

9 771992 591005 >

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

ISSN 1992-5913

2(90)/2018
Подписной индекс 09850



Безперервна
медична освіта
(CME)



Забезпечення
2-х credit units

Навчальні семінари
для лікарів різних
спеціальностей

**ЗНОВУ
В аптеках!**



сироп
РІАБАЛ
Знімає спазм

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу РІАБАЛ

Склад: діюча речовина: прифінію бромід; 5 мл сиропу містять прифінію броміду 7,5 мг; допоміжні речовини: пропіленгліколь; гліцерин; натрію бензоат (E 211); сорбіту розчин, що не кристалізується (E 420); сахароза; сахарин натрію; натрію цитрат; амонію гліциризат; рідкий карамелевий ароматизатор; FD&C Red № 40 (E 129); жовтий захід FCF (E 110); вода очищена. Показання. Біль, пов'язаний зі спазмами та підвищеною перистальтикою травного тракту: при гастриті, виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ентериті, коліті, після гастроектомії. Біль, пов'язаний зі спазмами та дискінезією жовчовивідних проток: при холециститі, жовчнокам'яній хворобі. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечового тракту: наявність конкрементів у сечовому тракту, при тенезмах сечового міхура, циститі, пієліті. Призначати перед ендоскопією шлунка та шлунково-кишковою рентгенографією. Призначати при блюванні. Протипоказання. Ріабал протипоказаний пацієнтам з такими захворюваннями: - глаукома: симптоми можуть посилюватися у зв'язку з підвищенням внутрішньоочного тиску; - розлади сечовивідання, що спричинені гіпертрофією простати: симптоми можуть посилюватися, оскільки вони зумовлені розслабленням детрузора та скороченням м'язів сфінктера сечового міхура; - серйозні захворювання серця: симптоми можуть посилюватися, оскільки прискорюється серцевий ритм; - паралітична кишкова непрохідність: симптоми можуть посилюватися, оскільки перистальтика шлунково-кишкового тракту сповільнюється; - підвищена чутливість до прифінію броміду або до будь-якого компонента препарату. Спосіб застосування та дози. Діти: до 3 місяців по 1 мл кожні 6-8 годин, 3-6 місяців - по 1-2 мл кожні 6-8 годин, 6-12 місяців - по 2 мл кожні 6-8 годин, 1-2 роки - по 5 мл кожні 6-8 годин, 2-6 років - по 5-10 мл кожні 6-8 годин. Дітям віком від 6 років та дорослим препарат застосовують в іншій лікарській формі (таблетки, розчин для ін'єкції). Тривалість курсу лікування лікар визначає індивідуально. Діти. Препарат у цій лікарській формі застосовують дітям віком до 6 років. Передозування. При передозуванні шлунок повинен бути звільнений шляхом аспірації та промивання. Необхідно застосовувати проносний сольовий розчин для покращення перистальтики. Фізостигміну саліцилат (1-2 мг) необхідно ввести внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно для контролю впливу антихолінергічних засобів на центральну та периферичну нервову систему. Побічні реакції. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, свербіж, гіперемія, кропив'янка, ангіоневротичний набряк. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, запор, сухість у роті. З боку сечовидільної системи: затримка сечовивідання. З боку органів зору: порушення акомодатції, затуманення зору. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, слабкість, тремор. З боку серцево-судинної системи: припливи, тахікардія, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття. Перелічені побічні реакції зникають при зниженні дози або після відміни препарату.

№ Р.п.: UA/2908/02/01

 **MEGAKOM**
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.

ПЕРЕМОЖНА СИЛА 100% морської води



**П'ЯТИРАЗОВИЙ
ВИБІР РОКУ**



Реклама медичних виробів Хьюмер 050 Гіпертонічний, Хьюмер 150 для дорослих, Хьюмер 150 для дітей. Декларації відповідності №H050/01/UA* №H150/01/UA.
Виробник - Лабораторія УРГО, Франція. Є протипоказання.

«Хьюмер 150 для дітей», «Хьюмер 150 для дорослих» та «Хьюмер 050 Гіпертонічний» - переможцями міжнародного фестивалю-конкурсу «Вибір року» у 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 роках.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

Editor-in-Chief

Berezhnoi V.V., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics Department №2, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Valiulis A. (Lithuania), Professor, CEO of Clinic of Asthma, Allergy and Chronic Lung Diseases, CEO of EduCom (postgraduate education), Executive Committee member & Treasurer of European Academy of Paediatrics (EAP/UEMS-SP)

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
Scientific Editor

Marushko R.V., Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of medical information technologies in pediatrics, obstetrics and gynecology, SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv

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.	Dudnik V.M.	(Moldova)	Omelchenko L.I.	Hadjipanayis A.
Aryayev M.L.	Yemets I.M.	Labbe A. (France)	Osidak L.V. (Russia)	(Cyprus)
Banadyga N.V.	Zaychenko A.V.	Livi P. (Italy)	Okhotnikova E.N.	Chernyshov V.P.
Beketova G.V.	Ivanov D.D.	Linne T. (Sweden)	Pagava K.I. (Georgia)	Chernyshova L.I.
Bogmat L.F.	Yspaeva Zh.B. (Kazakhstan)	Maidannik V.G.	Prodanchuk M.G.	Shadrin O.G.
Veres Gabor (Hungarian)	Kvashnina L.V.	Mazur A. (Poland)	Smiyan A.I.	Shamsiev F.S.
Gepp N.A. (Russia)	Kozlov R.S. (Russia)	Martinyuk V.Yu.	Slabkoi G.A.	(Uzbekistan)
Goida N.G.	Kozhyavkin V.I.	Marushko Yu.V.	Tokarchuk N.I.	Soder O. (Sweden)
Gorovenko N.G.	Kosakovskiy A.L.	Mizernitskiy Yu.L. (Russia)	Umanets T.R.	Shyshko G.O. (Belarus)
Hubertus von Voss	Kramarev S.A.	Nyan'kovskiy S.L.	Usonis V.	Shun'ko E.E.
(Germany)	Kurtianu A.M.	Ovcharenko L.S.	(Lithuania)	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

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol № 3 from 14.03.2018

Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 2 from 21.02.2018

Passed for printing 25.03.2018

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. №26.03/01 from 26.03.2018

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

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, 2018

© Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2018

© Bakhtiyarova D.O., 2018

«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 2018

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

Главный редактор

Бережной В.В., доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика

Валиулис А. (Литва), Профессор, Генеральный директор клиники астмы, аллергии и хронических заболеваний легких, Генеральный директор EduCom (последипломное образование), Член Исполнительного комитета и казначей Европейской академии педиатрии (EAP / UEMS-SP)

Главный научный консультант

Антишкин 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

Научный редактор

Марушко Р.В., доктор мед. наук, зав. научным отделением медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве и гинекологии, 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 Моисеенко 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.	Емец И.Н.	Куртяну А.М. (Молдова)	Овчаренко Л.С.	Хаджипанаис А. (Кипр)
Аряев Н.Л.	Зайченко А.В.	Лаббе Андре (Франция)	Омельченко Л.И.	Чернышов В.П.
Банадыга Н.В.	Иванов Д.Д.	Ливи П. (Италия)	Осидак Л.В. (Россия)	Чернышова Л.И.
Бекетова Г.В.	Испаева Ж.Б. (Казахстан)	Линне Т. (Швеция)	Охотникова Е.Н.	Шадрин О.Г.
Богмат Л.Ф.	Иванов Д.Д.	Майданник В.Г.	Пагава К.И. (Грузия)	Шамсиев Ф.С. (Узбекистан)
Вереш Габор (Венгрия)	Квашнина Л.В.	Мазур А. (Польша)	Проданчук Н.Г.	Шедер О. (Швеция)
Геппе Н.А. (Россия)	Козлов Р.С.	Мартынчук В.Ю.	Слабкий Г.А.	Шишко Г.А. (Беларусь)
Гойда Н.Г.	(Россия)	Марушко Ю.В.	Смлян А. И.	Шунько Е.Е.
Горovenko Н.Г.	Козьякин В.И.	Мизерницкий Ю.Л. (Россия)	Токарчук Н.И.	Янковский Д.С.
Губертус фон Фосс (Германия)	Косаковский А.Л.	Няньковский С.Л.	Уманец Т.Р.	
Дудник В.М.	Крамарев С.А.		Усонис В. (Литва)	

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 № 3 от 14.03.2018 г.

Утверждено ученым советом Украинского института стратегических исследований МЗ Украины Протокол № 2 от 21.02.2018 г.

Подписано к печати 25.03.2018 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. № 26.03/01 от 26.03.2018

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, 2018

© Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины, 2018

© Бахтиярова Д.О., 2018

**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, IlJIF, OAJI. Статьям 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

2(90)/2018

ЮБИЛЕИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Бондаренко А.В., Волоха А.П.,
Чернишова Л.І., Костюченко Л.В.*
Аутоімунні захворювання у дітей з первинними дефіцитами антитілоутворення

Jenifer Wakelyn
Работа с детьми из приемных семей: терапевтическое наблюдение и «Смотрите, как я играю!»

*Дмитряков В.А., Свекатун В.Н.,
Стоян М.С., Корниенко Г.В.*
Селективно-сегментарная резекция почки как альтернатива органонуносящим операциям при гидронефрозе у детей

Колоскова О.К., Безруков Л.О., Шахова О.О.
Клініко-імунологічні особливості перебігу бронхіальної астми у підлітків за результатами багаторічного динамічного спостереження

*Майданник В.Г., Файнзильберг Л.С.,
Дуккарт К.Б., Морозик А.А., Кондратюк А.С.*
Новый подход к анализу функционального состояния организма детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Муквич О.М., Лавренчук О.В.
Деякі аспекти захисних механізмів мукоциліарного бар'єру при хронічному гастродуоденіті у дітей з дисплазією сполучної тканини

8 ANNIVERSARIES

ORIGINAL ARTICLES

9 *Bondarenko A.V., Volokha A.P.,
Chernyshova L.I., Kostyuchenko L.V.*
Autoimmune diseases in children with primary antibody deficiencies

14 *Jenifer Wakelyn*
Working with vulnerable children: therapeutic observation and Watch Me Play!

26 *Dmytriakov V.A., Svekaton V.M.,
Stoyan M.S., Kornienko H.V.*
Selective-segmental resection of the kidney as an alternative to nephrectomy in children with hydronephrosis

31 *Koloskova O.K., Bezrukov L.O., Shahova O.O.*
Clinical and immunological characteristics of bronchial asthma in adolescents based on the results of long-term observation

37 *Maidannik V.G., Fainzilberg L.S., Dukkart K.B.,
Morozik A.A., Kondratiuk A.S.*
A new approach to the analysis of functional state of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

47 *Mukvich O.M., Lavrenchuk O.V.*
Some aspects of the mucociliary protection in chronic gastroduodenitis in children with connective tissue dysplasia

Шановні колеги!

Запрошуємо вас узяти участь у I Міжнародному конгресі «Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!», який відбудеться 15–16 листопада 2018 року у м. Києві під час Всесвітнього тижня належного застосування антибіотиків. Захід об'єднає фахівців різних спеціальностей, які будуть обговорювати проблеми зниження ефективності дії антибіотиків та пошуку нових підходів у боротьбі з антибіотикорезистентністю.

Основною метою конгресу є обмін досвідом, сприяння підвищенню компетентності медичних працівників з питань належного застосування антибіотиків у практичній діяльності та покращення надання медичної допомоги хворим.

Учасники конгресу будуть забезпечені максимальною кількістю міжнародних кредитів — **14 AMA PRA Category 1 Credits™**, **10 балами** (за участь) та **5 балами** (за підготовку тез) за національною шкалою.



Конгрес запланований і буде проведений відповідно до вимог та стандартів Акредитаційної Ради Безперервної Медичної Освіти (ACCME, США) завдяки співпраці Siyemi Learning (Великобританія) та групи компаній Мед Експерт (Україна) та сертифікований на отримання міжнародних кредитів *AMA PRA Category 1 credit™*. Siyemi Learning акредитована ACCME організувати та проводити освітні заходи на міжнародному рівні в рамках безперервної медичної освіти.

