями (наприклад, F508del, яка є однією з найпоширеніших мутацій гена трансмембранного регулятора МВ) [1,12,14].

Метою роботи є аналіз клінічного випадку для виявлення особливостей перебігу МВ у дітей та висвітлення деяких проблем ведення хворих на МВ в Україні.

Результати дослідження та їх обговорення

Хвора К., 16 років, звернулася до КЗОЗ «ОДКЛ №1» м. Харкова 13.10.2015 р. зі скаргами на кашель з виділенням гнійного мокротиння, задишку, нежить, носові кровотечі. Стан був розцінений як важкий за рахунок кардіореспіраторних порушень, хронічної панкреатичної недостатності, печінкової недостатності, портальної гіпертензії, геморагічного синдрому, метаболічних порушень.

Анамнез життя та захворювання. З анамнезу відомо, що дитина народжена від II вагітності (I — медичний аборт), перших передчасних пологів у 33 тижні гестації. Маса тіла при народженні — 2400 г, зріст — 51 см. До грудей прикладена на третю добу (самостійно не смоктала, вигодовувалась згідним молоком). Щеплена за індивідуальним календарем.

Із народження мати відмічала поганий апетит дитини, дівчинка не з'їдала необхідний обсяг їжі, погано набирала вагу. У віці трьох тижнів з'явився кашель — діагностовано пневмонію, з приводу чого дитину було госпіталізовано до стаціонару. Пневмонія мала затяжний перебіг (більше чотирьох тижнів). Після виписки із стаціонару зберігався сухий непродуктивний кашель, з'явилися скарги на часті, рясні, смердючі випорожнення, збільшення розмірів живота. Дитина була скерована до

медико-генетичного центру, де у віці восьми місяців на підставі даних клінічного дослідження, результатів дворазового пілокарпінового тесту (85 ммоль/л), був діагностований МВ. У якості базової замісної ферментної терапії був призначений панкреатин. Дівчинка регулярно (кожні 2–3 місяці) переносила інфекції респіраторної системи, з приводу чого приймала антибактеріальну терапію. У віці одного року відмічене інфікування бронхолегеневої системи *S. aureus*. Із трьох років замісну ферментну терапію проводили препаратом «Креон», дитина постійно приймала препарати з гепатопротекторною (урсодезоксихолева кислота), муколітичною (ацетилцистеїн, амброксола гідрохлорид) дією, полівітаміни. Стан дитини покращився: відмічалось збільшення ваги, нормалізація кількості дефекацій, зменшення кашлю з покращанням реологічних властивостей мокротиння.

У віці шести років (2005 р.) було проведено генетичне дослідження, яке виявило важку мутацію delF508 (10 екзон) гена МВ (CFTR) в компаунді з неіндетифікованою мутацією. Перелік мутацій, які досліджувалися під час аналізу та не були виявлені: delI507, 1677delTA (10 екзон); 621+1G-T, R117H (4 екзон); R334W, R347P (7 екзон); 1717-1G-A (10 інтрон); R553X, G551D, G542X (11 екзон); P129S, W1282 (20 екзон); N1303K (21 екзон); CFTRdele2,3 (21kb). Батьки дитини не проходили генетичного обстеження. Із шести років у динаміці спостереження відмічалось збільшення загострень запального бронхолегеневого процесу за пневмонічним типом (раз на місяць). У якості базової антибактеріальної терапії застосовувались тривалі курси азитроміцину.

З восьми років з'явилися скарги на спрагу, поліурію, полакіурію. Був діагностований ЦД I типу, інсулінозалежний, та призначені препарати інсуліну.

У віці дев'яти років під час планового ультразвукового дослідження черевної порожнини були виявлені ознаки цирозу печінки, портальної гіпертензії, збільшення селезінки +6 см. У цьому ж році була діагностована хронічна колонізація трахео-бронхіального дерева синьогнійною інфекцією, з приводу чого дитина отримувала антибактеріальні препарати з антисиньогнійною активністю, у тому числі інгаляційні тобраміцин, колістин, але короткими курсами у зв'язку з фінансовими проблемами родини.



Рис.1. Деформація пальців («барабанні палички») та нігтів («годинникове скло») у хворого на муковісцидоз



Рис.2. Петехіальний висип, пігментація гомілок та стоп хворого на муковісцидоз



Рис. 3. Гепатолієнальний синдром у хворого на муковісцидоз

Стан дитини поступово погіршувався, збільшувалися терміни перебування у стаціонарі, поступово наростали прояви кардіореспіраторної, гепаторенальної недостатності, неврологічні порушення. Дитина постійно потребувала стаціонарної медичної допомоги. За 2015 р. кількість ліжко-днів перебування у лікарні склала 283. Під час останньої госпіталізації з 13.10.2015 р. по 06.01.2016 р. дитина провела у лікарні 85 ліжко-днів, чотири рази була переведена з пульмонологічного відділення до відділення анестезіології та інтенсивної терапії (52 ліжко-днів загалом) у зв'язку з погіршенням стану та прогресуванням синдрому поліорганної недостатності, де домінували ознаки гепаторенальної недостатності, що й стало причиною смерті дитини.

Дівчинка мала відмінні інтелектуальні здібності. Нервово-психічний розвиток повністю відповідав її віку, на відміну від фізичного стану. До 9-го класу дитина навчалася за програмою загальноосвітньої школи. Попри своє важке захворювання, намагалась не відставати від однолітків, під час знаходження у стаціонарі постійно намагалась розвивати себе (займалась вишиванням, вивчала іноземні мови, володіла комп'ютером досконало).

Об'єктивний статус

Фізичний розвиток — низький. Ріст — 146 см. Вага — 32 кг. Індекс маси тіла — 15,01 кг/м². Шкіра бліда, суха. Деформація пальців у вигляді «барабанних паличок», нігтів — «годинникового скла» (рис.1). На стопах та гомілкях відмічалися осередки пігментації та петехіального висипу, на плечах — постін'єкційні екхімози, виразне лущення стоп (рис.2). Грудна клітка циліндричної форми. Перкуторний тон над легеньми в базальних відділах скорочений, у верхніх та середніх — з коробковим відтінком. Аускультативно в легеньх жорстке дихання, сухі свистячі хрипи з обох боків, вологі середньо-пухирчасті — у базальних відділах. Тони серця ритмічні, приглушені, систолічний шум у всіх точках аускультатії. Живіт збільшений у розмірах за рахунок гепатолієнального синдрому (печінка +8,0 см з-під краю реберною дуги, селезінка — +15,0 см) (рис.3). Затримка статевого розвитку — P1 Ax1 Ma1 Me1. Випорожнення 2–3 рази на добу, кашкоподібні, стеаторея.

У динаміці відмічалось погіршення стану: дитина не могла пересуватися через виразну серцево-судинну недостатність, полінейропа-

тію, відмічалися неодноразово клоніко-тонічні судоми, зростання набрякового синдрому, асцити (по дренажу з черевної порожнини виділяли до 2,6 л рідини/добу), наростання гепатоспленомегаалії (печінка +12,0 см з-під краю реберної дуги, селезінка — +17,0 см), портальної гіпертензії, прогресування геморагічного синдрому у вигляді підшкірних екхімозів, крововиливів у склери, параорбітальну клітковину.

Лабораторні показники: Нв знижувався до 42 г/л, Нт 17%, загальний білок 47 г/л, С-реактивний протеїн 4+, тромбоцитопенія (30*10⁹/л), сечовина до 18,8 ммоль/л, креатинін до 0,441 ммоль/л, залишковий азот 664 мг/л, глікемія коливання 2,0–19,2 ммоль/л, протеїнурія (до 0,2 г/л), глюкозурія (0,1 ммоль/л), олігурія.

Лікування було спрямовано на корекцію всіх ланок патогенезу захворювання: антибактеріальна, бронхолітична, протизапальна, муколітична, замісна ферментна, гастропротекторна, гепатопротекторна терапія, препарати з жовчогінною дією, вітамінотерапія, інсулінотерапія, гемостатичні засоби, препарати для зниження легеневої гіпертензії, метаболічні, дезінтоксикаційна терапія, переливання компонентів крові. На тлі геморагічного синдрому з виразною тромбоцитопенією неможливо було проводити гемодіаліз. Дитина постійно знаходилась під наглядом реаніматолога, хірурга, пульмонолога, ендокринолога, гематолога, офтальмолога, невролога, гастроентеролога, отоларинголога.

Незважаючи на проведення всіх лікувальних заходів, стан дитини погіршувався за рахунок поліорганної недостатності, що призвело до смерті пацієнта.

Заключний клінічний діагноз: «Муковіцидоз, легенево-кишкова форма, тяжкий перебіг. Двобічні розповсюджені змішані бронхоектази. Вторинний хронічний обструктивний бронхіт, період загострення. Хронічна колонізація респіраторної системи синьогнійною інфекцією. Хронічне легеневе серце. Вторинна легенева гіпертензія II ст. Хронічна серцево-легенева недостатність 2Б ст. Хронічна панкреатична недостатність, тяжка форма. Цукровий діабет I типу, тяжка форма. Декомпенсований макронодулярний цироз печінки. Синдром портальної гіпертензії, кровотеча з варикозно

розширених вен стравоходу та шлунка. Гіперспленізм. Хронічний розповсюджений гастродуоденіт. Рубцева деформація цибулини дванадцятипалої кишки. Асцит. Сечокам'яна хвороба. Дефіцитна анемія. Метаболічна енцефалопатія. Синдром поліорганної недостатності».