Учасники конгресу отримають ту кількість міжнародних кредитів, яка відповідає часу їхньої участі у заході (1 година = 1 кредит).

Конгрес включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2018 рік, який був затверджений Міністерством охорони здоров'я України, Національною академією медичних наук України та Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України.

Контакти організаторів: телефон: +380(63)738-09-64; e-mail: info@antibiotic-congress.com

antibiotic-congress.com

Нехаєнко М.І.

Клініко-ендоскопічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хронічному кандидозі травного тракту

Руденко Є.О.

Особливості клінічної картини та сучасної діагностики трахеомалатії у дітей

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Березенко В.С., Дыба М.Б., Резников Ю.П.
Клінічні особливості перебігу синдрому Дабіна—Джонсона у дітей (клінічний випадок)

ОБЗОР

Бережной В.В., Бондарец Ю.И.
Использование лучевых и радиоизотопных методов для диагностики ювенильных артритов (аналитический обзор)

Гончарь М.О., Муратов Г.Р., Логвинова О.Л., Башкірова Н.В.
Світові стандарти діагностики та лікування гострих бронхіолітів у дітей

АКТУАЛЬНОЕ ИНТЕРВЬЮ

При боли в горле важно устранить два фактора

ШКОЛА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Гавриленко Ю.В.
Ефективність застосування топічного кортикостероїдного препарату «Флікс» при лікуванні секреторного середнього отиту у дітей

Квашніна Л.В., Ігнатова Т.Б.
Забезпеченість організму дітей дошкільного віку довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами і можливості корекції їх дефіциту (огляд наукових публікацій та результати власних досліджень)

52 *Nekhaienko M.*

Clinical-endoscopic characteristic of chronic gastroduodenitis in adolescents with chronic candidiasis of digestive tract

59 *Rudenko E.O.*

Features of the clinical picture and modern diagnostics of tracheomalacia in children

CLINICAL CASE

66 *Berezenko V.S., Dyba M.B., Reznikov Yu.P.*
Clinical features of Dubin-Johnson syndrome in children (a case report)

REVIEWS

71 *Berezhnoy V.V., The Bondar Yu.I.*
Usage of radiological and radioisotope methods for juvenile arthritis diagnosis (analytical review)

81 *Gonchar M.O., Muratov G.R., Logvinova O.L., Bashkirova N.V.*
Global standards for the diagnosis and treatment of acute bronchiolitis in children

ACTUAL INTERVIEW

With a sore throat it is important to eliminate two factors

PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

91 *Gavrylenko Yu.V.*
Topical GCS Drug «Flix» Efficacy in the Treatment of Secretory Otitis Media in Children

98 *Kvashnina L.V., Ihnatova T.B.*
Provision of preschool children with long-chain polyunsaturated fatty acids and correctability of their deficiency (a literature review and the results of the authors' researches)

Бекетова Г.В., Солдатова О.В.

Можливості місцевої імуномодулюючої та репаративної терапії в дітей з рекурентними захворюваннями респіраторного тракту і порожнини рота

110 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

Шутова Е.В.

Ацетонемический синдром у детей: вопросы диагностики и терапии

114 Shutova O.V.

Acetonemic syndrome in children: diagnosis and management

Гавриленко Ю.В.

Клінічний досвід застосування препарату «Зіпелор» при лікуванні гострих запальних процесів ротової частини глотки у дітей

124 Gavrylenko Yu.V.

Clinical experience of using the drug Zipelor in acute inflammatory processes of the oropharynx in children

Журнал «Современная педиатрия» реферируется и индексируется



Вітаємо Петра Степановича Русака!



Петро Степанович народився 2 березня 1963 року у с. Богданівка (нині с. Синьків) Заліщицького району на Тернопільщині. У 1980 р. став студентом Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова, після закінчення якого у 1986 р. був направлений до нещодавно збудованої Житомирської обласної дитячої лікарні.

Досвід дитячої хірургії набував під керівництвом професорів Ю.П. Кукурузи, Д.Ю. Кривчені, доцента М.І. Юрченка та старших колег — К.О. Могілевської, О.К. Бикова, Б.П. Бродського, Л.Р. Козловського, Б.А. Мельника та В.В. Смирнова. З 1992 р. П.С. Русак очолює хірургічне відділення №1 Житомирської обласної дитячої лікарні (з 2012 р. — клінічної), з 1994 р. — обласний позаштатний дитячий хірург Управління охорони здоров'я Житомирської облдержадміністрації. У 2003 р. захистив кандидатську дисертацію на тему «Комплексне лікування гострого гематогенного остеомієліту у дітей» (науковий керівник — проф. Кукуруза Ю.П.).

З 2005 р. П.С. Русак працює на кафедрі дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (завідувач кафедри — проф. Данилов О.А.),

організувавши перший на той час в Україні курс тематичного удосконалення «Абдомінальна лапароскопічна хірургія дитячого віку».

З 2009 р. Петро Степанович очолює Асоціацію хірургів Житомирської області, а з 2010 р. входить до правління Асоціації хірургів України. Після захисту дисертації на тему «Інноваційні технології в діагностиці, лікуванні та профілактиці ургентної абдомінальної патології у дітей» (науковий консультант — проф. Кукуруза Ю.П.) П.С. Русак у 2012 р. отримав науковий ступінь доктора медичних наук. У 2014 р. П.С. Русаку присвоєно вчене звання професора кафедри дитячої хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика.

У період 2001–2017 рр. неодноразово вивчав досвід роботи хірургічних клінік Швеції, Росії та Польщі.

Петро Степанович Русак має біля 260 наукових робіт, 15 патентів, є автором та співавтором сімох монографій та трьох навчально-методичних посібників, головний редактором науково-практичного медичного журналу «Хірургія дитячого віку», членом редакційної колегії журналу «Хирургия Восточной Европы».

Шановний Петре Степановичу!

Хірургічна громада України, колектив Житомирської обласної дитячої лікарні, співробітники кафедри дитячої хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика, редакційна колегія журналів «Хірургія дитячого віку» і «Сучасна педіатрія», учні та колеги щиро вітають Вас з ювілеєм та зичать міцного здоров'я, щастя, невичерпного оптимізму і творчого довголіття!

УДК 616-002.772-097-053.37/.71:612.017.2

А.В. Бондаренко¹, А.П. Волоха¹, Л.І. Чернишова¹, Л.В. Костюченко² **Аутоімунні захворювання у дітей з первинними** **дефіцитами антитілоутворення**

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.2(90):9-13; doi 10.15574/SP.2018.90.9

Первинні імунodefіцити (ПІД) — вроджені дефекти імунної системи, що можуть проявлятися як підвищеною схильністю до інфекцій, так і аутоімунними захворюваннями.

Мета: проаналізувати спектр і частоту аутоімунних проявів у групі пацієнтів із найбільш поширеними ПІД — дефіцитами антитілоутворення.

Матеріали і методи. Проведено оцінку клініко-анамнестичних даних у 120 пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення.

Результати. Аутоімунні прояви відмічено у 33 (27,5%) із 120 хворих, з різною частотою у всіх групах дефіцитів антитілоутворення — від 6,25% у пацієнтів з дефіцитом субкласів IgG до 75% при гіпер-IgM синдромі. Спектр аутоімунної патології включав хронічний олігоартрит, целиакію, увеїт, ревматизм, аутоімунну нейтропенію, аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунний тиреоїдит, вузлувату еритему, фіброзний альвеоліт, алопецію, гломерулонефрит. Артрити як прояв аутоімунної патології спостерігалися лише у дітей із важкими гіпогаммаглобулінеміями. Замісна терапія препаратами імунoglobulinів у цих хворих мала значний позитивний вплив на перебіг аутоімунних захворювань. У пацієнтів із селективним дефіцитом IgA найчастіше зустрічалась целиакія (у 15% пацієнтів), яка виступала у них на перший план серед інших клінічних проявів.

Висновки. Аутоімунна патологія часто ускладнює перебіг первинних дефіцитів антитілоутворення, включає широкий спектр захворювань і навіть може бути першою маніфестацією імунodefіциту. Рання діагностика ПІД та аутоімунних захворювань у таких хворих важлива для початку адекватної терапії і запобігання їхнім незворотним наслідкам.

Ключові слова: діти, первинні імунodefіцити, аутоімунні захворювання.

Autoimmune diseases in children with primary antibody deficiencies

*Bondarenko A.V.¹, Volokha A.P.¹, Chernyshova L.I.¹, Kostyuchenko L.V.²*¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine²Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre, Lviv, Ukraine

Introduction. Primary immunodeficiencies (PID) are congenital defects of immune system that may manifest as an increased predisposition to infections and autoimmune diseases.

Objective: to analyse the spectrum and incidence of autoimmune manifestations in the group of patients with the most common PID — antibodies deficiency.

Methods: evaluation of clinical and anamnestic data in 120 patients with primary antibody deficiency.

Results. Autoimmune manifestations were found in 33 out of 120 patients (27.5%), with different rate in all groups of primary antibody deficiencies — from 6.25% in patients with IgG subclasses deficiency to 75% with hyper-IgM syndrome. The spectrum of autoimmune pathology included chronic oligoarthritis, celiac disease, uveitis, rheumatic fever, autoimmune neutropaenia, autoimmune haemolytic anaemia, autoimmune thyroiditis, erythema nodosum, fibrous alveolitis, alopecia, and glomerulonephritis. Chronic juvenile arthritis as a manifestation of autoimmune pathology was observed only in patients with severe hypogammaglobulinemia. Substitution therapy with immunoglobulin preparations in these patients had a significant positive effect on the course of autoimmune diseases. In patients with selective IgA deficiency, celiac disease was most common (in 15% of patients), which was at the forefront among other clinical manifestations.

Conclusions. Autoimmune pathology often complicates the course of primary antibody deficiencies, including a wide range of autoimmune diseases, includes a wide range of diseases, and may also be the first manifestation of immunodeficiency. Early diagnosis of primary immunodeficiency and autoimmune diseases in such patients is important for the initiation of adequate therapy and prevention of irreversible effects.

Key words: children, primary immunodeficiency, autoimmune diseases.

Аутоімунные заболевания у детей с первичными дефицитами антителообразования

*А.В. Бондаренко¹, А.П. Волоха¹, Л.І. Чернышова¹, Л.В. Костюченко²*¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина²Западноукраинский специализированный детский медицинский центр, г. Львов, Украина

Первичные иммунодефициты (ПИД) — врожденные дефекты иммунной системы, которые могут проявляться как повышенной склонностью к инфекциям, так и к аутоиммунными заболеваниями.

Цель: анализ спектра и частоты аутоиммунных проявлений в группе пациентов с наиболее распространенными ПИД — дефицитами антителообразования.

Материалы и методы. Проведена оценка клинико-анамнестических данных у 120 пациентов с первичными дефицитами антителообразования.

Результаты. Аутоиммунные проявления отмечены у 33 (27,5%) из 120 больных во всех группах дефицитов антителообразования — от 6,25% у пациентов с дефицитом субклассов IgG до 75% при гипер-IgM синдроме. Спектр проявлений аутоиммунной патологии включал артрит, целиакию, увеит, ревматизм, аутоиммунную нейтропению, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный тиреоидит, узловатую эритему, фиброзный альвеолит, алопецию, гломерулонефрит. Артриты как проявление аутоиммунной патологии наблюдались при тяжелых гипогаммаглобулинемиях. Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у этих больных оказывала положительный эффект как на инфекционный синдром, так и на течение аутоиммунных заболеваний. У пациентов с селективным дефицитом IgA самым частым аутоиммунным нарушением была целиакия (у 15% пациентов), при этом аутоиммунная патология выступала на первый план среди клинических проявлений.

Выводы. Аутоиммунная патология часто осложняет течение первичных дефицитов антителообразования, включает широкий спектр аутоиммунных заболеваний, может быть его первой манифестацией. Ранняя диагностика иммунодефицита и аутоиммунных заболеваний при ПИД важна для начала адекватной терапии и предотвращения их необратимых последствий.

Ключевые слова: дети, первичные иммунодефициты, аутоиммунные заболевания.