Даний клінічний випадок ілюструє перебіг МВ, обумовленого важкою мутацією CFTR delF508, якій притаманний ранній розвиток ЦД (з 8 років), цирозу печінки з прогресуючою печінковою недостатністю (з 9 років), гіперспленізм. Із 43 пацієнтів з МВ, що перебувають під наглядом в ОДКЛ №1, діабет мають тільки дві дитини (виявлений у 8 та 14 років), цироз печінки діагностовано у трьох хворих. Стосовно терапії неодноразово обговорювалося питання щодо видалення селезінки, але важкість перебігу основного захворювання не дозволяла проведення операції.

Новий протокол надання медичної допомоги хворим на МВ, затверджений наказом МОЗ України № 723 від 15.07.2016 р., вказує на всі необхідні дії для успішного ведення подібних хворих — профілактичні курси антибактеріальної терапії, кратність моніторингу обстежень, трансплантація легень та печінки тощо. Усі ці заходи відповідають міжнародним стандартам та, як показує світовий досвід, чинять позитивний вплив на перебіг захворювання, що проявляється у підвищенні якості та збільшенні тривалості життя хворих на МВ.

Тривалість життя хворих на МВ в Україні зростає, у кожному регіоні збільшується кількість подібних пацієнтів, тому для покращення надання медичної допомоги цим дітям велике значення має не тільки впровадження протоколів, але й аналіз клінічних випадків пацієнтів з МВ.

Висновки

Описано особливості клінічного перебігу МВ у хворого з мутацією delF508 — важкі кардіореспіраторні порушення з патологією підшлункової залози та печінки, цукровим діабетом, розвитком гепаторенальної недостатності, метаболічної енцефалопатії, що обумовили несприятливий прогноз хвороби.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛИТЕРАТУРА

- Капранов Н.И. Муковисцидоз / Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская. — Москва: Медпрактика, 2014. — 672 с.
- Мановицкая Н.В. Динамика клинического статуса взрослых пациентов с муковисцидозом в республике Беларусь / Н.В. Мановицкая, Г.Л. Бородина, Т.А. Войтко // Проблемы здоровья и экологии. — 2013. — №2(36). — С. 29—35.
- Муковисцидоз и сахарный диабет / С.А. Красовский, В.А. Самойленко, Г.Ю. Бабаджанова, Б.А. Нагорный // Пульмонология и аллергология. — 2013. — №2. — С. 32—36.
- Поражение поджелудочной железы при муковисцидозе / Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов, З.А. Кусова, З.А. Шелепнева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — №8. — С. 98—103.
- Роговик Н.В. Метаболізм вітаміну Е при муковісцидозі / Н.В. Роговик // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2013. — №76(3). — С.25—30.
- Accuracy of modelling future trends in cystic fibrosis demography using the French Cystic Fibrosis Registry / P.-R. Burgel, G. Bellis. *Journal of Cystic Fibrosis*. — 2015. — Vol. 14. — P. 33.
- Ali B.R. Is cystic fibrosis-related diabetes an apoptotic consequence of ER stress in pancreatic cells? / B.R. Ali // *Med. Hypotheses*. — 2009. — Vol.72. — P. 55.
- Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease / Debray D., Kelly D., Houwen R. [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. — 2011. — Vol.10(2). — P. 29—36.
- Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis / Flass T., Narkewicz M. R. // *Journal of Cystic Fibrosis*. — 2012. — Vol.12(2). — P. 116—124.
- Continuous glucose monitoring is a useful tool for diagnosis of cystic fibrosis related diabetes / Ebdon A.M., Nolan S., Dick K. [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. — 2014. — Vol.13(13). — P. 120.
- Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines / Patrick A. Flume, Peter J. Mogayzel, Karen A. Robinson [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. — 2009. — Vol. 180. — P. 802—808.
- Minicucci L. New diagnostic and therapeutic approaches in cystic fibrosis related diabetes (CFRD) / L. Minicucci // *Journal of Cystic Fibrosis*. — 2012. Vol.7(6). — P. 67—73.
- Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test / Schmid K., Fink K., Holl R.W. [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. — 2013. — Vol.13(1). — P. 80—85.
- Using HbA1c and random blood glucose to screen for cystic fibrosis related diabetes (CFRD) / Burgess J.C., Bridges N., Gyi K., Simmonds N. // *Journal of Cystic Fibrosis*. — 2012. — Vol.11(116). — P. 56.

Сведения об авторах:

Дробова Надежда Николаевна — аспирант каф. пропедевтики педиатрии №2 ХНМУ. Адрес: г. Харьков, пр. Науки, 4; тел. (057) 725-10-38.

Яновская Катерина Александровна — к.мед.н., ассистент каф. пропедевтики педиатрии №2 ХНМУ. Адрес: г. Харьков, пр. Науки, 4; тел. (057) 725-10-38.

Пасичник Елена Валериевна — зав. пульмонологическим отделением КУОЗ «ОДКБ №1». Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-А; тел. (057) 725-10-80.

Клименко Виктория Анатольевна — д.мед.н., доц., зав. каф. пропедевтики педиатрии №2 ХНМУ. Адрес: г. Харьков, пр. Науки, 4; тел. (057) 725-10-38.

Пионтковская Оксана Владимировна — д.мед.н., проф., гл. врач КУОЗ «ОДКБ №1». Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-А; тел. (057) 725-10-80.

Бевз Сергей Иванович — зав. отделением анестезиологии и интенсивной терапии КУОЗ «ОДКБ №1». Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-А; тел. (057) 725-10-80.

Синдеева Наталья Тарасовна — врач-анестезиолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии КУОЗ «ОДКБ №1». Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-А; тел. (057) 725-10-80.

Статья поступила в редакцию 17.03.2017 г.

УДК 616.13-002-053.2-08

**О.М. Муквіч, А.М. Мацкевич,
О.А. Бельська, Т.А. Людвік, Л.Б. Петренко**

Хвороба Кавасаки: особливості клінічної симптоматики та лікування

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):137-141; doi 10.15574/SP.2017.85.137

Проаналізовано дані літератури щодо верифікації діагнозу та лікування системного васкуліту — хвороби Кавасаки (ХК) у дітей раннього віку. Наведено особливості клінічної симптоматики, діагностичного пошуку, лікування та катамнестичного спостереження дитини трьох років з відсутністю повного набору «класичних» критеріїв ХК.

Ключові слова: синдром Кавасаки, діти, васкуліт, коронарит.

Kawasaki disease: clinical symptoms and treatment

E.N. Mukvich, A.N. Matskevych, O.A. Belskaya, T.A. Ludvik, L.B. Petrenko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

In this article the literature data on diagnosis verification and treatment of systemic vasculitis — Kawasaki disease (KD) in infants are analyzed. Features of clinical symptoms, diagnostics, treatment and follow-up of the 3-year child with the lack of a complete set of «classical» criteria of KD are given.

Key words: Kawasaki disease, children, vasculitis, coronaritis.

Болезнь Кавасаки: особенности клинической симптоматики и лечения

E.N. Mukvich, A.N. Matskevych, O.A. Belskaya, T.A. Ludvik, L.B. Petrenko

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

В статье проанализированы данные литературы относительно верификации диагноза и лечения системного васкулита — болезни Кавасаки (БК) у детей раннего возраста. Представлены особенности клинической симптоматики, диагностического поиска, лечения и катамнестического наблюдения ребенка трех лет с отсутствием полного набора «классических» критериев БК.

Ключевые слова: синдром Кавасаки, дети, васкулит, коронарит.

Хвороба Кавасаки («системний васкуліт Кавасаки», «синдром Кавасаки», «слизово-шкірнолімфонодулярний синдром»), код за МКХ-10 — М30.3, — системне захворювання з гострим перебігом, яке характеризується переважним ураженням середніх та малих артерій з розвитком деструктивно-проліферативного васкуліту з можливим ураженням коронарних та інших вісцеральних артерій з розвитком аневризм, що є провідною причиною набутих вад серця [1,2]. Хвороба Кавасаки все частіше визнається проблемою в усьому світі і займає одне з перших місць за частотою васкулітів у дітей, входить у п'ятірку найбільш частих причин лихоманок неясного генезу у дітей різних рас. За даними статистики, 138 випадків ХК припадає на 100 000 дітей до п'яти років у Японії, 17 на 100 000 — у США, 8 на 100 000 — у Великобританії, 17,6 на 100 000 — у Італії, переважно у хлопчиків (1,5:1).

Захворювання вперше описане в Японії педіатром Т. Кавасаки, який у січні 1961 р. спостерігав хлопчика чотирьох років із тривалою лихоманкою нез'ясованої етіології.

На сьогодні реальна частота ХК в Україні невідома через недооціненість проблеми та недостатню діагностику хвороби. Незважаючи на те, що ХК діагностується все частіше, проте

нерідко в пізні терміни, внаслідок чого лікування призначається несвоєчасно і не завжди адекватно.

Близько 90–95% хворих становлять діти віком до 10 років, у тому числі 85–90% — пацієнти молодше 5 років. Найчастіше хворіють немовлята 9–11 місяців. Пік захворюваності припадає на зимово-весняний період.