Вступ

Первинні імунodefіцити (ПІД) виникають у результаті вроджених аномалій імунної системи, які призводять до порушення функцій імунного захисту. Здебільшого це генетично детерміновані захворювання, тому близько 80% з них маніфестують у дитячому віці. У літературі описано понад 300 нозологічних форм, зумовлених різними молекулярно-генетичними дефектами. На сьогодні ПІД загально визнані як рідкісні захворювання, водночас більшість дослідників у галузі клінічної імунології вважають, що багато випадків ПІД не виявляються [4]. Сумарна поширеність ПІД, за оцінками Immune Deficiency Foundation (IDF, США), у чотири рази перевищує частоту муковісцидозу [5], найсміливіші підрахунки дозволяють припустити наявність до 6 млн пацієнтів у світі [16]. Втрата функцій імунного захисту спричиняє підвищену сприйнятливість до інфекцій. Проте у пацієнтів з ПІД часто виникають інші прояви, зумовлені порушенням регуляції імунних реакцій, зокрема аутоімунні захворювання. Розвиток аутоімунної патології спостерігається при багатьох ПІД. Первинні дефіцити антитілоутворення є найбільш поширеними формами ПІД, становлять 50–60% від їх загальної кількості і характеризуються нездатністю продукувати антитіла. Реалізація ураження органів при аутоімунній патології здійснюється переважно за рахунок аутоантитіл. Проте як системні, так і органоспецифічні аутоімунні захворювання, пов'язані з дефектами В-клітин, були описані у пацієнтів з дефіцитами антитілоутворення [1,2,10]. Серед

патогенетичних механізмів виділяють втрату центральної та периферичної толерантності Т- і В-лімфоцитів, які ведуть до утворення клонів аутореактивних клітин, надмірне антигенне навантаження при рецидивних інфекціях тощо [2]. Тому діагностика і лікування аутоімунних захворювань у пацієнтів з первинними дефіцитами продукції антитіл є важливим питанням клінічної медицини.

Метою даного дослідження було вивчення спектра і частоти аутоімунних захворювань у пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення.

Матеріал і методи дослідження

У групу дослідження були включені 120 пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення (спадкова гіпогаммаглобулінемія – 34, загальний варіабельний імунodefіцит – 22, синдром з підвищеним рівнем продукції IgM (гіпер-IgM синдром) – 8, дефіцит субкласів IgG – 16, селективний дефіцит IgA – 40), що знаходились під нашим спостереженням з 1984 по 2016 роки. Вивчення особливостей маніфестації та перебігу ПІД у дітей проведено за допомогою ретроспективного аналізу клініко-анамнестичних даних та проспективного клінічного спостереження. Діагноз ПІД встановлено відповідно до міжнародних критеріїв експертів ВООЗ та ESID [8]. Генетична природа ПІД була уточнена у 25% хворих.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано

Таблиця 1

Аутоімунні порушення у пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення

Аутоімунні захворювання	Нозологічна форма дефіциту антитілоутворення					Усього (n=120)
	Спадкова гіпогаммаглобулінемія (n=34)	Загальний варіабельний імунodefіцит (n=22)	Гіпер-IgM синдром (n=8)	Дефіцит субкласів IgG (n=16)	Селективний дефіцит IgA (n=40)	
Артрит	8/34 (23,5%)	3/22 (13,6%)	1/8 (12,5%)	—	—	12/120 (10%)
Ревматизм	—	—	1/8 (12,5%)	—	—	1/120 (0,08%)
Увеїт	2/34 (5,8%)	—	2 (25%)	1 (6,25%)	—	5/120
Целиакія	—	1/22 (0,45%)	—	—	6 (15%)	7/120
Аутоімунна нейтропенія	1/34 (0,3%)	—	2 (25%)	—	—	3/120
Гемолітична анемія	—	1/22 (0,45%)	—	—	—	1/120 (0,08%)
Вузливата еритема	1/34 (0,3%)	—	—	—	—	1/120 (0,08%)
Аутоімунний тиреоїдит	—	—	—	—	1 (0,25%)	1/120 (0,08%)
Алопеція	—	—	—	—	1 (0,25%)	1/120 (0,08%)
Фіброзний альвеоліт	—	—	—	—	1 (0,25%)	1/120 (0,08%)
Гломерулонефрит	—	—	—	—	1(0,25%)	1/120 (0,08%)
Усього	11/34 (35,2%)	5/22 (22,7%)	6/8 (75%)	1 (6,25%)	10/40 (25%)	33/120 (27,5%)

поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Для статистичного аналізу використані методи описової статистики. Кількісні показники представлені у вигляді медіани, максимального і мінімального значень, дихотомічні варіабельні представлені у вигляді частоти, відсотка наявності чи відсутності явища/ознаки.

Результати дослідження

Аутоімунні захворювання виявлені у 33 (27,5%) із 120 хворих з первинними дефіцитами антитілоутворення з різною частотою, залежно від типу імунодефіциту, — від 6,25% у пацієнтів дефіциту субкласів IgG до 75% при гіпер-IgM синдромі.

Як видно з табл. 1 і діаграми, у пацієнтів із дефіцитами продукції антитіл спостерігався досить широкий спектр аутоімунних захворювань. Найчастішими проявами були ураження суглобів у вигляді олігоартритів, целіакія та увеїт, рідше — ревматизм, аутоімунна нейтропенія, аутоімунна гемолітична анемія, аутоімунний тиреоїдит, хронічна вузлувата еритема, фіброзний альвеоліт, алопеція, гломеруло-нефрит.

Спектр аутоімунних проявів суттєво відрізнявся залежно від типу дефіциту антитілоутворення. У пацієнтів із селективним дефіцитом IgA спостерігалось найбільше різноманіття виявлених аутоімунних захворювань, але за частотою переважала целіакія (у 15% пацієнтів). У 7 із 10 пацієнтів із селективним дефіцитом IgA аутоімунна патологія була провідною серед інших клінічних станів, супроводжувалась легким інфекційним синдромом у вигляді нечастих інфекцій верхніх дихальних шляхів. У 2 із 10 пацієнтів аутоімунні захворювання асоціювались із рецидивними бронхітами,

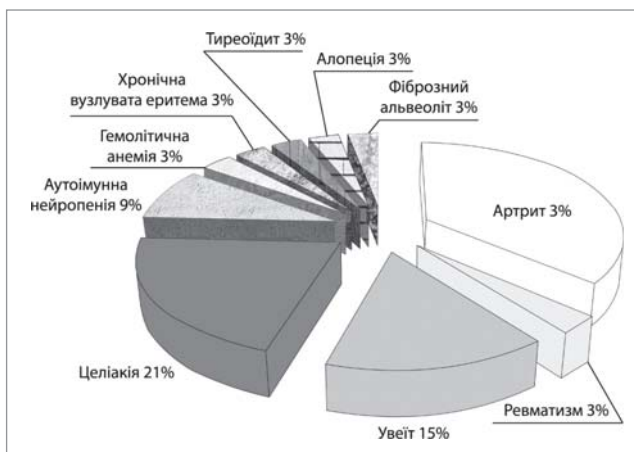


Рис. Спектр аутоімунних порушень у пацієнтів із первинними імунодефіцитами антитілоутворення

Таблиця 2

Вік маніфестації артриту при важких формах гіпогаммаглобулінемій

Нозологічна форма	Спадкова гіпогаммаглобулінемія (n=11)	Загальний варіабельний імунодефіцит (n=5)	Гіпер-IgM синдром (n=6)
Вік маніфестації, середній (макс.-мін.), роки	5,5 (2–12)	12 (10–14)	7,5 (2–12)

у однієї дитини з целіакією в анамнезі був БЦЖит.

Артритами як прояв аутоімунної патології спостерігалися лише при важких гіпогаммаглобулінеміях: спадковій гіпогаммаглобулінемії (23,5% пацієнтів), загальному варіабельному імунодефіциті (ЗВІД) (13,6%), гіпер-IgM синдромі (12,5%). Вік початку артриту варіював при різних нозологіях (табл. 2), рання маніфестація ураження суглобів відмічена у пацієнтів зі спадковою гіпогаммаглобулінемією. Пізній початок артриту у пацієнтів із загальним варіабельним імунодефіцитом, імовірно, зумовлений маніфестацією основного захворювання на другій декаді життя.

Увеїт спостерігався переважно у пацієнтів із важкими гіпогаммаглобулінеміями (спадкова гіпогаммаглобулінемія, гіпер-IgM синдром), причому при спадковій гіпогаммаглобулінемії у двох пацієнтів у поєднанні з хронічним ювенільним артритом. Водночас прояви увеїту відзначались у 14-річної дівчинки з мінорним дефіцитом продукції антитіл — дефіцитом субкласу IgG4.

У багатьох хворих із важкими гіпогаммаглобулінеміями аутоімунна патологія була виявлена у поєднанні з інфекційними захворюваннями вже на момент встановлення діагнозу ПІД. Найчастіше у таких дітей спостерігались часті рецидивні інфекції різної локалізації, переважно дихальної системи (сино-пульмонарні інфекції), а також шкіри, м'яких тканин, шлунково-кишкового тракту. Іноді аутоімунні розлади маніфестували ще до початку інфекційного синдрому імунодефіциту: хронічний ювенільний артрит — у хворого 2-х років зі спадковою гіпогаммаглобулінемією, аутоімунна гемолітична анемія — у 12-річної дитини із загальним варіабельним імунодефіцитом та аутоімунна нейтропенія — у дворічного хлопчика з X-зчепленим гіпер-IgM синдромом.

Слід виділити випадок виникнення вузлуватої еритеми у пацієнта зі спадковою гіпогаммаглобулінемією на тлі тривалого проведення

замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном.

Із початком замісної терапії препаратами імуноглобулінів спостерігалась позитивна динаміка перебігу аутоімунних захворювань у всіх пацієнтів з важкими гіпогаммаглобулінеміями: у 10 із 22 хворих симптоми зникли в перші шість місяців замісної терапії імуноглобулінами, у інших 11 хворих відзначалось суттєве зменшення аутоімунних проявів на тлі замісної терапії імуноглобулінами в комбінації з імуносупресивними препаратами, лікування якими згодом було припинене. Один пацієнт зі спадковою гіпогаммаглобулінемією помер при прогресуванні ювенільного артриту і важких інфекційних ускладнень на тлі імуносупресивної терапії [1]. У частини хворих спостерігалися тимчасові порушення замісної терапії препаратами імуноглобулінів у вигляді тривалих перерв у лікуванні або зменшення дози імуноглобуліну через відсутність фінансового забезпечення. Це призводило до загострення у них аутоімунної патології на тлі прогресування інфекційного синдрому.

Обговорення

Висока частота аутоімунних розладів у пацієнтів з ПІД вже неодноразово продемонстрована даними досліджень, насамперед у когортах дорослих пацієнтів [7,8,10,12]. Однак частота цих проявів визначалася переважно для двох захворювань — аутоімунної гемолітичної анемії та ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури [2,3,7,10,12–14]. У національному реєстрі ПІД Словенії аутоімунну патологію описано у 38% пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення, в іспанській когорті — у 12,5–37,1% хворих, залежно від нозології (у середньому 22%) [3], у французькому дослідженні А. Fisher та співавт. (2017) середня частота аутоімунних захворювань становила 26,2% для всіх груп ПІД [9]. Отже, отримані нами дані щодо частоти аутоімунної патології у пацієнтів з ПІД подібні до таких у інших країнах Європи.

Загалом А. Fisher та співавт. (2017) у своєму дослідженні оцінюють ризик розвитку аутоімунної патології у пацієнта із ПІД як такий, що в 120 разів перевищує ризик аутоімунної цитопенії у загальній популяції, у 80 разів — запального захворювання кишечника і у 10 разів — інших аутоімунних захворювань [9].

Найбільша кількість публікацій присвячена аутоімунним проявам при ЗВІД. Частота ауто-

імунної патології у нашій когорті пацієнтів зі ЗВІД (22,7%) подібна до описаної у світі (25–31%). За даними багатьох досліджень, у 10–17% пацієнтів зі ЗВІД аутоімунні захворювання з'являються ще до розвитку інфекційних ускладнень і діагностики імунодефіциту [7,10,12–14,17]. За отриманими нами даними, лише в одній дівчинки (1/22 — 4,5%) першим проявом імунодефіциту була аутоімунна гемолітична анемія, без попередньої інфекційної патології. Цікаво, що аутоімунні цитопенії, визнані іншими дослідниками найчастішими розладами у хворих з ПІД, у наших спостереженнях виявлені лише у 3 (2,5%) пацієнтів. Імовірно, аутоімунні цитопенії найбільш притаманні пацієнтам зі ЗВІД, який здебільшого виявляють у підлітків і дорослих людей, а наша когорта спостереження представлена дітьми. Ще одним поясненням може бути недостатня діагностика ЗВІД серед дорослих хворих у нашій країні.