Етіологія синдрому Кавасаки залишається остаточно не з'ясованою. Наявність сезонних випадків та епідемічних спалахів не виключає інфекційний генез ХК. Припускається, що мікроорганізми бактеріального походження (стафілококи, стрептококи) слугують тригерами васкуліту із тропністю до ендотелію коронарних судин. Центральну роль у розвитку ХК відіграють імунні механізми. У хворих із синдромом Кавасаки спостерігають підвищену активність імунної системи, а в гостру фазу захворювання виявляють високі концентрації прозапальних цитокінів та хемокинів, зокрема фактора некрозу пухлин α , інтерлейкінів 1, 6, 8. Специфічних вірусів або бактеріальних збудників, що викликають дане захворювання, та передачі ХК від дитини до дитини не визначено. Не доведена і роль генетичних факторів [3].

Хвороба Кавасаки не має специфічного діагностичного тесту або патогномонічних клініч-

них ознак. Для допомоги практичним лікарям створено клінічні критерії, які включають підвищення температури протягом п'яти днів і більше і, принаймні, чотири з наступних симптомів [4]:

- 1) негнійний кон'юнктивіт або склерит;
- 2) ураження слизових ротової порожнини — «малиновий язик», хейліт, гіперемія, сухість та тріщини губ;
- 3) набряк рук та стоп і/або їх лущення в період одужання;
- 4) поліморфний висип;
- 5) гострий шийний лімфаденіт більше 1,5 см у діаметрі.

Характерною клінічною ознакою у грудних дітей може бути почервоніння та ущільнення місця ін'єкції БЦЖ, але ця ознака не була внесена до списку обов'язкових, тому що в США немає масової вакцинації БЦЖ.

Описані вище клінічні прояви ХК дозволяють поставити діагноз у типових випадках вже на 3–8-й день хвороби. Пізня діагностика у частини дітей пов'язана з тим, що лихоманка і симптоми ХК поєднуються з іншими проявами. Так, у серії спостережень ХК блювота була відзначена у 44% хворих, діарея — у 26%, болі в животі — у 18%, кашель — у 28%, риніт — у 19%, артралгії — у 15%. Один або більше шлунково-кишкових синдромів зареєстровано майже у 61% хворих, а респіраторних симптомів — у 35%, у 0,16% — міокардит, у 0,09% — тахіаритмія [4].

У більшості дітей спостерігається підгостра фаза (11–30 днів), коли може зберігатися збудливість, лихоманка, хоча інші клінічні симптоми поступово зникають, а висип і гіперемія шкіри змінюються лущенням. Протягом наступного місяця дитина одужує при нормалізації більшості клінічних параметрів, за винятком запальних змін судин, які можуть стати причиною формування аневризм у подальшому.

Одна з проблем надійності діагнозу полягає в тому, що прояви ХК можуть виникати послідовно, тому ранні прояви, наприклад висипка, батьками та лікарем реєструються не завжди, а ознака, яка є найбільш характерною та часто діагностується — лущення шкіри, з'являється лише в підгострій стадії, коли вже можуть мати місце ускладнення з боку серця. Зміни судин у хворих (не обов'язково тільки коронарних) у гострому періоді мають характер периваскуліту або васкуліту капілярів, артеріол і венул, а також запалення інтими середніх і великих артерій. У підгострому періоді вже можна спо-

стерігати розширення артерій, аневризми, тромби, стеноз артерій середнього розміру, панваскуліт і набряк судинної стінки. Надалі запальні явища в судинах зменшуються, невеликі розширення піддаються зворотному розвитку, але частина аневризм залишається, що є загрозовим фактором виникнення тромбозу й інфаркту міокарда.

При ехокардіографічному дослідженні (ЕхоКГ) візуалізуються: рідина в порожнині перикарда, аневризми, дилатація коронарних судин, потовщення стінок коронарних артерій, нерівні контури, тромбоз коронарних артерій. При тромбозі коронарних артерій відзначається порушення глобальної та локальної систолічної функції шлуночків серця внаслідок ішемії міокарда, зниження насосної функції серця та інших параметрів гемодинаміки, що призводять до розвитку недостатності кровообігу.

Зміни на електрокардіограмі (ЕКГ) у гострій фазі зводяться до збільшення інтервалу PR, зниження вольтажу комплексу QRS, сплюснення зубця T, змін сегмента ST. Ішемічні зміни виникають пізніше, у підгострій фазі, в результаті тромбозу аневризм коронарних артерій. Ускладнення ХК, крім типових уражень коронарних артерій і їх тромбозу з інфарктом міокарда та порушень ритму серця, можуть розвиватись з різною частотою, серед них: водянка жовчного міхура, гепатит, панкреатит, міозит, перикардит і міокардит, нейросенсорна глухота.

Складною та дискусійною проблемою залишається діагностика та своєчасне лікування атипичного, неповного синдрому Кавасакі. Статистичні дані по частоті неповної ХК відсутні [4]. Діагностика неповної ХК займає більше часу, що зумовлює несвоєчасність адекватного лікування і може призвести до більш важких і частих ускладнень з боку серцевосудинної системи (ССС). Неповний синдром Кавасакі характеризується тим, що у дитини з лихоманкою більше п'яти днів діагностується менше чотирьох «класичних» критеріїв хвороби.

Професор Г. Гедике та група німецьких вчених з Берлінського університету запропонували алгоритм ведення дітей з неповним синдромом Кавасакі [6]. Зокрема за наявності у дитини лихоманки більше п'яти днів і не менше двох основних клінічних критеріїв ХК та інших клінічних симптомів, які не суперечать ХК, проводять лабораторні дослідження (ШОЕ, СРБ). Якщо характерні лабораторні зміни не знайдені, дитині проводять повторні дослідження, тільки за умови збереження лихоманки.

Ексудативний кон'юнктивіт або фарингіт, бульозну і везикулярну висипку, генералізовану лімфаденопатію слід вважати симптомами, які суперечать ХК, та за їх наявності подумати про альтернативний діагноз.

Якщо клінічні прояви не суперечать ХК і підвищений рівень СРБ ≤ 3 мг/л, підвищене ШОЕ ≤ 40 мм/год, аналізують інші лабораторні дані (рівень сироваткового альбуміну, трансаміназ, загальний аналіз крові, сечі) та додаткові лабораторні критерії: лейкоцитоз $\leq 15 \times 10^9$ /л, в сечі — лейкоцитів > 10 в полі зору. При виявленні характерних для ХК лабораторних змін призначають ЕхоКГ, а лікування починають до отримання результатів ЕхоКГ. Якщо зазначені лабораторні показники не змінені, лікування призначають тільки при виявленні характерних змін при ЕхоКГ.

Зважаючи на те, що у дітей раннього віку часто зустрічається неповний набір клінічних симптомів і у них найбільш високий ризик ускладнень з боку ССС, пацієнтам перших шести місяців життя з лихоманкою, що триває понад 5–7 днів, показано лабораторне обстеження, а за наявності ознак системного запалення необхідно виконати ЕхоКГ навіть за відсутності інших клінічних ознак ХК.

Ураховуючи широкий спектр клінічної симптоматики ХК, диференційна діагностика досить складна: вірусні, стрептококові та стафілококові інфекції, скарлатина, рикетсіоз, лептоспіроз, аутоімунні захворювання, непластичні процеси тощо. Однак, незважаючи на цей широкий спектр діагностичного пошуку, треба пам'ятати про існування ХК. Вчасно встановлений діагноз та адекватна терапія є запорукою оптимального результату та попередження ураження коронарних судин у цього контингенту дітей.

Препаратом вибору на початку лікування є внутрішньовенне введення людського імуноглобуліну (ВВЛІГ) 2 г/кг у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою по 30–50 мг/кг/добу на 4 дні, з наступним зниженням дози по 2–5 мг/кг/добу, що дозволяє знизити ймовірність виникнення аневризми коронарної артерії з 20,0% до 4,0% за умови початку терапії у перші 10 днів хвороби. Ефект ВВЛІГ проявляється у зниженні температури протягом 48–72 год. і зменшенні ризику виникнення аномалій коронарних артерій. За відсутності відповіді на терапію ВВЛІГ можливе призначення глюкокортикоїдів (ГК). Деякі публікації описують ефективність такого методу, проте

доцільність призначення ГК не доведена та потребує, на наш погляд, персоніфікованого підходу. Збереження лихоманки може свідчити про резистентний до ВВЛІГ синдром Кавасакі, що потребує повторного призначення ВВЛІГ разом із ГК, деякі автори рекомендують використання інфліксимабу — високоафінних нейтралізуючих мишачих моноклональних антитіл до фактору некрозу пухлин альфа (ФНП- α) [5].

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Наводимо *клінічний випадок ХК у хлопчика М.*, 3 років, який спостерігався у відділенні хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «Інститут ПАГ НАМН України». Дитина переведена з міської дитячої клініки на 14-у добу захворювання для уточнення діагнозу та визначення тактики терапії з діагнозом «Лихоманка неясного генезу». Скарги при госпіталізації на підвищення температури тіла до фебрильних цифр, блювоту, зниження апетиту, млявість, сонливість, негативізм, збудливість. Дитина від 1-ї вагітності, 1-х фізіологічних пологів з масою при народженні 3500,0. Грудне вигодовування до року, дитячими інфекціями не хворів, харчову та медикаментозну алергію батьки заперечують. З 2-х років відвідує дитячий садок, часто хворіє на ГРІ, бронхіти, отити.

На початку хвороби у дитини відмічено почервоніння очей («очі, як у кроля») без виділень, діагностовано негнійний кон'юнктивіт, світлобоязнь, через чотири доби підвищилась температура до $38,5^{\circ}\text{C}$, з'явилися періодична блювота, болі в животі, затримка випорожнення, з приводу чого дитину госпіталізовано. ЛОР-лікарем діагностовано катаральний отит, проводилась антибактеріальна, інфузійна дезінтоксикаційна терапія. На фоні проведеної терапії стан дитини не поліпшився: утримувалась лихоманка до $38,3$ – $37,8^{\circ}\text{C}$, періодична блювота, млявість, сонливість, при лабораторному обстеженні: лейкоцитоз $32,1 \times 10^9$ /л; ШОЕ 30 мм/год, СРБ 9,12 мг/л.

На момент госпіталізації стан дитини середньої важкості. Температура тіла $38,2^{\circ}\text{C}$. Хлопчик астеничної тілобудови, зниженого харчування, інтоксикований. Збуджений, плаксивий, негативно та агресивно реагує на огляд. Шкіра та видимі слизові чисті, бліді, на долонях пальмарна еритема. Язик обкладений

білим нальотом. Зів гіперемований, гіпертрофія та рихлість мигдаликів II ст., хейліт, губи гіперемовані, сухі, потріскані. Над легенями дихання з жорстким відтінком. Перкуторно межі серця в рамках фізіологічних стандартів. Тони серця звучні, аритмічні, тахікардія, ЧСС 100–110 уд/хв, м'який систолічний шум. Живіт м'який, болісний в епігастрії при глибокій пальпації, затримка випорожнень до трьох днів. На висоті лихоманки періодична блювота.

У клініці було визначено спектр діагностичних обстежень для проведення диференційної діагностики із сепсисом, дебютом системних хвороб сполучної тканини, онкогематологічними та лімфопроліферативними процесами. Проведені наступні обстеження:

- загальний аналіз крові: Нв 96 г/л, лейкоцитоз $26,6 \times 10^9$ /л, тромбоцити $469-637 \times 10^9$ /л, ШОЕ 23–40 мм/год; СРБ 9,12 мг/л ($N < 5$); ANA 2,2 S/CO ($> 1,1$ позитивний); прокальцитонін $< 0,05$ ($N < 0,1$); посів крові – росту немає; ПЦР EBV, CMV – негативний; ВІЛ – негативний; DNA *Myc. tuberculosis* – негативний;
- ЕКГ: синусова тахікардія, ЧСС 110 уд/хв, нормальне положення електричної вісі серця, помірні обмінні зміни в міокарді.
- ЕхоКГ: порожнини серця не збільшені, структура і функція клапанів не порушена, скоротливість міокарда добра.
- УЗД органів черевної порожнини: ознаки реактивних змін паренхіми печінки, підшлункової залози, помірної гепатоспленомегалії, збільшення мезентеріальних лімфатичних вузлів.
- стерильна пункція, МРТ головного мозку, КТ органів грудної, черевної порожнин та малого тазу – патологічних змін не виявлено.

Враховуючи наявність у дитини фебрильної лихоманки протягом двох тижнів без відповіді на антибактеріальну терапію (фортум, ванкоміцин, меронем) та НПЗП (нурофен), ураження слизових (хейліт, склерит), фарингит, лімфаденопатії (шийних, мезентеріальних, за-

черевних лімфатичних вузлів), лабораторних змін (підвищення ШОЕ до 40 мм/год, лейкоцитоз $32,1-20,5 \times 10^9$ /л; тромбоцитоз $469-637 \times 10^9$ /л; зниження гемоглобіну 96 г/л; підвищення СРБ до 10,7, ЦІК 0,035 г/л), встановлено діагноз: «Хвороба Кавасакі» та призначено ВВЛІГ 1 г/кг внутрішньовенно краплинно протягом 12 годин, після введення якого вже через 12 годин відмічено позитивну динаміку: хлопчик адекватно реагував на огляд, температура тіла знизилась до нормальних цифр, у динаміці нормалізувались лабораторні показники. Призначено коротким курсом ГК терапію в дозі 1 мг/кг у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою за стандартною схемою. Великопластинчатє лущення долонь з'явилося у дитини тільки на третьому тижні від початку захворювання, що підтверджувало діагноз, але вже не мало вирішального значення для визначення терапевтичної тактики. Надалі дитина продовжувала спостерігатись педіатром та дитячим кардіологом з проведенням ЕхоКГ, при черговому проведенні якого через шість місяців від початку хвороби виявлено потовщення стінок коронарних судин.

Висновки

Таким чином, особливістю представленого випадку синдрому Кавасакі є наявність у дитини з тривалою лихоманкою без відповіді на антибактеріальну терапію чотирьох основних (склерит, хейліт, лущення подушечок пальців рук та стоп, шийний лімфаденіт) та малих критеріїв ХК (абдомінальний больовий синдром, затримка випорожнення, отит у дитини з лейкоцитозом, тромбоцитозом, високим рівнем ШОЕ, СРБ) за відсутності набряку кистей рук та стоп і поліморфного висипу на шкірі. Досить специфічною була позитивна відповідь на введення ВВЛІГ протягом 12 годин (нормалізація клінічної картини та зниження показників лабораторної активності), що може слугувати додатковим критерієм у складних для діагностики випадках.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берман Р.Э., Клигман Р.М., Дженсон Х.Б. Педиатрия по Нельсону: в 5 т. — 17-е изд., доп. и перераб., пер. с англ. — Москва: МИА, 2009.
2. Гедике Г. Болезнь Kawasaki — новые данные. / Г. Гедике, П.Д. Хотамма, Б. Хайннинг // Вопросы современной педиатрии. — 2010. — Т.9, №1. — С.104—114.
3. Chiew-Yee Y. An atypical presentation of Kawasaki disease: a 10-year-old boy with acute exudative tonsillitis and bilateral cervical lymphadenitis [Electronic resource] / Y. Chiew-Yee, L. Lung-Huang, W. Nan-Koong // Clinics (Sao Paulo). — 2012. — Vol.67(6). — P.689-92. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3370327/>
4. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version // JCS Joint Working Group Circ. J. — 2014. — Vol.78 (10). — P.2521—62.
5. Jeong J.Y. Diagnosis of incomplete Kawasaki disease / J.Y. Jeong // Korean J. Pediatr. — 2012. — P.83—86.
6. Kawasaki Disease: A Case Report in Extreme of Pediatrics / A. Kara, T. Hasan [et al.] // Infectious Diseases in Clinical Practice. — 2006. — Vol.14 (5). — P.333—334.
7. Uehara R. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States / R. Uehara, E.D. Belay // J. Epidemiol. — 2012. — Vol.22(2). — P.79—85.

Сведения об авторах:

Муквич Елена Николаевна — д.мед.н., гл.н.сопр. отделения болезней соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (+38044) 483-61-75.

Мацкевич А. Н. — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Бельская Елена Альбертовна — ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Людвик Татьяна Анатольевна — к.мед.н., ст.н.с. отделения медицинских проблем здорового ребенка и преемственных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-61-75.

Петренко Л.Б. — ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 15.03.2017 г.

НОВОСТИ

Педиатры впервые высказались о тату и пирсинге

В своем первом клиническом отчете о татуировках, пирсинге и шрамировании Американская академия педиатрии (ААР) предлагает рекомендации врачам и родителям о разговоре с подростками по поводу их все более распространенном стремлении к боди-арту.

Около половины людей в возрасте от 18 до 30 лет уже имеют на своем теле пирсинг, татуировку или искусственный шрам, сказала Кора Брейнер (Cora Breuner), доктор медицины, педиатр Детской больницы Сиэтла, председатель комитета ААР по подростковой медицине, который и подготовил отчет.

Врачи и родители при общении должны подчеркнуть, что татуировки довольно постоянны, и удаление их может быть болезненным и дорогостоящим, говорится в докладе. Лазерное удаление, которое обычно не покрывается медстраховками, может стоить до 600 долларов за татуировку в 4 кв.см, сказала д-р Брейнер.

Осложнения встречаются редко, но молодые люди, намеренные сделать татуировку или пирсинг, должны быть в курсе необходимости прививок, особенно против столбняка и гепатита В, говорится в докладе. Также подростки, по медицинским причинам принимающие иммунодепрессанты, должны знать, что эти препараты могут влиять на процесс заживления после татуировки или пирсинга.

Однако и врачи, и родители должны разъяснять несовершеннолетним возможные негативные последствия. Чаще всего встречаются гнойные осложнения в местах прокола или участке, обработанном плохо обеззараженной иглой. Актуальной остается тема передачи гемотрансмиссивных инфекций, включая гепатиты В и С, а также ВИЧ.

Реже педиатрам приходится сталкиваться с аллергическими реакциями на конкретные виды красок или изделий для пирсинга, а также образование келоидных рубцов на месте вмешательств, в том числе после попыток удаления неудачных или потерявших актуальность татуировок.

Совместно с подростками необходимо составлять перечни плюсов и минусов от возможной модификации тела, чтобы принимаемое решение было взвешенным и информированным. Также необходимо разъяснять, что специалисты по пирсингу и тату должны иметь соответствующие лицензии и на свою деятельность, и на свое оборудование, и на краски, и на прочие используемые в работе материалы.