У дітей із селективним дефіцитом IgA виявлений широкий спектр аутоімунних захворювань, серед яких переважала целиакія (у 15% осіб у нашому спостереженні). Це узгоджується з даними літератури про те, що пацієнти із селективним дефіцитом IgA мають у 10–20 разів вищий ризик розвитку целиакії [9–12,15,18]. У таких хворих серологічна діагностика целиакії може бути ускладнена, оскільки антитіла до ендомізію класу IgA негативні [15]. Селективний дефіцит IgA — найпоширеніший ПІД, що реєструється у європейській популяції із частотою від 1:143 до 1:875 [4,5,16]. Про його асоціацію з аутоімунною патологією свідчать дані досліджень Liblau та співавт., які виявили селективний дефіцит IgA у 4,3% пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом [11], а також дані Cassidy та співавт., які повідомляють про виявлення дефіциту IgA у 5,2% дітей із системним червоним вовчаком [6].

Цікавим є факт виявлення аутоімунного захворювання у дівчинки із дефіцитом субкласу IgG4 серед інших пацієнтів із дефіцитами субкласів IgG. Це поєднується з даними досліджень, які демонструють високу поширеність аутоімунних процесів саме у пацієнтів із дефіцитом субкласу IgG4 [13]. Водночас діагноз вродженого дефіциту даного субкласу досі ставиться під сумнів щодо його значення в імунопатології.

Проведений аналіз і отримані результати щодо значної питомої ваги аутоімунних феноменів у пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення доповнюють описані рані-

ше клінічні прояви цих імунodefіцитів у дітей, а також демонструють, що клінічними критеріями діагностики ПІД, поряд із важкими або незвичними інфекціями, є ранні або атипові прояви аутоімунних захворювань. Така інформація може бути корисна як для ідентифікації аутоімунної патології у пацієнтів з вродженими дефіцитами продукції антитіл, так і для можливого виявлення таких імунodefіцитів у осіб з аутоімунними захворюваннями. Отже, необхідна настороженість ревматологів та імунологів щодо можливого поєднання вродженого імунodefіциту з аутоімунною патологією для ранньої діагностики цих захворювань і вчасного призначення лікування.

Висновки

1. Аутоімунна патологія часто ускладнює перебіг первинних дефіцитів антитілоутворення (у наших спостереженнях — у 27,5% пацієнтів). Водночас аутоімунні захворювання

можуть бути першою маніфестацією вродженого імунodefіциту. Тому аутоімунні захворювання слід вчасно виявляти у пацієнтів з первинними дефіцитами антитілоутворення з метою раннього призначення лікування.

2. Аутоімунна патологія при ПІД включає широкий спектр захворювань. Селективний дефіцит IgA характеризується найширшим спектром аутоімунних проявів із найчастішим розвитком целіакії. Важкі гіпогаммаглобулінії нерідко ускладнюються розвитком ювенільного ревматоїдного артриту.

3. Проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів позитивно впливає на перебіг аутоімунних захворювань у пацієнтів із первинними дефіцитами антитілоутворення.

4. Рання діагностика вродженого імунodefіциту важлива для початку адекватної терапії і запобігання його незворотним наслідкам.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волоха АП, Чернишова ЛИ, Бережной ВВ. (2005). Ювенильный ревматоидный артрит у пациента с наследственной гипогаммаглобулинемией. Современная педиатрия.4.9:180—184.
2. Barsalou J, Saint-Cyr C, Drouin E, Le Deist F, Haddad E. (2011). High prevalence of primary immune deficiencies in children with autoimmune disorders. Clin Exp Rheumatol.29:125—130.
3. Blazina Z, Markelj G, Jeverica AK et al. (2016, Nov). Autoimmune and Inflammatory Manifestations in 247 Patients with Primary Immunodeficiency — a Report from the Slovenian National Registry. J Clin Immunol. doi 10.1007/s10875-016-0330-1.
4. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F et al. (2013). Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. J Clin Immunol. 33.1:1—7.
5. Boyle JM, Buckley RH. (2007). Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin Immunol. 27.5:497—502.
6. Cassidy JT, Kitson RK, Selby CL. (2007). Selective IgA deficiency in children and adults with systemic lupus erythematosus. Lupus.16:647—650.
7. Chapel H, Cunningham-Rundles C. (2009). Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. Br J Haematol. 145:709—727.
8. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. (1999). Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol.93.3:190—197.
9. Fischer A, Provot J, Jais J-P, Alcais A, Mahlaoui N, the members of the CEREDIH French PID study group (2017, Nov). Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in primary immunodeficiencies. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 140(5): 1388—1393. doi: 10.1016. j.jaci.2016.12.978.
10. Goyal R, Bulua AC, Nikolov NP et al. (2009). Rheumatologic and autoimmune manifestations of primary immunodeficiency disorders. Curr Opin Rheumatol. 21.1:78—84.
11. Liblau RS, Bach JF. (1992). Selective IgA deficiency and autoimmunity. Int. Arch. Allergy Immunol.99:16—27.
12. Maggadottir SM, Sullivan KE. (2014). The intersection of immune deficiency and autoimmunity. Curr Opin Rheumatol.26:570—578.
13. Sarmiento E, Mora R, Rodriguez-Mahou M et al. (2005). Enfermedad autoinmune en inmunodeficiencias primarias de anticuerpos. Allergol et Immunopathol.33.2:69—73.
14. Sparchez M, Lupan I, Delean D et al. (2015). Primary complement and antibody deficiencies in autoimmune rheumatologic diseases with juvenile onset: a prospective study at two centers. Pediatric Rheumatology.13:51—58.
15. Valletta E, Fornaro M, Pecori S, Zanoni GJ. (2011). Selective immunoglobulin A deficiency and celiac disease: let's give serology a chance. Investig Allergol Clin Immunol.21.3:242—244.
16. Vicki Modell, Jessica Quinn, Jordan Orange, Luigi D Notarangelo, Fred Modell (2016). Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. Immunol Res. doi 10.1007/s12026-016-8784-z.
17. Wang J, Cunningham-Rundles C. (2005). Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). J Autoimmun.25:57—62.
18. Yel L. (2010). Selective IgA deficiency. J Clin Immunol.30:10—16.

Сведения об авторах:

Бондаренко Анастасия Валериевна — д.мед.н., доц. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Волоха Алла Петровна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Чернишова Людмила Ивановна — д.мед.н., проф. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Костюченко Лариса Васильевна — д.мед.н., руководитель центра детской иммунологии Западноукраинского специализированного детского медицинского центра. Адрес: г. Львов, ул. Днестрская, 27.

Статья поступила в редакцию 23.10.2017 г.

УДК 347.64:616.89-008.454:616-053.2

Jenifer Wakelyn

Working with vulnerable children: therapeutic observation and Watch Me Play!

Tavistock Clinical in Haringey, London, Great Britain

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.2(90):14-25; doi 10.15574/SP.2018.90.14

Infants and young children who are taken into the care of the state are likely to have experienced multiple adversities with potential ongoing effects that may compromise their future life chances. Foster placements in early childhood provide unique opportunities to mitigate the sequelae of maltreatment: the pre-school years are a critical time frame for early intervention to prevent emerging mental health disorders from becoming persistent. However, the care given to some infants and young children in foster placements, as the result of a range of complex factors, may be under-involved, developmentally inappropriate or lacking in emotional warmth, thereby compounding the impact of early trauma.

This talk describes and illustrates two linked approaches that aim to support, validate and deepen the foster carer-child relationship in order to mitigate the impact of early trauma and improve placement quality for children and their carers: therapeutic observation, based on the psychoanalytic model of infant observation, and a briefer intervention, Watch Me Play! Both are flexible and responsive ways of supporting infants and young children during legal proceedings or during a move from one placement to another. Watch Me Play! has also been found useful with children and their adoptive parents, and for birth parents who have experienced difficulties in their parenting. Links are made to contemporary neuroscience and child development research and to Freud's discussion of attention as 'observing thought', and a form of psychic energy.

Key words: vulnerable children, Foster placements, therapeutic observation, psychoanalytic model, psychological trauma.

Работа с детьми из приемных семей: терапевтическое наблюдение и «Смотрите, как я играю!»

Jenifer Wakelyn

Tavistock Clinical in Haringey, London, Great Britain

Дети раннего возраста, находящиеся на попечении государства, часто подвергаются жестокому обращению, последствия которого могут негативно отразиться на них в будущем. Воспитание в приемной семье дает уникальные возможности для смягчения последствий перенесенного жестокого обращения: дошкольные годы представляют собой критические временные рамки для раннего вмешательства, когда можно предотвратить формирование новых психических расстройств, которые могут принять персистирующий характер. Однако в некоторых приемных семьях дети, по ряду причин, могут не получать достаточно внимания и душевного тепла, что может усугубить последствия ранее перенесенной травмы.

В этом сообщении описываются и иллюстрируются два взаимосвязанных подхода, целью которых является поддержка, укрепление и углубление взаимопонимания между опекунами и детьми, а также устранение последствий ранее перенесенной травмы у детей и улучшение качества совместного пребывания в приемных семьях: терапевтический подход, основанный на психоаналитической модели наблюдения за детьми, и подход быстрого вмешательства под названием «Смотрите, как я играю!» (Watch Me Play!). Оба метода являются гибкими и эффективными, особенно при поддержке детей раннего возраста во время судебных разбирательств или во время смены приемных родителей. Метод «Смотрите, как я играю!» также был признан полезным для детей и их приемных родителей, особенно для родителей, которые испытывают трудности в воспитании приемных детей. В статье автор ссылается на современные исследования в области нейробиологии и детского развития, а также на учение о психоанализе Фрейда и формы психической энергии.

Ключевые слова: дети, лишенные родительской опеки, приемная семья, терапевтическое наблюдение, психоаналитическая модель, психологическая травма.

Робота з дітьми з прийомних сімей: терапевтичне спостереження та «Дивіться, як я граюся!»

Jenifer Wakelyn

Tavistock Clinical in Haringey, London, Great Britain

Діти раннього віку, що знаходяться під опікою держави, часто зазнають жорстокого поводження, наслідки якого можуть негативно позначитися на них у майбутньому. Виховання у прийомній сім'ї дає унікальні можливості для пом'якшення наслідків жорстокого поводження: дошкільні роки є критичними віковими рамками для раннього втручання, коли можна попередити формування нових психічних розладів, що можуть набути персистуючого перебігу. Однак у деяких прийомних сім'ях діти, з ряду причин, можуть не отримувати достатню уваги і щирого співчуття, що може поглибити наслідки перенесеної травми.

У даному повідомленні описано та проілюстровано два взаємопов'язані підходи, метою яких є підтримка, зміцнення та поглиблення взаєморозуміння між піклувальниками і дітьми, а також усунення наслідків перенесеної травми у дітей та покращення якості сумісного перебування у прийомних сім'ях: терапевтичний підхід, заснований на психоаналітичній моделі спостереження за дітьми, та підхід швидкого втручання під назвою «Дивіться, як я граюся!» (Watch Me Play!). Обидва методи є гнучкими та ефективними, особливо у підтримці дітей раннього віку під час судових розглядів або під час заміни прийомних батьків. Метод «Дивіться, як я граюся!» також було визнано корисним для дітей та їхніх прийомних батьків, особливо для батьків, що зазнають труднощів у вихованні прийомних дітей. У статті автор посилається на сучасні дослідження у галузі нейробиології і дитячого розвитку, а також на вчення про психоаналіз Фрейда і форми психічної енергії.

Ключові слова: діти, позбавлені батьківської опіки, прийомна сім'я, терапевтичне спостереження, психоаналітична модель, психологічна травма.

In this talk I want to discuss how clinical approaches using psychoanalytic observation can contribute to therapeutic support for a particularly vulnerable group of children, those who cannot be looked after in their birth families. The work setting for the examples I will give is a mental health service for children in care, but the ways of working we

have developed can also be applied in other contexts where there may be concerns about development and relationships, or following adoption.

This painting by William Hogarth from 1746 (c. The Foundling Museum, London) may help us to think about the experiences of infants and young children in care today: it shows a young



child, the infant Moses in the bible story, facing a move into a new family. He is being presented to the Egyptian princess who became his adoptive mother. The painting is still on display in the room for which it was painted in London's Foundling Hospital, the first home for orphans to be established in England (McClure, 1981) [19].

Hogarth was one of the first supporters of the Foundling Hospital, and he and his wife acted as foster carers for babies before they were moved to the hospital as young children. He seems to have brought all of this experience to bear in the way he has shown the child Moses, pale and hesitant, clinging to his mother's robe, and facing a great divide into a new and different world, one that he must cross alone. For me, this highlights a central aim of therapeutic work with children who are in temporary foster placements: to provide companionship and support continuity in order to help the child to be less alone with their experience.

Continuity

Winnicott defined continuity, the feeling of 'going-on being', as the core of a sense of identity, essential to psychological health. He also describes repeated disruptions to 'going-on-being' as leading to fragmentation and the 'active production of chaos in defence against ... unthinkable ... anxiety' (Winnicott, 1965:61) [36]. The continuity of a relationship with a reliable adult can be a lifeline for children whose primary attachments have been disrupted. Receiving responsive nurture from reliable caregivers allows children over time to internalise experiences of adults as helpful and attentive, laying the foundations for the internal continuity that sustains the self when there are breaches in external continuity. Developing a degree of internal continuity is essential for making relationships and learning;

without these capacities, the quality of life for children and their life chances are severely compromised. What happens, and what can help, for children who have neither external nor internal continuity, who experience placement changes and changes of social worker as they progress through the care system, is the subject of this talk.

The 'free psychical energy' of attention

Attention has a particular role to play in the development of internal continuity. Little discussed in its own right – we hear much more about attention deficit – attention is a topic to which Freud returned many times in his theoretical writings. In his first publication, the *Project for a Scientific Psychology* (1895), he describes attention as 'a free psychical energy', and draws a distinction between 'ordinary thought', directed towards finding a satisfying object, and 'observing thought', directed towards the internal world. 'Observing thought' relies on attention and asks 'What does this mean? What does this lead to?'

In later writings, Freud highlights two different aspects of attention, the active and the passive. On the one hand, he describes attention as actively 'meeting the sense-impressions half-way, instead of awaiting their appearance' (1911). But he also describes a stance of free-floating or evenly-suspended attention, passively receiving rather than selecting from the material, which he recommends to psychoanalysts as allowing more direct contact with the patient's instinctual life (1912; 1923) [7,11]. These ideas about attention as energy, about 'observing thought' that looks for meaning, and the duality of active and passive aspects of attention are particularly relevant to clinical work based on psychoanalytic infant observation.

The work context

I work as a child and adolescent psychotherapist in a psychological health screening and assessment service for children in care. The task of the service is to assess psychological need and offer brief intervention for all children and young people entering the care of the commissioning local authority. When we are notified that a child has entered care, we send screening questionnaires to their foster carer. A child whose questionnaire score is in the clinical range, or any child about whom concerns are expressed, is followed up in consultations with their social worker and foster carer: we explore the sequence of events that led to the child coming into care and reflect on how this may have shaped the child's expectations of adults, their relationships and their therapeutic

needs. We work closely with health, social care and education professionals to facilitate a containing network around the child and foster carer. A consistent focus on the child's development and communications is used to inform discussions about care planning, placement needs and transitions.

One of the strengths of this system is that it does not rely on referral; this is particularly significant for infants and young children, who are rarely referred to mental health services and are often expected to recover spontaneously from unimaginable traumatic experiences. In the service, over time, we see or hear about many children who remain in care and find security in loving foster families, but also about a smaller group of children whose needs are not met, who fall through the net and move ineluctably towards the 'brick mother' of the criminal justice system and prison.

Adversities for children in care

Many children who reach thresholds for entering care have experienced abuse and neglect, for months or years, and may have had to turn to unpredictable, hostile or dangerous caregivers for their most basic care. These experiences are associated with significantly increased risks of mental health difficulty in infancy or later childhood. Neurological studies report that patterns of brain activity in children exposed to family violence are similar to those of soldiers exposed to combat (McCrorry et al, 2011) [18]. «Toxic stress» has been proposed as a mechanism underlying severe and enduring emotional and self-regulation difficulties that affect many children who have experienced maltreatment (Center for the Developing Child website). «Complex trauma» is another conceptualisation of pervasive difficulties that may compromise all aspects of development without reaching diagnostic thresholds, meaning that criteria for mainstream mental health services are not met (DeJong, 2012) [5].

Another aspect of the adversity faced by maltreated infants and young children is denial. When a child's suffering is denied, it is not witnessed, and cannot be addressed or mitigated, leaving the child alone with their trauma. Under-recognition of infant mental health difficulties was highlighted in the first systematic studies of childhood trauma in the 1940s and has continued despite the influential work of Bowlby and the Robertsons in the UK during the 1960s, and the subsequent wealth of studies from attachment research, child development and neurobiology (Robertson and Robertson, 1989; Gerhardt, 2004)

[23,15]. It seems that a different language is found in every decade to block out awareness of suffering and harm to the most vulnerable children in our society: a recent study of adoption breakdown found 'a prevailing view that infants do not have needs, other than basic physical ones' (Selwyn et al., 2014) [26].

Children who suffer maltreatment at the hands of their parents endure the trauma of a breach in their parenting and 'the breaking of the continuity of the line of ... existence' that Winnicott defines as the essence of trauma (1986, 22) [37]. A further aspect of adversity for children who enter the care of the state is the inevitable disruption or severance of their primary caregiving relationships. For some children, this happens repeatedly, both before and after entering care. The care system in the UK has four main placement pathways for young children, each bringing risks of disrupted caregiving and prolonged uncertainty. Re-unification with the birth family and care by members of the extended family are the preferred options where these are judged to be safe for the child, but they are also associated with the risk of receiving care that does not fully meet the child's needs, and of re-entering care later in childhood. Failed family re-unification and breakdown of kinship placements are more common than adoption breakdown. Maltreated children who return to their parents have been found to be more likely to experience further abuse or neglect and to have poorer psychosocial outcomes than those who remained in foster care or were adopted (Biehal, 2007; Sinclair, 2005; Ward et al., 2006) [2,27,34]. Adoption and long-term foster care may provide greater stability, but both are associated with lengthy legal proceedings, resulting in prolonged uncertainty during the formative period of infancy when the need to bond with a stable and nurturing caregiver is paramount.

While many children thrive and show impressive signs of recovery from their first days in foster care, for a number of children, the traumas of maltreatment and family dysfunction may be compounded by receiving uninvolved, emotionally detached foster care. This type of adversity increases the likelihood of developing a mental health difficulty and of adoption breakdown in later childhood. Abrupt, unplanned transitions are another risk factor following entry into care for later mental health difficulty and placement instability (Hillen and Gafson, 2011; Selwyn et al., 2014) [12,26].

The range and the severity of the adversities facing children before and after entering care form

the rationale for developing interventions with the specific aim of understanding and mitigating difficulties and distress for infants and young children in temporary foster care.

Therapeutic observation

Therapeutic observation is an intervention model that applies the principles of psychoanalytic observation in training to a clinical context (Houzel, 2008; Rustin, 2014) [14?,24]. It offers a home-based, non-intrusive approach with minimal disruption to family life and has been applied with infants at risk of autistic spectrum disorder and young children at psychosocial risk (Rhode, 2007; Rustin, 2014; Houzel, 1999) [22,24,13]. In hospital settings, observation-based approaches have been used with premature babies since the 1970s (Negri, 1994; McFadyen, 1994) [21,20] and there are published accounts of the applications of psychoanalytic infant observation in a range of institutional settings including orphanages and children's homes (Urwin and Sternberg, 2012) [31].

In this model, the clinician, who has previous training in infant observation, visits the family home for an hour at a regular time each week. The observer's stance is one of aiming to provide a friendly, receptive presence, attentive to each family member who is present while maintaining a focus on the infant, and responding to rather than initiating interactions. A close and detailed focus is kept on the movements, expressions and vocalisations of the infant and the emotional atmosphere of his or her interactions with others during the hour of the visit. During the visits, the therapeutic observer draws on repeated close observations to promote connection between the infant and the caregiver at moments when a signal from one or the other might otherwise go unnoticed.

Detailed notes are written after the visit and discussed in supervision, with particular attention to the fine detail of interactions and the observer's feeling responses. Regular supervision from an experienced clinician is essential to this way of working; it involves a close exploration of the infant's communications and development, together with a focus on the emotional experience of what it is like to be with the infant in the home. Supervision also provides a companionship that is particularly important in a way of working that brings greater closeness to the emotional experiences of babies and young children in transition, which at times may be profoundly harrowing or bleak. In this way, the observational model sepa-

rates out the dual aspects of attention identified by Freud: the regular visit and the circumscribed role of the observer create the conditions in which as much information as possible can be received. The active aspect of attention, the observing thought that asks 'What does this mean?' comes into play later, in the discussion in supervision and the ongoing processing and reflection in the clinician's mind that it facilitates.

I had the valuable opportunity to carry out research looking at how this model of therapeutic observation might be applied with an infant in foster care (Wakelyn, 2011, 2012) [32,33]. When I discussed the project with social workers, it was welcomed. There was a general idea that it would be helpful to understand more about the experiences of babies in care. Relatively little has been written in the research literature about the youngest children in care and social workers were aware of a lack of practice guidance. Ethical permission was obtained and I was able to observe a baby boy, 'Rahan', for ten months during his time in foster care until he was moved to his adoptive family.

In the account that follows, all names and identifying details have been changed to protect confidentiality. The foster family and social workers let me know when I fed back to them after the project ended that they are pleased that findings from the research are being disseminated.

'Rahan'

Rahan was born to a teenage mother who gave up her baby to be adopted. The young mother's pregnancy was overshadowed by fears of violence from her boyfriend as well as from her family and their religious community. He was brought up in the same foster family, from the day of his birth until he was adopted at the age of thirteen months. He had a different experience of foster care from that of most infants in care. He is likely to have been exposed to prenatal stress due to his mother's fears and her frequent moves, and he experienced the loss of his mother on the day of his birth, but he was not exposed to maltreatment or to any change of caregiver during his first year of life. This meant that my research provided an unusual opportunity to examine a temporary caregiving relationship in the absence of other compounding factors.

The weekly observation visits began when Rahan was three months old. My overriding impressions in the first weeks were of disarray and disconnection. A lack of communication between the foster mother and social workers at times seemed to resurface in the interaction between a very caring foster mother and the three-month old

baby. I learned that no one had been present to mediate the coming together of the foster carer and the baby she was to care for. Rahan was passed to Nadira at the door of the hospital ward after she had shown her identification. There were very bleak moments during the observational visits when Rahan seemed psychologically unheld, when I found it shocking to see how very pale and remote he could become in moments when I felt repelled by something that was ugly, that I felt I should not be seeing. In these early stages, the task that occupied both me and my supervisor seemed to be to absorb, take in and process powerful experiences of fragmentation, of 'no link'.

Joining up

Gradually, experiences of connecting came more to the fore. The routine of the weekly visits became established and Nadira helped me to join up in my mind the Rahan of today with the Rahan of the previous week. Here are some notes from a visit when Rahan was four and a half months old: as he became more mobile, his upper and lower body were drawn into the linking of his left and right sides:

Rahan lies on his back, draws up his knees, and takes hold of one foot in each hand. He drops the left foot, almost cries, and then again holds a foot in each hand. He repeats this movement several times. He murmurs and makes some repetitive humming sounds ... His stare moves from my face to my feet and back to my face again. When I then move my feet, he watches with a fascinated expression, and then as if in answer, moves his own feet.

When Nadira goes, she carries on talking to Rahan from the other room. He mouths the corner of the toy she gave him and looks steadily ahead. When she comes back, I say something about how he watches her when she is there and when she leaves, he is listening to her voice. She tells me she only just remembered to play peek-a-boo with him, as she did with all her own children when they were babies. She says she had forgotten about it. She says it helps them to be able to wait.