Юношам и девушкам, решившим сделать татуировку, имеет смысл предложить сначала нанести на кожу временный аналог, выполненный хной. Также необходимо в обязательном порядке объяснить, что некоторые виды красок и украшения для пирсинга не совместимы с магнитно-резонансной томографией, так как могут содержать ферромагнетики.

В документе отдельно подчеркивается необходимость разъяснения и социальных последствий татуировок и пирсинга, особенно в вопросах трудоустройства, для некоторых специальностей такие модификации тела считаются неприемлемыми. Некоторые сюжеты татуировок могут стать источником проблем в случае контакта с криминальными сообществами.

ААР надеется, что изданные рекомендации смогут помочь и врачам, и родителям, и подросткам, и представителям индустрии украшения тела.

Источник: <http://www.03sotka74.ru/news.php?readmore=93>

УДК 616.611-002-036.12:616.61-002

Р.О. Бегляров

Состояние системы глутатиона у детей с нефротической формой хронического гломерулонефрита

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджанская Республика

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):142-146; doi 10.15574/SP.2017.85.142

Цель — изучение уровня глутатиона, активности глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) в крови детей с нефротической формой хронического гломерулонефрита (ХГН).

Пациенты и методы. Обследовано 104 ребенка с нефротической формой гломерулонефрита. Средний возраст детей составил $10,18 \pm 4,03$ года. У 46,2% детей определялась стадия ремиссии, у 32,7% — I степень, у 14,4% — II степень, у 6,7% — III степень активности нефротического синдрома. Контрольная группа — 30 детей без ХГН. Применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Определяли уровень восстановленного глутатиона (GSH), активность ГПО и ГР в плазме крови и эритроцитах.

Результаты. Активность ГР и ГПО в эритроцитах в среднем была снижена на 48,1% ($p < 0,05$) и на 32,1% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с контрольными значениями. Уровень GSH на 26,5% ($p < 0,05$) в плазме и на 43,9% ($p < 0,05$) в эритроцитах был ниже уровня соответствующего показателя в контроле. Минимальный уровень параметров глутатионовой системы отмечался при обострении ХГН.

Выводы. У детей с нефротической формой ХГН отмечается изменение показателей системы глутатиона, которое выражается в снижении уровня GSH, ГПО и ГР в плазме и эритроцитах. Наименьшие изменения в состоянии системы глутатиона встречаются у детей в стадии ремиссии заболевания, что, по-видимому, связано с некоторой адаптацией к заболеванию. По мере роста активности патологического процесса состояние адаптации нарушается.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, дети, восстановленный глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза.

The glutathione system status in children with nephrotic form of chronic glomerulonephritis

R.A. Begliarov

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan Republic

Objective. To study the blood levels of glutathione, the glutathione peroxidase (GPO) and glutathione reductase (GH) activity in children with a nephrotic form of chronic glomerulonephritis (CGN).

Material and methods. In total 104 children with a nephrotic form of glomerulonephritis were examined. The average age of children was 10.18 ± 4.03 years. The stage of remission was defined in 46.2% of children, I grade of activity of the nephrotic syndrome in 32.7%, II grade in 14.4%, III grade in 6.7%. The control group comprised 30 children without CGN. Clinical, laboratory and instrumental methods of investigation were used. The level of reduced glutathione (GSH), the activity of GPO and GH in plasma and in red blood cells (RBC) were determined.

Results. The activity of GH and GPO in RBC was reduced on average by 48.1% ($p < 0.05$) and 32.1% ($p < 0.05$), respectively, compared with the control values. The GSH level was lower than the same level in the control group by 26.5% ($p < 0.05$) in plasma and 43.9% ($p < 0.05$) in RBC. The minimum level of the glutathione system parameters was observed in the case of CGN exacerbation.

Conclusions. In children with nephrotic form of CGN, the changes of glutathione system indicators are observed, which is manifested in a decreased levels of GSH, GPO, and GH in plasma and RBC. The slightest changes of the glutathione system status are observed in children with remission of the disease, which is probably due to some adaptation to the disease. As the activity of the pathological process increases, the processes of dysadaptation develop.

Key words: chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, children, reduced glutathione, glutathione peroxidase, glutathione reductase.

Стан системи глутатіону у дітей з нефротичною формою хронічного гломерулонефриту

Р.О. Бегляров

Азербайджанський медичний університет, м. Баку, Азербайджанська Республіка

Мета — вивчення рівня глутатіону, активності глутатіонпероксидази (ГПО) і глутатіонредуктази (ГР) у крові дітей з нефротичною формою хронічного гломерулонефриту (ХГН).

Пацієнти і методи. Обстежено 104 дитини з нефротичною формою гломерулонефриту. Середній вік дітей склав $10,18 \pm 4,03$ року. У 46,2% дітей визначалася стадія ремісії, у 32,7% — I ступінь, у 14,4% — II ступінь, у 6,7% — III ступінь активності нефротичного синдрому. Контрольна група — 30 дітей без ХГН. Застосовувалися клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Визначали рівень відновленого глутатіону (GSH), активність ГПО та ГР у плазмі крові та еритроцитах.

Результати. Активність ГР та ГПО в еритроцитах у середньому була знижена на 48,1% ($p < 0,05$) і на 32,1% ($p < 0,05$) відповідно порівняно з контрольними значеннями. Рівень GSH на 26,5% ($p < 0,05$) в плазмі та на 43,9% ($p < 0,05$) в еритроцитах був нижчим за рівень відповідного показника у контролі. Мінімальний рівень параметрів глутатінової системи спостерігався при загостренні ХГН.

Висновки. У дітей з нефротичною формою ХГН спостерігаються зміни показників системи глутатіону, що проявляється зниженням рівня GSH, ГПО і ГР у плазмі й еритроцитах. Найменші зміни у стані системи глутатіону спостерігаються у дітей у стадії ремісії захворювання, що, імовірно, пов'язано з деякою адаптацією до захворювання. По мірі збільшення активності патологічного процесу стан адаптації порушується.

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, діти, відновлений глутатіон, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза.

Введение

Гломерулонефрит — одно из тяжелых заболеваний у детей, основу которого, как известно, составляет иммунный воспалительный процесс почек инфекционно-аллергической природы с поражением, в основном, клубочков нефрона. Проблема хронического гломерулонефрита (ХГН) является актуальной в педиатрии, и объясняется это, прежде всего, тяжестью течения заболевания и развитием почечной недостаточности. При ХГН в патологическом процессе задействованы многие органы и системы, нарушения имеют место почти во всех видах метаболизма [4,6,9].

Точных данных о распространенности и частоте гломерулонефрита в литературе нет. Эти показатели варьируют в широком диапазоне и во многом зависят от возраста и пола, климатогеографических особенностей, условий жизни, сенсбилизации организма, от эпидемии острой респираторной инфекции, детских инфекций и других факторов [4,6,9].

Одним из патогенетических звеньев возникновения болезней почек, в том числе ХГН, является повышение интенсивности свободнорадикальных процессов и развитие окислительного стресса. Чрезмерная активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение уровня антиоксидантов в крови приводит к деструкции клеточных мембран. У детей, из-за еще не сформировавшихся механизмов антиоксидантной защиты, неконтролируемое ПОЛ представляет особую опасность [4,8].

Как известно, одним из природных антиоксидантов является восстановленный глутатион, который считается ведущей молекулой окислительно-восстановительных реакций, поддерживающей общий обмен веществ клетки и регулирующей сигнальные пути [7]. В настоящее время изучается роль глутатиона при патологии печени, респираторных заболеваниях, в токсикологии и т.д. [2]. Сведения о механизмах действия системы глутатиона при ХГН получены в основном благодаря экспериментальным исследованиям.

Цель настоящего исследования состояла в изучении уровня восстановленного глутатиона, активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в крови у детей с нефротической формой ХГН.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 104 ребенка с нефротической формой ХГН, составивших

основную группу, из них мальчиков — 67 (64,4%), девочек — 37 (35,6%). Возраст детей варьировал от 5 до 16 лет (средний возраст — $10,18 \pm 4,03$ года). По возрастным группам больные распределились следующим образом: 5–6 лет — 38 (36,5%), 7–11 лет — 42 (40,4%), 12–15 лет — 24 (23,1%) ребенка.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей того же возраста (средний возраст — $10,7 \pm 5,11$ года).

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

В работе использовалась классификация гломерулонефрита Г.Н. Сперанского и соавт. (1966) с дополнениями М.С. Игнатовой и Ю.Е. Вельтищева (1989). Степень активности нефротического синдрома оценивалась по модифицированной классификации активности (J.H.H. Ehrich, A. Drukker, 2000).

У 48 (46,2%) детей определялась стадия ремиссии. У 34 (32,7%) детей отмечалась I степень активности ХГН. У 15 (14,4%) детей отмечалась II степень активности ХГН. Активность III степени ХГН с выраженной протеинурией, гипоальбуминемией, отеками отмечалась у 7 (6,7%) пациентов.

У всех обследованных детей уточнялись генеалогический анамнез, наследственная отягощенность по заболеваниям почек и сердечно-сосудистой патологии, особенности течения беременности и родов у матери, анамнез настоящего заболевания. Учитывались сроки начала заболевания, начальные симптомы почечной патологии и данные о перенесенных заболеваниях.

Применялись клинические, лабораторные и инструментальные (УЗИ) методы исследования. Состояние системы глутатиона оценивали по уровню восстановленного глутатиона (GSH), активности глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР). Уровень GSH определяли по изменению оптической плотности по методике G.L. Ellman [12], активность ГПО — по методу А.Р. Гавриловой [3], ГР — по В.С. Асатиани [1]. Материалом для исследования служили плазма крови и эритроциты.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием стандартных пакетов программы Statistica version 6,0 (США).

Таблица 1

Показатели системы глутатиона у детей с нефротической формой ХГН

Показатель		Группа	
		Основная (n=104)	Контрольная (n=30)
GSH, нмоль/мл мкмоль/мл	плазма	16,4±2,07	18,1±1,84
	эритроциты	0,93±0,27*	1,55±0,10
ГПО, нмоль/мин на 1 мг белка	эритроциты	4,15±0,82*	7,48±0,47
ГР, нмоль/мин на 1 мг белка	эритроциты	1,08±0,10*	2,12±0,14

Примечание: * – различия между группами статистически достоверны (p<0,05).

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно анамнестическим данным, у 29 (27,9%) детей имелась наследственная отягощенность по заболеваниям почек. У 15 (14,4%) детей родители страдали артериальной гипертензией. У 44 (42,3%) детей матери в период беременности перенесли ОРВИ, у 11 (10,5%) матерей беременность осложнилась преэклампсией, у 10 (9,6%) – анемией. Родились недоношенными 7 (6,7%) детей, с асфиксией – 5 (4,8%). Выявлено, что до диагностирования ХГН у большинства детей (78,8%) наблюдались изменения в общем анализе мочи в виде микропротеинурии – у 11,5%, микрогематурии – у 16,3%, оксалурии – у 28,8%, уратурии – у 22,1% пациентов. У 5 (4,8%) обследованных ранее была выявлена пиелоктазия, у 3 (2,9%) – везикоренальный рефлюкс. Хронические инфекционные очаги имелись у 70 (67,3%) детей, из которых у 33 (31,7%) был хронический тонзиллит, у 18 (17,3%) – кариес, у 11 (10,6%) – аденоиды и у 8 (7,7%) детей – ринит. У 49 (47,1%) пациентов отмечались частые ОРВИ, у 6 (5,8%) детей – бронхиты.

Имел сопутствующую патологию 51 (49,0%) ребенок. Заболеваниями желудочно-кишечного тракта страдали 19 (18,3%), аллергическими заболеваниями – 20 (19,2%) пациентов.

В 7,7% случаев (8 детей) выявлен пролапс митрального клапана, в 3,8% случаев (4 пациента) – бронхиальная астма. При обследовании у 44 (42,3%) детей наблюдались отеки, у 50 (48,1%) – повышенное артериальное давление. По данным УЗИ уплотнение почечной паренхимы отмечалось у 56 (53,8%), увеличение объема почек – у 48 (46,2%) пациентов.

Результаты исследования показателей глутатионовой системы у детей с ХГН отражены в таблице 1. Концентрация GSH в плазме крови больных детей была снижена незначительно – на 9,4%, а в эритроцитах разница составила 40,0% (p<0,05) по сравнению с контролем. Ферментативная активность системы глутатиона при ХГН также была снижена. Разница активности ГПО в эритроцитах у детей с ХГН и здоровых детей составила 44,5% (p<0,05). Выявлялось также достоверное снижение активности ГР в эритроцитах детей основной группы по сравнению с контрольной группой – на 49,1% (p<0,05). Таким образом, у детей с ХГН наблюдалось выраженное снижение активности ГР.

Содержание параметров глутатионовой системы у больных с различными степенями активности нефротического синдрома снижалось по мере возрастания тяжести заболевания (табл. 2).

По нашим данным, содержание GSH в плазме крови у больных детей при различной активности заболевания не имело достоверных различий относительно контрольных значений. В то же время средний уровень этого показателя в эритроцитах у пациентов в стадии ремиссии был ниже контрольной величины на 14,8%, у детей с I, II, III степенями активности – на 24,5% (p<0,05), 29,0% (p<0,05) и на 37,4% (p<0,05) соответственно.

Достоверное снижение активности ГПО в эритроцитах выявлено у пациентов со II и III

Таблица 2

Уровень восстановленного глутатиона и активность глутатионовых ферментов у детей с ХГН и нефротическим синдромом различной степени

Показатель		Дети в стадии ремиссии (n=48)	Дети с ХГН и нефротическим синдромом I ст. (n=34)	Дети с ХГН и нефротическим синдромом II ст. (n=15)	Дети с ХГН и нефротическим синдромом III ст. (n=7)	Контрольная группа (n=30)
GSH, нмоль/мл мкмоль/мл	плазма	17,0±2,08	16,8±2,10	16,2±1,14	16,0±1,0	18,1±1,84
	эритроциты	1,32±0,44	1,17±0,51*	1,10±0,33*	0,97±0,18*	1,55±0,10
ГПО, нмоль/мин на 1 мг белка	эритроциты	6,22±1,06	5,88±0,78	4,63±0,90*	4,06±0,42*	7,48±0,47
ГР, нмоль/мин на 1 мг белка	эритроциты	1,37±0,36	1,30±0,40	1,11±0,20*	0,99±0,01*	2,12±0,14

Примечание: * – статистическая достоверность различий с контрольной группой (p<0,05).

степенью активности патологического процесса — на 38,1% ($p < 0,05$) и 45,7% ($p < 0,05$) соответственно. Анализ уровня ГР в эритроцитах обследованных пациентов показал ее значительное снижение у детей со II и III степенью активности процесса.

Таким образом, у детей с нефротической формой ХГН отмечалось снижение всех исследованных параметров системы глутатиона в эритроцитах: GSH, ГПР и ГР. Следует заметить, что глутатионовая система является эффективной защитой от окислительного стресса [14]. Низкий уровень показателей системы глутатиона в плазме и в эритроцитах свидетельствует о слабой антиоксидантной защите при ХГН у детей. Полученные нами результаты показали, что с ростом активности нефротического синдрома происходит еще большее снижение показателей редокс-системы.

Глутатионовая система является участником метаболических реакций, поддерживающих клеточный гомеостаз и защищающих организм от окислительного стресса [14]. Центральный метаболит системы — трипептид глутатион (GSH) — глутамилцистеинилглицин. У восстановленного глутатиона (GSH) своя собственная антиоксидантная активность, он выполняет роль кофактора антиоксидантных ферментов, донора водорода, метаболита и субстрата с ферментами системы [5]. Восстановленный глутатион принимает участие в транспорте аминокислот, влияет на функции почечных мембран и резистентность клеток. Считается, что GSH является основным антиоксидантом эритроцитов, поддерживает их структурную целостность; участвует в процессе активации гемоглобина и оберегает его от действия окислителей; участвует в детоксикации водорода и гидроперекисей [11]. В настоящее время установлено, что GSH является важным внутриклеточным антиоксидантом, играя роль ловушки свободных радикалов в реакциях детоксикации пероксидов [5]. Исследователи объясняют важную роль глутатиона как антиоксиданта тем, что его молекула имеет высокий восстановительный потенциал и высокую концентрацию внутри клетки. Система, состоящая из глутатиона, ГПО и ГР, связывает свободные радикалы, восстанавливает продукты ПОЛ и в виде нетоксичных конъюгатов выводит их из организма [5,14]. Если активность системы снижена, то выполнить все эти функции она не в состоянии. Это приводит к утяжелению заболевания, что мы и наблюдали у обследованных пациентов.

Важным компонентом в системе глутатиона является и ГПО, которая участвует в пентозном цикле и в восстановлении глутатиона. Этот фермент играет ключевую роль в инактивации внутриклеточной перекиси водорода, используя в качестве доноров водорода GSH; катализирует реакции, в которых фермент восстанавливает пероксид водорода до воды, а также восстановление органических гидропероксидов до гидроксипроизводных, и в результате переходит в окисленную дисульфидную форму [10,13]. Помимо того, что ГПО обезвреживает перекись водорода, она также обезвреживает разные органические липидные пероксиды, образуемые в организме вследствие активации ПОЛ, причем она превращает перекись водорода и липидные пероксиды в безвредные молекулы до образования ими свободных радикалов [10,13].

Следующий фермент системы глутатиона — ГР, флавопротеин с простетической группой флавинадениндинуклеотидом, состоит из двух идентичных субъединиц. Этот фермент ускоряет процесс восстановления глутатиона и участвует в формировании структуры протеинов. Учитывая тот факт, что синтез глутатиона постоянно осуществляется во всех клетках для сохранения окислительно-восстановительного равновесия [5,7], полученные сниженные показатели глутатионовой системы у детей с нефротической формой ХГН свидетельствуют о нарушении этого равновесия, что существенно выражено у пациентов со II и III степенью патологического процесса.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что у детей с нефротической формой ХГН происходят изменения в системе антиоксидантной защиты. Уже при I степени активности нефротического синдрома выявляется снижение показателей системы глутатиона. Увеличение степени активности нефротической формы ХГН сопровождается прогрессирующим снижением ферментативной антиоксидантной защиты, особенно в эритроцитах, которая не может противостоять свободнорадикальному окислению. Мы не исключаем того, что нарушение функционирования ферментов системы глутатиона может играть существенную роль в развитии осложнений.

Выводы

1. У детей с нефротической формой ХГН отмечается изменение показателей системы глутатиона, которое выражается в снижении

уровня GSH, активности ГПО и ГР в плазме и эритроцитах.