While he dropped and picked up his left foot, and alternated this with picking up both feet, Rahan provided himself with a background continuity with the humming sounds that bring together the lips and the front and back of the mouth. As he became more linked up with himself, he was then able to link up with me and become curious, making full, active eye contact.

It took time to assimilate the reality of being a foster parent. It seemed that now Nadira was more able to treat Rahan like one of her own chil-

dren. The significance of the game of peekaboo, as she recognised, is that it allows experiences of separation to be repeated, experimented with and explored, and to some degree mastered, allowing a degree of control and agency to the infant: all the multiple and mysterious ways in which play, as Freud (1920) [10] observed with his young grandson, allows the ego to come to terms with and encompass previously indigestible aspects of reality.

Nadira was not alone as a foster carer, I think, in finding playfulness in relation to the comings and goings of ordinary family life, a step too far as regarded the infant for whom she was providing heartfelt but temporary care – an infant who, as so often, the foster family did not know if they would ever see again after he was taken to his adoptive family.

After a long period of limbo, when time felt suspended and it seemed that development was on hold, an adoptive family was identified for Rahan. This is a time when, with the approaching reality of a long-awaited move, emotional contact may be lost with the child's experience and, in particular, the significance of the relationship with foster carers may be effaced (Lanyado, 2003) [16]. A momentum can set in to move fast, close down thinking and cut off connections with the past. Recognising a child's previous attachments and relationships can then be perceived as a hindrance, rather than as strengths to build on. Even the current foster carer may be left out of the planning for this momentous transition for the child, and considerations about future contact with the carer can be dismissed as irrelevant or unhelpful. My task as the therapeutic observer included advocating for Rahan's emotional needs at this time and the central role that Nadira was able to play during the move to his new family.

The following excerpt is from my second to last observation visit:

Rahan looks towards me with a distant expression. Nadira tells me he is «very day-dreamy» at the moment. She asks him if he is looking at the leaves blowing in the wind. He goes up and down the alleyway with the boys from next door as they kick the ball for him and he follows it. Rahan half-closes his eyes as the wind ruffles his hair; he puts his hands over his ears, and rubs his tummy. He says, 'Hoarrhhh', making a sound like the wind.

Nadira says to me, «All that time we were expecting it, and now I am thinking: it is happening now». Thinking about what the move will be like

for Rahan, Nadira reflects that, later on, Rahan will think about his birth mother and father, but that will be when he is older. Right now, she is like the mother: for him, at the moment, it is about her and the adoptive mother.

She takes him into her lap. He nestles and moulds into her body. She feeds him strawberries; he glows with delight and looks intently into her face, and she kisses him.

Later, Rahan plays a slow game of peek-a-boo with me. It feels serious and enquiring. He brings the duck toy to me, watching me carefully, and gives it to me and takes it back many times. Then he throws it down on the floor, picks it up and holds it close, embracing it in both arms before burrowing his face into it.

During this time of high tension and anxiety, I was encouraged to see how child and foster mother now seemed able to move in and out of contact, as if Nadira were practicing in her mind to let Rahan go, and allowing him to practice leaving her. I came to feel that my role as a therapeutic observer was in part to be a companion on the journey, someone who could to some degree enter into, understand and, perhaps, contain something of the emotional experience of the foster mother and the baby. The focus on providing as much attention as possible during the visits and searching for meaning later, in supervision, seemed to help to regulate some of the pain of being emotionally in contact with a child who was soon to go and a close relationship that was being severed.

I visited Nadira several times after Rahan left. I felt relieved to hear about a close relationship that gradually developed between the adoptive and foster families. It seemed that the observation may have provided an additional layer of containment and helped her to remain emotionally available to Rahan during the transitional period both before and after he was moved. However, the adoptive family chose not to meet me and this meant that I was not able to ask them about continuing to observe Rahan in his new home.

'Trauma-driven' and 'developmental' organisation

In the analysis of the observation notes, using grounded theory methodology (Strauss & Corbin, 1990) [28], I extracted themes that were prominent throughout the observations and related to different types of organisation. It seemed that, at times of transition and high anxiety, organisation was more likely to be driven by the dynamics of trauma - dissociation, fragmentation, panic and de-personalisation. Vicious circles of dysfunction-

al interaction are generated by the escalating impact of undigested psychic pain in this type of organisation. The result is loss of contact with the emotional reality of the infant. Particular aspects of trauma-driven organisation were identified: 'tornado', 'machine', and 'limbo', each more prominent during different periods in the life of the temporary foster placement.

The research also highlighted a different type of organisation, which I call 'developmental'. In developmental functioning, the child's experiences and states of mind occupy a central place in the adults' thoughts, preoccupations and feelings. This more integrated type of organisation shapes conditions in which emotional contact with painful realities — for the child, the foster carer and perhaps too for the adoptive parents — can be sustained.

Another finding from the observation project was the crucial role of play in mitigating the impact of experiences of discontinuity, rupture and provisionality during the infant's time in temporary foster care (Alvarez & Phillips, 1998) [1]. The research also showed that the observational approach was welcomed by social workers and the foster carers, while also highlighting moments when the integrating function that the observer comes to represent may be powerfully resisted. This became particularly apparent in a therapeutic observation which I supervised, with an infant whose start to life was severely compromised and whose first months were overshadowed by tragedy.

'Aisha'

Therapeutic observation was used to provide a closer acquaintance with Aisha, an infant whose early development was causing concern, to promote the nurturing bond between foster carer and child, and to inform care planning and preparation for a transition to a permanent family. The therapeutic observer, my colleague Martina Weilandt, is an experienced clinical social worker and mental health practitioner trained in psychoanalytic infant observation.

Aisha's mother suffered from mental health and substance abuse difficulties. Born four weeks premature after her mother had taken a high dose of heroin, Aisha received specialist care but inevitably she was looked after by a rotation of changing nurses in the neo-natal unit. Her withdrawal from foetal exposure to heroin required treatment with morphine. Her father wanted to look after her but was unable to because of his own difficulties with substance abuse. On dis-

charge from the neo-natal unit, Aisha was first placed in a foster family where there were already two young children. This placement broke down after six weeks, when the carer found the demands of all the children more than she could manage. Aged two and a half months, Aisha was moved to the care of Sharon, an experienced foster carer for babies. Sharon had no other children in her care and had the support of her back-up foster carer.

Aisha's social worker requested a consultation with the mental health service after the statutory health assessment highlighted a significant developmental delay. This sensitive social worker was also worried by Aisha's withdrawn states, which alternated with shrill, inconsolable crying. She gave a vivid description of Aisha as: 'a tiny baby with rigid muscle tone, tense and screaming in a high-pitched tone that would go on and on until she would suddenly stop.' An open-ended observational intervention was agreed, with fortnightly visits to the foster placement and regular meetings with the professional network. The complexity of Aisha's needs and her situation meant that the intervention went on to last for two years.

In her first visit, Martina's impressions of Aisha were of an infant who seemed very far away:

Aisha seemed rather pale and stiff ... when Sharon left the room, Aisha did not look at me. I felt very uncomfortable with the situation of being alone with her. The silence and aloneness after a time seemed too long and I moved to sit nearer, and talked to her quietly. Aisha stretched up her left arm until it was rigid, making her hand into a fist. She remained in this tense position until Sharon returned.

In the second visit, Martina was again left alone with Aisha for a few minutes. This time, Aisha made a very gentle, tentative movement towards the observer:

Aisha stared at me with blank eyes for what felt a very long time. Then she slowly moved her arm and placed her hand on my wrist. I was taken aback by Aisha's deliberate movement and by the lightness of her touch, like a feather, as if I had to hold my breath in not to blow her away. Aisha looked into my face, her eyes brighter. I stayed very still and talked quietly to Aisha until Sharon returned.

Martina learned that making contact with Aisha had to be achieved slowly and gradually: too much movement or sound could make her instantly withdraw; but, once established, the contact between Martina and the three month-old baby felt very intense.

Over time, Martina noticed a similar pattern in her interactions with Sharon. Many of her visits

were cancelled or postponed; sometimes, Martina waited several minutes after ringing at the door, leaving her wondering if the visit had been forgotten or was unwelcome. But once she had been let in, Martina was warmly welcomed and left in no doubt that she was expected. We puzzled over this. It was as if a layer encircled the foster-carer and baby couple, requiring a particular persistence from Martina in order to get through and make contact.

Martina had been visiting for two months when Sharon received the shocking news that Aisha's mother had died, from causes that remained unknown. During her next visit, there was a profound sense of contact between Martina and Aisha:

Aisha sat in front of me, looking at me seriously. She took hold of my hand and held it. I spoke gently in a quiet voice. As Aisha continued to look into my eyes, I responded by stroking her hand. Every now and then Aisha made a big sigh with her shoulders and chest moving. There were long periods when both of us were silent... I felt a deep sense of connectedness with her.

The impact of Aisha's mother's death seemed to be devastating, fragmenting the cohesion of the previously well-established professional network. It now seemed as if Sharon were in a vacuum: her calls and emails to professionals went unanswered. Once again, Martina's experience with the network was that re-establishing communication was difficult and time-consuming, but once contact was made, it was valued, and further meetings were welcomed. Martina's role in addition to convening the meetings, was to validate Sharon's observations of Aisha's development, share her own observations and to advocate for Aisha's psychological needs to be kept at the centre of the planning for her future care.

As the working group of professionals once more began to cohere, Martina noticed a new arrangement of furniture in the living room. Sofas and armchairs were now arranged in a circle in the middle of the room, a small table forming a movable doorway into the enclosed and cushioned space within. This seemed both to represent a womb-like space and a protective buffer for Aisha against an external world felt to be harsh and dangerous – and against a future that will bring Aisha a cruel knowledge of her mother's death.

Just as Martina had needed to persist in reaching out in order to cross the boundary between outside and inside and to establish the regular routine of the visits, so too getting inside the circle of couches took an effort- in this case, a physical one; but once inside, the feeling was one of «now you

were in, now we could actually just be». The protective zone of the circle of couches seemed to both symbolise and concretely provide a place of reprieve from feelings of shock and grief, where Aisha could be kept safe and the impact of her bereavement could be gradually processed and, some of the time, set aside.

Over the next six months, plans for Aisha's future took shape. Her father's parents, who were living in another country, came forward to adopt her. Remaining within her birth family seemed to offer potential for hope, alongside anxiety about whether her needs could be met by her grandparents. There was prolonged uncertainty as assessments continued, while the potential move to another country threatened an absolute severance of the close bond Aisha had formed with Sharon. Martina describes Sharon's task during this transitional period as 'living in a stuck transition and managing the complexity of caring for a child with an uncertain future, balancing the need to provide a loving home and allowing a close bond to develop, whilst at the same time knowing that she will move on'.

'You have seen it'

The therapeutic observer's role models a stance of keeping going forward and reaching out, while in supervision there is time and space for recognising and processing unbearable feelings. This seemed to be reflected in Sharon's capacity to go on reaching out, despite the less than clear signals that she received from Aisha. Aisha accepted comfort from Sharon rather reluctantly, but gradually she began to turn to her more. This important development helped Sharon to feel that Aisha would be able to make her needs known and find comfort from her future caregivers.

Sharon's determination to remain hopeful for Aisha and to promote her development by providing her with age-appropriate toys and stimulation came to the fore when despair threatened to overwhelm. She was keen to meet and help the grandparents and to get to know them, so that she would know who Aisha was with, but also so that there would be time for Aisha to get to know them while still having the background security of her familiar presence. The contribution of the observational intervention to an integrated transition was acknowledged by Sharon and by Aisha's social workers. The continuing availability of the professional network to take account of and validate her relationship with Sharon and to encourage Aisha's grandparents to make a connection with Sharon may have owed something to the ongoing persistence of the therapeutic observer and the

continuity modelled and symbolised by the observer's role. It was now Sharon who advocated for Martina's continuing involvement in the professional network, insisting that she was integral to the planning and should be there when the grandparents first came to see Aisha.

«You have been coming to visit us for such a long time. You have seen it. You are important in Aisha's life».