2. Наименьшие изменения в состоянии системы глутатиона встречаются у детей в стадии ремиссии заболевания, что, по-видимому,

связано с некоторой адаптацией к заболеванию. По мере роста активности патологического процесса состояние адаптации нарушается.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа / В.С. Асатиани. — Москва: Наука, 1969. — 740 с.
2. Бабак О.Я. Глутатион в норме и при патологии: биологическая роль и возможности клинического применения / О.Я. Бабак // Здоров'я України. — 2015. — №1. — С.1—3.
3. Гаврилова А.Р. Определение активности глутатионпероксидазы эритроцитов при насыщающих концентрациях субстратов / А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // Лабораторное дело. — 1986. — №12. — С.21—24.
4. Игнатова М.С. Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития медицины (Лекция) / М.С. Игнатова // Нефрология и диализ. — 2011. — Т.13, №2. — С.66—75.
5. Калинина Е.В. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов / Е.В. Калинина, Н.Н. Чернов, М.Д. Новичкова // Успехи биологической химии. — 2014. — Т.54. — С. 299—348.
6. Лучанинова В.Н. Актуальные вопросы детской нефрологии / В.Н. Лучанинова. — Владивосток: Медицина ДВ, 2012. — 196 с.
7. Основные редокс-пары клетки / Билан Д.С., Шохина А.Г., Лукьянов С.А., Белоусов В.В. // Биоорганическая химия. — 2015. — Т.41, №4. — С.385—402.
8. Плешкова Е.М. Окислительный стресс и его участие в развитии и течении болезней мочевой системы у детей / Е.М. Плешкова // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. — 2014. — №5. — С.9—14.
9. Agayev M.M. Nefrologiya / M.M. Agayev. — Baki: "Ebilov, Zeynalov ve ouullari", 2007. — 352 p.
10. Bhabak K.P. Functional mimics of glutathione peroxidase: Bioinspired synthetic antioxidant / K.P. Bhabak, G. Mugesh // Acc. Chem. Res. — 2010. — Vol.43. — P.1408—1419.
11. Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione—dependent enzymes / M. Deponte // Biochim. Biophys. Acta. — 2013. — Vol. 1830. — P. 3217—3266.
12. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups / G.L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. — 1959. — Vol.82 (1). — P.70—77.
13. Mugesh G. Glutathione peroxidase activity of ebselen and its analogues: Some insights into the complex chemical mechanisms underlying the antioxidant activity / G. Mugesh // Curr. Chem. Biol. — 2013. — Vol.7. — P.47—56.
14. Multiple glutathione disulfide removal pathways mediate cytosolic redox homeostasis / Morgan B., Ezerina D., Amoako T. [et al.] // Nat. Chem. Biol. — 2013. — Vol.9. — P.119—112.

Сведения об авторах:

Бегляров Р.О. — Азербайджанский медицинский университет, г. Баку.
Статья поступила в редакцию 05.03.2017 г.

УДК: 378.147.06:616-089-053.2]:614.23(61:378.4)(477.64)

Л.Н. Боярская, Г.В. Корниенко, В.А. Дмитрияков

Интерактивные методы обучения врачей-интернов — детских хирургов в Запорожском государственном медицинском университете

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):147-149; doi 10.15574/SP.2017.85.147

На кафедре детских болезней ЗГМУ предложен, апробирован и активно применяется с 2017 г. метод комбинационного обучения. Он сочетает в себе компоненты как активного очного, так и дистанционного (электронного) обучения. Метод зарекомендовал себя как более рациональный и эффективный по сравнению с традиционными методами.

Ключевые слова: дети, детская хирургия, интернатура, обучение.

Interactive methods of children's surgeons interns training in Zaporozhye State Medical University

L.N. Boyarskaya, G.V. Kornienko, V.A. Dmitryakov

Zaporozhye State Medical University, Ukraine

The method of combinational education has been proposed, evaluated, and is actively applied at the Department of Children's Diseases of ZSMU since 2017. It combines the components of both active full-time and distance (e-learning) courses. The method has proved itself to be more sustainable and efficient in comparison with the traditional ones.

Key words: children, children's surgery, internship, teaching, training.

Інтерактивні методи навчання лікарів-інтернів — дитячих хірургів у Запорізькому державному медичному університеті

Л.М. Боярська, Г.В. Корнієнко, В.А. Дмитряков

Запорізький державний медичний університет, Україна

На кафедрі дитячих хвороб ЗДМУ запропонований, апробований та активно застосовується з 2017 р. метод комбінаційного навчання. Він поєднує у собі компоненти як активного очного, так і дистанційного (електронного) навчання. Метод зарекомендував себе як більш раціональний та ефективний порівняно з традиційними методами.

Ключові слова: діти, дитяча хірургія, інтернатура, навчання.

Свнедрением в процесс обучения в высших школах инновационных технологий предлагаются разнообразные методики активного и интерактивного обучения. На кафедре детских болезней ЗГМУ предложен, апробирован и активно применяется с 2017 г. метод комбинационного обучения (КО). Он сочетает в себе компоненты как активного очного, так и дистанционного (электронного) обучения. Эта инновационная технология преподавания с успехом начала применяться также на курсе детской хирургии кафедры и положительно оценена врачами-интернами — будущими детскими хирургами.

С внедрением этого метода преподавания можно отметить более эффективное усвоение интернами учебного материала, умение обучающегося во время семинарского занятия отстаивать собственное мнение, которое обязательно появляется в процессе более глубокого изучения поставленной проблемы и самостоятельного поиска путей её решения.

Как показывает практика, только 14% обучающихся способны эффективно самостоятельно усваивать текстовую информацию. Поэтому поиск и применение новых и перспектив-

ных методов обучения является актуальным. Суть настоящего подхода к преподаванию детской хирургии будущим специалистам состоит в сочетанном применении следующих интерактивных и активных методов обучения:

- «Перевёрнутое обучение» (flipped learning), или «Перевёрнутый класс»;
- метод ситуационного обучения — кейс-стади (Case study, или Case method);
- активная деятельность врачей-интернов, как команды единомышленников, во время семинарского занятия на завершающем этапе обучения.

Суть «перевёрнутого обучения», его главное отличие от традиционного, состоит в предоставлении врачу-интерну большей самостоятельности, большей свободы действий и возможностей «интеллектуального манёвра» в процессе поиска верного решения поставленной задачи. Это своего рода «переход от главенства преподавателя к главенству обучающегося» [1]. Схематически различие между традиционной формой обучения и моделью «перевёрнутого обучения» представлено в таблице. Так, уже на первом этапе инновационной методики преподавания акцент делается на самостоятельную

Таблица

Сравнительная характеристика традиционной и «перевёрнутой» формы обучения

Этап обучения	Традиционная форма	Модель «Перевёрнутый класс»
1	Работа на занятии : – изучение теоретического материала; – выполнение заданий на закрепление	Работа дома : – изучение теоретического материала; – выполнение заданий на закрепление
2	Работа дома : – выполнение заданий на закрепление	Работа на занятии : – актуализация теории; – выполнение заданий на закрепление

работу интерна. Перед семинарским занятием будущий детский хирург получает индивидуальное задание. Это может быть определённая тема из раздела детской хирургии, которую необходимо детально разобрать и представить в свете современных знаний и новаций. Заданием может быть выбор оптимального хирургического пособия при конкретной нозологической ситуации у конкретного ребёнка, находящегося в хирургическом стационаре.

Прикладное значение имеет детальный разбор практического навыка с подробным и пошаговым анализом всех этапов его выполнения. При этом преподаватель должен обратить внимание на то, что в детской хирургии нет мелочей, и игнорирование нюансов и «мелких» деталей может приводить к печальным результатам. Заданием может быть диагностический поиск и план лечения хирургического больного с ещё не установленным окончательным диагнозом и др.

Большим подспорьем при домашней самоподготовке для врачей-интернов являются электронные ресурсы кафедры детских болезней ФПО, подготовленные коллективом сотрудников кафедры. Это, в первую очередь, 150 иллюстрированных видеолекций по разным темам педиатрии, детской хирургии и детской реаниматологии с вопросами для контроля в электронной обучающей программе Moodle. Это учебно-просветительский сайт кафедры «Шаги к здоровью», на котором размещены 50 видеороликов по практическим навыкам и до 40 иллюстрированных разборов больных с редкой и сложной педиатрической патологией. И, конечно же, это курсы по выбору в электронно-обучающей программе EDX.

Так, электронная подача лекционного материала в системе дистанционного обучения Moodle с успехом применяется на кафедре с 2013 года. Работая в режиме онлайн, врач-интерн имеет возможность изучать интересующий его лекционный материал, который представлен на сайте университета. В правильности усвоенных знаний он убеждается с помощью «компьютерного контроля» здесь же на сайте, ответив на предложенные тестовые вопросы. Электронная система обучения Moodle зарекомендовала себя как эффективный и перспективный метод дистанционного обучения врачей-интернов — детских хирургов [4,5].

Помимо электронного ресурса кафедры, готовясь к семинару, врач-интерн пользуется основной и дополнительной литературой, рекомендованной преподавателем, а также литературными источниками, найденными в Интернете. Может прибегнуть к помощи коллег, как при непосредственном контакте с ними, так и с помощью электронных средств общения. Когда, по мнению интерна, материал по заданной теме готов к докладу, он отправляет его на электронную почту своего преподавателя. Преподаватель оценивает качество презентации и «бумерангом» возвращает его опять врачу-интерну со своими замечаниями и пожеланиями. Таким образом, доклад-презентация интерна оказывается готовой к семинарскому занятию и приобретает вид, близкий к «идеальному». Преподаватель в данном случае выступает в виде тьютора — организатора условий для максимальной реализации индивидуальных возможностей данного интерна и создаёт такую среду общения среди его коллег, которая способствует продуктивному деловому и интеллектуальному общению всех участников образовательного процесса.

К семинарскому занятию все интерны, зная тему, готовят свои замечания и вопросы. Именно во время семинара с максимальной эффективностью реализует себя командный метод работы по методу ситуационного обучения — кейс-стади (Case study). Интерны всё время работают как команда единомышленников, при этом каждый отстаивает и аргументирует своё мнение, приходя в итоге к единому компромиссному решению. Этот метод обучения позволяет приобретать навыки проведения плодотворной дискуссии, умение отстаивать свои взгляды и выводы, прислушиваться к мнениям коллег, которые могут быть иными и даже противоположными. Метод ситуационного общения раз-

вивает способность к анализу ситуации, к критическому оцениванию собственных результатов и выводов, к толерантному отношению к результатам и заключениям других интернов.

Именно в активной деятельности, направляемой преподавателем, интерны овладевают знаниями, умениями и навыками, необходимыми в их профессиональной деятельности, развивают творческие способности.

В процессе диалога и дискуссии во время семинара развиваются коммуникативные способности, умение решать проблему коллективно и, что очень важно, развивается речь будущих врачей. При применении этого метода обучения оказываются задействованными важные психические процессы: речь, память, воображение.

Уделяя максимум внимания вопросам повышения профессионального мастерства молодых детских хирургов, совершенствуя их практические навыки, преподаватель также должен постоянно заниматься морально-этическим воспитанием будущих специалистов. Воспитательное значение в этом плане имеют разбор и анализ, по теме семинарского занятия, технических и деонтологических ошибок, имевших место в работе как врачей-интернов, так и ординаторов больницы [3].

Невозможно переоценить знания и в области деонтологии, которые так необходимы вра-

чу-интерну. Очень важно, чтобы будущий детский хирург усвоил, что большинство жалоб родителей по поводу лечения их детей возникает в результате несоблюдения или недооценки значения деонтологических норм и правил на этапе взаимоотношения врач-пациент (его родители) [2].

При работе в режиме КО возрастает доля ответственности самого врача-интерна, стимулируется развитие его личностных характеристик (активность, ответственность, инициативность). Анкетирование показало, что 92% врачей-интернов позитивно оценивают проведение семинаров таким методом.

Выводы

1. Комбинационное обучение, как интерактивная технология в обучении врачей-интернов — детских хирургов, зарекомендовало себя более рациональным и эффективным методом, чем традиционные методы.

2. Внедрение комбинационного метода в преподавание детской хирургии на кафедре детских болезней ФПО ЗГМУ улучшило теоретическую и практическую подготовку врачей-интернов, явилось весомым дополнением к работе у постели больного и в операционных, делая врачей-интернов более уверенными при вступлении в самостоятельную врачебную деятельность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Д. Перевернутый урок / Д. Богданова // Дети в информационном обществе. — 2012. — № 11. — С. 68—71.
2. Дмитряков В.О. Этапы засвоения практических навыков врачами-интернами дитячими хірургами / В.О. Дмитряков, Г.В. Корнієнко, М.О. Скалозубов // Медична освіта. — 2012. — №3 (Дод.). — С. 51—55.
3. Дмитряков В.О. Питання практичної підготовки лікарів-інтернів дитячих хірургів / В.О. Дмитряков, Г.В. Корнієнко // Досвід та проблеми впровадження кредитно-модульної системи навчання у вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладах України : матеріали Всеукраїнської навч.-наук. конф. — Тернопіль, 2008. — С. 182—183.
4. Досвід застосування системи дистанційного навчання Moodle при самопідготовці лікарів-інтернів дитячих хірургів / Боярська Л.М., Рижов О.А., Корнієнко Г.В. [та ін.] // Медична освіта. — 2015. — №4. — С. 80—82.
5. Кулакова Е.Н. Онлайн-курс в высшем медицинском образовании: электронное обучение или внеаудиторная самостоятельная работа? / Е.Н. Кулакова, Т.Л. Насташева, Г.Г. Волосовец // Медицинское образование и профессиональное развитие. — 2014. — №3. — С. 87—89.

Сведения об авторах:

Боярская Людмила Николаевна — проф., зав. каф. детских болезней ФПО Запорожского государственного медицинского университета. Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28-а; тел. (061) 224-93-75.
Корниенко Г.В. — 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.
Статья поступила в редакцию 20.03.2017 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, TIF, 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 ангіотензин конверту вального фактору / А. Б. Волосянко, О. Б. Синоверська, 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 SB, 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.) несет 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



Від **45** кг¹



Від **15** кг²



Від **5** до **14** кг³



Регістраційні посвідчення: № UA7234/02/01 невідомий з 08.05.2015 р.; № UA7234/03/02 невідомий з 01.08.2017 р.; № UA7234/03/01 невідомий з 14.07.2017 р.

АЗИМЕД®

Інфекції долає просто, незалежно від зросту

- ▶ Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу⁴
- ▶ Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день^{1, 2, 3, 5, 6}

Азимед®, таблетки^{1, 5}

Діюча речовина: азитроміцин (азитроміцин). 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, у перерахуванні на азитроміцин, 500 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакологічна група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТС J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- Інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- Інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- Інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні підерматози, лікування нетяжких форм Акне вульгаріс;
- Інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання. Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків. **Побічні реакції.** Свербіж, висипання; нудота, діарея; головний біль та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу)³.

¹ Азимед® 500 мг №3 від 45 кг.

² Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл дітям від 15 кг.

³ Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл дітям від 5 кг до 15 кг.

⁴ Оцінка взаємозамінюваності Азимеда — біоеквівалентність доведена! І. А. Зупанец, д. мед. н., професор; Н. П. Безуглая, к. мед. н., доцент; В. В. Либина, к. биол. н., І. Н. Орлова, І. В. Кудрис, Ю. Г. Кувайсков. Національний фармацевтичний університет, Харків; ГП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины»; Корпорация «Артериум», Київ. №1 (167) / 2013, «Ліки України».

⁵ Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, таблетки.

⁶ Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, порошок для оральної суспензії.

Азимед®, порошок для оральної суспензії^{2, 4, 4}

Склад. Діюча речовина: азитроміцин (azithromycin).

1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;

2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг;

Допоміжні речовини: сахароза, натрію фосфат, гідроксипропілцелюлоза, ксантанова камедь, кремнію діоксид колоїдний безводний, ароматизатор вишня, ароматизатор банан, ароматизатор ваніль.

Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії.

Фармакологічна група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТС J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- Інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- Інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- Інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні підерматози.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Рідко з боку крові та лімфатичної системи; психіки, органів слуху, серцево-судинної системи, системні порушення: нечасто та рідко з боку нервової системи, шкіри; часто з боку травного тракту — нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу)³.

Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії:

- Для отримання 25 мл однорідної суспензії необхідно додати 11 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженої води у флакон з 400 мг азитроміцину.
- Застосовують дітям з масою тіла від 5 кг до 15 кг.

Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії:

- Для отримання 35 мл однорідної суспензії необхідно додати 14,5 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженої води у флакон з 1200 мг азитроміцину.
- Застосовують дітям з масою тіла більше 15 кг.

Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сахсаганського, 139), ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 04.09.2017 р.

До складу Корпорації «Артериум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм».

«Артериум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

Феністил Краплі -

антигістамінний
засіб з вираженим
протисвербіжним
ефектом

Застосовують
дітям з 1 місяця*



Феністил Краплі оральні

- ✓ Симптоматичне лікування алергічних захворювань різної етіології^{1,2}
- ✓ Швидкий початок дії – протягом 30 хвилин³
- ✓ Без додавання етилового спирту та цукру⁴
- ✓ Легкий седативний ефект забезпечує спокійний сон для дітей та немовлят, який не порушується свербіжем*

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

*Феністил краплі можна застосовувати дітям віком від 1 місяця до 1 року тільки після консультації з лікарем та у випадку наявності чітких показань для лікування антигістамінними засобами. Не можна перевищувати рекомендовану дозу.
† Згідно інструкції для медичного застосування.

1. IPSOS, Skin Irritation Insights & Innovation, Consumer research in Spain, Germany & Russia, December 2015. 2. Dobmeyer T. Clinical Expert Report on Fenistil 1mg coated tablets, Fenistil 1mg/ml drops and Fenistil 0.1 mg/ml syrup. Novartis Consumer Health. 31 August 1999 3. Fenistil Coated tablet; prolonged-release capsule; oral drops, solution|syrup Dimetindene maleate. Core Data Sheet (CDS), 2014. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Феністил, краплі оральні.
ФЕНІСТИЛ, краплі оральні, 1 мг/мл, Р.П. МОЗ України №UA/9377/01/01 від 09.12.2013. Імпортер та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.», Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-В. Повідомити про небажане явище чи скаргу на якість продукту Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.» за тел. (044) 585-51-85 або на e-mail: oax70065@gsk.com. Інформаційний матеріал № CHUKR/CHFENI/0002/17, дата виробництва: квітень 2017 р.