Martina was able to advise about Aisha's likely emotional needs in her new home. She could describe from repeated experience how quickly Aisha could be overwhelmed by too many new experiences or new adults too soon. Her traits of premature self-sufficiency meant that she did not seek help easily and might be experienced as self-reliant, when in fact she needed more attuned care and individual attention than a typically-developing child.

Aisha's grandparents had been talking on the phone with Sharon for several months before their first visit. After a three-week introductory period when they visited every day, learned her routines and gradually spent more time with her alone, Aisha was taken to her new home. The family gathered around and we heard that one of her younger uncles became an active helper to her grandparents. Her grandparents maintained contact with Sharon, talking with her on Skype, seeking her advice and sending photos. They asked Martina to send a letter that they could use to help find psychological support from services in their country.

As in the previous observation with Rahan, here too the observer's role involved an extra effort to 'get in' and to 'stay connected', particularly as the time for the move away from the foster home approached. These repeated efforts bring us back to Freud's idea of attention as a form of energy: the undivided attention given to Aisha seemed to awake a profound response in her that helped to sustain the motivation and energy that Martina needed to go on reaching out. We thought about how Aisha may have internalised the experience of being fully attended to, hoping that this might help to sustain her through the move to a new family in another country and the developmental challenges of childhood and adolescence.

Play and recovery

Observational interventions have informed our work with foster carers and social workers, particularly in relation to how play can promote attunement in foster placements and help to prepare for transitions. Children who are referred for mental health assessment or treatment are frequently described as unable to play. The play

of traumatised children can have a mind-numbing quality: the endless crashing of toy cars, random throwing of toys, breaking off a game just when the other person is joining in, can have a joyless quality that is hard to stay with. Caregivers may feel paralysed by something concrete and driven in play in which something is re-enacted, over and over again, rather than being explored and processed, leaving child and carer feeling ever more isolated from each other. At the same time, play can have a crucial function in mediating and mitigating the additional stresses that each stage of development brings for children living in temporary relationships, as I saw when Nadira played peekaboo with Rahan.

Watch me play!

One day, five year-old Angus asked me to 'Shut the door and watch me play!'. The experience that he was instinctively expecting is part of typical development in many cultures, but can be inhibited by the anxieties and uncertainties surrounding young children in care. The developmental value of child-led play is fundamental in early years education, but often less well understood in social care contexts. The approach we have developed for brief interventions and trainings with foster carers and social workers is focussed on child-led play together with undivided attention from the caregiver for short but regular periods of time. We combine this focus with sharing key points from child developmental research that are particularly relevant to foster caring.

The core principle of the developmental guidance is that a secure attachment with a primary caregiver is the foundation on which a child's future relationships will be based. We also discuss how exploratory play comes before formal learning, and how it may involve making a mess, getting things 'wrong' or doing things differently. In our work together with foster carers and social workers we aim to convey that thinking about the meaning of children's communications helps them

to develop a sense of self, and to learn. We also give advice about toys, television and screens (Lerner and Barr, 2014) [17]. The living presence of the foster carer can be effaced for a child who is surrounded by televisions, computers and automated toys: instead of the responsive intimacy that healthy development depends on, the child may experience a cacophony of recorded voices, electronic music and the over-stimulation of randomly flashing lights. The child's signals and cues cannot be noticed or responded to, and this may lead to both carer and child withdrawing from each other and a situation where good physical care is being provided but the child remains in an emotional void.

'Do I matter to her?'

Nina was five months old when her foster carer, Jane, expressed concerns about her shrill, persistent crying and sudden mood changes. Born addicted to heroin, she had spent her first two weeks of life in a special care baby unit. When I visited the foster home, Nina next to Jane on a sofa in a bright living room, near a large television and surrounded by battery-operated toys. A radio in the nearby kitchen vied with the loud voices of the television programme. I saw again and again that Nina glanced briefly in Jane's direction after a particularly loud noise, and then dropped her gaze when Jane was looking elsewhere. As this went on, Nina's face became paler and her arms and legs seemed to stiffen.

It seemed that Jane may have lost confidence that her presence and attention were important for Nina. We were able to spend some time thinking together about what might help Nina to regulate her high levels of arousal. Turning the television off and putting away the mechanical toys created a quieter environment in which Jane could hold Nina in her arms, talk quietly or sing to her, and notice and get to know her rapid, fleeting facial expressions. This helped Jane to see when Nina was ready for play and when she needed to rest. It also helped Nina to send clearer signals and cues to the caregiver whose attention was now on her.

Encouraging Jane to provide Nina with undivided attention for regular periods during the week increased Jane's confidence in attuning and interacting with her foster baby. Repeatedly experiencing familiar responses in the transitional space provided by play created a 'rhythm of safety' for Nina (Tustin, 1986) [30]. Increasingly pleasurable interactions now began to be described as she

What is Watch Me Play?
Child-led play
 +
Undivided attention
 +
Developmental guidance

began to seek Jane's attention, her long gazes giving way to slow smiles as Jane talked to her and waited for her response. Jane reported to her social worker that she felt she was getting to know her foster baby in a different way: she began to recognise the likely stressors for Nina and felt more able to anticipate her changes of mood and to soothe her when she was upset. The long periods of inconsolable crying lessened. This brief intervention brought home to me how hard it must have been for a first time foster carer to feel that she could be close to and important for the traumatised infant in her care.

Foster carers looking after toddlers may find difficulty in allowing the kind of free play that provides opportunities for children to express themselves. For Shalona, a shy, pretty three year-old who spoke in a whisper and avoided any physical comfort from her thoughtful foster carer, Kella, a shift was seen after two Watch Me Play! sessions with telephone support in between the sessions. My colleague noticed that as soon as Shalona started to play, Kella asked questions and made suggestions about what she could do next. It seemed that Kella very much wanted to find a way of giving something to Shalona, and in doing so, unwittingly, became intrusive. When Kella was able to take a step back, she began to see how Shalona was able to play more freely. A new side of Shalona began to emerge: she could now show the toy animals fighting, shout when she was winning at Snap, and ask to be held on Kella's lap when she was upset. Kella felt that Shalona had come alive, and had become a three year-old child instead of

a 'mini-adult'. The focus on play and undivided attention for a short period of time helped child and carer to find each other and Kella began to enjoy looking after Shalona more, even when she became less compliant and more challenging.

Child-led play is integral to interventions for children who may have developmental or attachment difficulties (Alvarez and Phillips, 1998; Bratton et al., 2006; Sunderland, 2007) [1,3,29]. Studies of children recovering from malnourishment report reduced mortality and increased speed of recovery in children who received intensive feeding and psychosocial support, using the principles of focusing complete attention on the child and promoting play, compared to children who received intensive feeding only (WHO, 2006) [35]. A focus on psychological well-being was needed in addition to feeding to generate the life-giving emotional connectedness between children and their caregivers.

Many factors may underlie situations that can arise in which foster carers become distant from the children they are looking after. There may have been repeated, unprocessed losses. Foster carers may feel unvalued and unimportant in a climate that militates against validating the parenting they provide.

I met Noemi, aged 2 and a half, and her foster carer Linda, following concerns that the care being provided in the foster home was 'functional'. Noemi, a sturdy toddler with a sombre facial expression, glanced at the dolls' house in the playroom without turning to Linda. I sat on the floor of the playroom with a small selection of toys and invited Noemi to play. Slowly she picked up one animal after another. In a loud voice, Linda began to tell Noemi the names of the animals and told her to repeat them. Noemi turned away and stared into space. Linda told me this was Noemi acting like a sulky teenager. I encouraged Linda to sit on the floor and just watch what Noemi chose to do and then we could talk about what we had each

How to do «Watch Me Play!»

- Plan a regular time when you can give your child your undivided attention for 20 minutes
- Turn off TV, computers and phone
- Put out simple toys that let your child use their imagination
- Sit on or near the floor and tell your child how long you have got
- Watch your child play and show interest by describing what they do
- Let your child take the lead
- Join in the play if your child asks you to
- Notice how it feels to be with your child playing
- Help your child prepare to finish
- Keep your child's drawings in a folder or a drawer
- If watching your child play feels difficult, talk with a colleague, a family member or friend, your health visitor, social worker, or GP

How could WMP help me and my child?

- You and your child could enjoy being together in a different way
- Your child could develop more confidence, communicate more clearly and concentrate for longer
- You could get more confident about understanding your child's signals
- You could get a clearer idea of your child's interests, skills, and any worries

seen. When Linda sat down near her, Noemi took some cushions and a blanket and played at going to bed. Linda began to talk in a quieter voice, describing to Noemi what she was doing. In the next two sessions, Noemi repeated this game with increasing delight, and began to play peekaboo with Linda, hiding behind the blanket.

In the third session, Noemi lifted her arms to be held by Linda. I saw her relax into her lap, her rigid muscle tone softened and I felt a deep relief. Noemi's sombre expression lifted more often into a smile and she vocalised more freely. Linda told me: 'the house feels lighter'. I did not have the scope to explore the underlying causes of the alienation that seemed to have come about between Linda and Noemi, or the opportunity to follow up this intervention, but it seemed that the transitional space of play and the experience of mutual delight that it afforded had allowed something to become freed up and created more warmth and attunement between carer and child.

Watching a child play, describing the play, and providing undivided attention for short periods of time can do no harm. Trainings in clinical observation and child development may be helpful and reflective supervision is always important in work with children who have experienced trauma and disrupted care. It is likely to be helpful to observe alongside a clinician or to discuss what is seen in the child's play with another interested adult, but the Watch Me Play! approach is not a brand. It is a flexible approach that can provide a helpful first stage before further more intensive treatment such as video-interactive approaches, parent-infant psychotherapy or individual child psychotherapy, if they are needed, and available.

Where possible we offer around six sessions with foster carers and children together, often with telephone support to the carer between sessions, but the approach is flexible enough to be used in briefer interventions of just one or two sessions with telephone follow-up. It has also been possible to follow a child from foster placement to foster placement and to the adoptive

Roles of the clinician in Watch Me Play!

Modelling the approach with carer and child

Showing interest in the child's play and the carer's observations

Noticing if it is difficult to provide undivided attention, a quiet environment, the right toys, or to let the child take the lead

Feeding back sensitively to child and carer

Making a time to discuss and share observations with the carer

Reflecting together on feelings in the play and how it feels to be with the child

Encouraging the carer to make a regular time for WMP

Feeding back into care planning and advocating for the child's psychological needs

Access supervision

home, providing an extra layer of continuity for the child, with the same approach being used by each caregiver.

Conclusion

Making sense of observations and feelings — Freud's 'observing thought' — seems to create a potential space in which something new can develop. Bringing professionals together with a focus on making connections with the child's experiences reflects the gathering and binding function that Freud ascribes to the life instinct. This approach can be particularly helpful in situations where it is difficult to maintain a focus on the child or to feel hopeful for the child.

Observational work with young children in temporary foster care can be both rewarding and harrowing, bringing closer contact with realities in the lives of infants and young children whose families of origin have broken down, always painfully. Working together, focusing on meaning and seeking out life-seeking energy through the power of attention helps to make it possible for painful experiences to become known and provides a frame in which vulnerable children can be seen and heard.

REFERENCES

1. Alvarez A, Phillips A. (1998). The importance of play: A child psychotherapist's view. *Child Psychology and Psychiatry Review*. 3; 3: 99—104.
2. Biehal N. (2007). Reuniting children with their families: Reconsidering the evidence on timing, contact and outcomes. *British Journal of Social Work*. 37: 807—823.
3. Bratton S, Landreth G, Kellam T, Blackard SR. (2006). *Child Parent Relationship Therapy (CPRT) Treatment Manual: A 10-session filial therapy model for training parents*. New York: Routledge.
4. Center for the Developing Child. (2012) Serve and return interaction. YouTube citation accessed 07/07/2015. <http://www.developingchild.harvard.edu>
5. De Jong M. (2010). Some reflections on the use of psychiatric diagnosis in the looked-after or 'in care' child population. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*. 15; 4: 589—599.
6. Freud S. (1895). *Project for a Scientific Psychology*. Standard Edition. 1. London: Hogarth.

7. Freud S. (1912). Recommendations to physicians practising psycho-analysis. Standard Edition. 12. London: Hogarth.
8. Freud S. (1914). Remembering, repeating and working through. (Further recommendations on the technique of Psycho-analysis, II). Standard Edition. 12. London: Hogarth.
9. Freud, S. (1917) A metapsychological supplement to the theory of dreams Standard Edition, 14. London, Hogarth
10. Freud, S. (1920). Beyond the pleasure principle. Standard Edition, 18. London: Hogarth.
11. Freud, S. (1923) Two encyclopaedia articles, Standard Edition, 18. London, Hogarth.
12. Hillen, T., Gafson, L. et al. (2012) Assessing the prevalence of mental health disorders and needs among preschool children in care in England. An unmet need for greater care. *Infant Mental Health Journal*, 33, 4, 411–420.
13. Houzel, D. (1999) A therapeutic application of infant observation in child psychiatry. *Infant Observation*, 2, 3, 42–53.
14. Houzel, D. (2010) Infant observation and the receptive mind. *Infant Observation*, 13, 2, 119–133.
15. Gerhardt, S. (2004) *Why Love Matters: how affection shapes a baby's brain*. London, Brunner Routledge.
16. Lanyado, M. (2003) The emotional tasks of moving from fostering to adoption: transitions, attachment, separation and loss. *Clinical Child Psychiatry and Psychology*, 8, 3, 337–349.
17. Lerner, C., and Barr, R. (2014) *Screen Sense: Setting the Record Straight Research-Based Guidelines for Screen Use for Children Under 3 Years Old*. Washington, DC, ZERO TO THREE. <https://www.zerotothree.org/>
18. McCrory, E., De Brito, S., and Viding, E. (2011) Heightened neural reactivity to threat in child victims of family violence. *Current Biology*, 21, 23, R947–948.
19. McClure, R. (1981) *Coram's Children: The London Foundling Hospital in the Eighteenth Century*. New Haven, Yale University Press.
20. McFadyen, A. (1994) *Special care babies and their developing relationships*. London and New York, Routledge.
21. Negri, R. (1994) *The newborn in the intensive care unit. A neuropsychanalytic prevention model*. London: Karnac.
22. Rhode, M. (2007) 'Infant observation as an early intervention'. In ACQUARONE, S. *Signs of autism in infants. Recognition and early intervention*. London: Karnac.
23. Robertson, J. & Robertson, J. (1989). *Separation and the very young*. London: Free Association.
24. Rustin, M. (2014) The relevance of infant observation for early intervention: containment in theory and practice, *Infant Observation*, 17:2, 97–114, DOI: 10.1080/13698036.2014.928025
25. Selwyn, J. et al. (2010) Pathways to permanence for Black, Asian and Mixed Ethnicity Children. BAAF/ Adoption Research Initiative.
26. Selwyn J, Wijedasa D, Meakings S (2014) *Beyond the Adoption Order: Challenges, Interventions and Adoption Disruption*. Research Report. London, Department for Education.
27. Sinclair I, Baker C, Wilson K, et al. (2005) *Foster Children: Where They Go and How They Get On*. London, Jessica Kingsley Publishers.
28. Strauss, A. and Corbin, J.A. (1990) *Basics of qualitative research: grounded theory, procedures and techniques*. Thousand Oaks, Sage Publications.
29. Sunderland, M. (2007) *What every parent needs to know. The incredible effects of love, nurture and play on your child's development*. London and New York, Dorling Kindersley.
30. Tustin, F. (1986) *Autistic Barriers in Neurotic Patients*. London, Karnac.
31. Urwin, C. and Sternberg, J. (2012) *Emotional lives. Infant observation and research*. London, Routledge.
32. Wakelyn, J. (2011) Therapeutic observation of an infant in foster care. *Journal of Child Psychotherapy*, 37, (3), 280–310.
33. Wakelyn, J. (2012). Observation as a therapeutic intervention for infants and young children in care. *Infant Observation* (15, 1), 49–66.
34. Ward, H., Munro, E., and Dearden, C. (2006). *Babies and young children in care: life pathways, decision-making and practice*. London, Jessica Kingsley.
35. World Health Organisation (WHO) (2006) *Mental health and psychosocial well-Being among children in severe food shortage situations*. Department of Mental Health and Substance Abuse (MSD).
36. Winnicott, D. W. (1965) 'Providing for the child in health and in crisis'. In *The maturational processes and the facilitating environment*. London: Hogarth.
37. Winnicott, D. W. (1986) 'The concept of a healthy individual'. In: *Home is where we start from*. Harmondsworth, Penguin (first published 1965).

Сведения об авторах:

Уиклин Дженнифер — преподаватель, клин. и научный руководитель/супервизор, зам. руководителя службы первого шага, службы сотрудничества Тавистокской клиники со службой здравоохранения и социальной помощи в округе Харинг.

Статья поступила в редакцию 13.10.2017 г.

ВНИМАНИЕ!

Изменения в оформлении списка литературы

Согласно Приказу МОН Украины № 40 от 12.01.2017 г. «Об утверждении требований к оформлению диссертаций» вносятся изменения в оформление списка литературы в журнале. Теперь оформление осуществляется в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах.

Примеры оформления литературных источников

Журнальная публикация

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49-53.

Книга

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

Глава в книге

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название раздела (главы). В кн. Автор книги. Название книги. Под ред. Фамилия СС. Город: Издательство: 256.

Интернет-ресурс

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название статьи. Название журнала/книги (если есть). URL-адрес публикации.

Оформление литературы по новым требованиям повысит возможности поисковых ресурсов в интернете, и, как следствие, цитируемость авторов.

УДК 616.61-089.873:616.613-007.63-053.2

В.А. Дмитрияков¹, В.Н. Свекатун¹, М.С. Стоян², Г.В. Корниенко¹

Селективно-сегментарная резекция почки как альтернатива органосохраняющим операциям при гидронефрозе у детей

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина

²КУ «Запорожская городская многопрофильная детская больница №5», Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.2(90):26-30; doi 10.15574/SP.2018.90.26

Цель: оценка эффективности сегментарно-селективной резекции почки как органосохраняющего метода оперативного лечения терминальных стадий врожденного гидронефроза у детей.

Материалы и методы. С 1987 г. по настоящий момент в клинике детской хирургии г. Запорожья пролечено 32 ребёнка с терминальными стадиями врожденного гидронефроза в возрасте от 1 года до 17 лет, средний возраст составил 4 года 2 мес.; мальчиков было 13 (40,63%), девочек — 19 (59,37%). Больных оценивали по четырехбалльной системе: «отлично» — 8 (25%); «хорошо» — 10 (31,25%); «удовлетворительно» — 11 (34,375%). Неудовлетворительный результат получен у одного ребенка, которому была выполнена первичная нефрэктомия, на основании интраоперационных данных. Отдаленные результаты оценивали в сроки от 5 до 20 лет. Проводились рентгенологические, ультразвуковые, уродинамические исследования.

Результаты. Проведенные исследования подтвердили неравномерность, очаговость поражения почечных структур, вследствие сегментарной почечной дисплазии, различия в кровоснабжении отдельных участков почки, гетерохронии сегментов почки. Даже при поздних стадиях гидронефроза у детей сохраняются участки нормально функционирующих почечных структур, которые могут развиваться и выполнять возложенную на них функцию. Предложенная методика позволяет восстановить пассаж мочи и сохранить почку. Положительный результат достигнут у 31 (96,88%) пациента.

Выводы. Предложенный метод является альтернативой органосохраняющим операциям и позволяет значительно сократить число неудовлетворительных результатов оперативного лечения у детей с поздними стадиями заболевания. Функциональная возможность оперированной почки во многом определяется выраженностью адаптивных процессов оперированного органа и организма в целом.

Ключевые слова: дети, селективно-сегментарная резекция, органосохраняющие операции, гидронефроз.

Selective-segmental resection of the kidney as an alternative to nephrectomy in children with hydronephrosis

V.A. Dmytriakov¹, V.M. Svekatur¹, M.S. Stoyan², H.V. Kornienko¹

¹Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

²CI «Zaporizhzhia City Multidisciplinary Children's Hospital No. 5», Zaporizhzhia, Ukraine

Objective: to assess the effectiveness of segmental-selective partial nephrectomy as the method of organ sparing surgery for terminal stages treatment of congenital hydronephrosis in children.

Material and methods. Since 1987 and up to date, 32 children with terminal stages of congenital hydronephrosis aged from 1 to 17 years (the average age was 4 years and 2 months) have been treated at the clinic of paediatric surgery in Zaporizhzhia; there were 13 boys (40.63%) and 19 girls (59.37%). The patients were evaluated according to a four-score system: score «excellent» had 8 (25%) patients, «good» — 10 (31,25%), «satisfactory» — 11 (34.375%) patients, and «unsatisfactory» was observed in 1 case. Long-term results were evaluated during the period of 5 to 20 years. An unsatisfactory outcome was observed in one child who had primary nephrectomy on the basis of intraoperative data. X-ray, ultrasound, urodynamic studies were carried out.

Results. The conducted study confirmed irregularity, lesion locality of renal structures due to segmental renal dysplasia, differences in blood supply of particular areas of the kidney, heterochronicity of the kidney segments. Even in the advanced stages of hydronephrosis, the areas of normally functioning renal structures are preserved in children that allow developing and performing their functions. The proposed technique allows restoring the passage of urine and preserves the kidney. A positive result was achieved in 31 (96.88%) patients.

Conclusions. The proposed technique is an alternative to nephrectomy, allows significantly reducing the number of unsatisfactory outcomes of surgical treatment in children with the advanced stages of the disease. The functional capacity of the operated kidney is largely determined by the adaptive process severity in the operated organ and the organism as a whole.

Key words: children, selective-segmental resection, organ sparing surgery, hydronephrosis.

Селективно-сегментарна резекція нирки як альтернатива операціям з видалення органу при гідронефрозі у дітей

V.O. Дмитрияков¹, В.М. Свекатун¹, М.С. Стоян², Г.В. Корниенко¹

¹Запорізький державний медичний університет, Україна

²КЗ «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня №5», Україна

Мета: оцінка ефективності сегментарно-селективної резекції нирки як методу органозберігаючого оперативного лікування термінальних стадій вродженого гідронефрозу у дітей.

Матеріали і методи. З 1987 року і до сьогодні у клініці дитячої хірургії м. Запоріжжя проліковано 32 дитини з термінальними стадіями вродженого гідронефрозу віком від 1 року до 17 років, середній вік склав 4 роки 2 міс.; хлопчиків було 13 (40,63%), дівчаток — 19 (59,37%). Хворих оцінювали за чотирьохбальною системою: «відмінно» — 8 (25%); «добре» — 10 (31,25%); «задовільно» — 11 (34,375%). Віддалені результати оцінювали в терміни від 5 до 20 років. Незадовільний результат отримано у однієї дитини, якій була виконана первинна нефрэктомія, на підставі інтраопераційних даних. Проводилися рентгенологічні, ультразвукові, уродинамічні дослідження.

Результати. Проведені дослідження підтвердили нерівномірність, локальність ураження ниркових структур внаслідок сегментарної ниркової дисплазії, відмінностей у кровопостачанні окремих ділянок нирки, гетерохронії сегментів нирки. Навіть при пізніх стадіях гідронефрозу у дітей зберігаються ділянки нормально функціонуючих ниркових структур, які можуть розвиватися і виконувати свої функції. Запропонована методика дозволяє відновити пасаж сечі і зберегти нирку. Позитивний результат досягнутий у 31 (96,88%) пацієнтів.

Висновки. Запропонований метод є альтернативою операціям з видалення органу, дозволяє значно скоротити кількість незадовільних результатів оперативного лікування у дітей з пізніми стадіями захворювання. Функціональна можливість оперованої нирки визначається виразністю адаптивних процесів оперованого органу та організму в цілому.

Ключові слова: діти, селективно-сегментарна резекція, органозберігаючі операції, гідронефроз.

Введение

По данным литературы, гидронефроз у детей составляет до 1:1000–1:2000 (Н. Lee et al., 2009). Этим обусловлено то, что среди хирургических вмешательств при пороках развития верхних мочевых путей основное место принадлежит операциям, устраняющим обструкцию лоханочно-мочеточникового сегмента (Л.А. Дерюгина, 2001; В.В. Ростовская, 2003; Myers, 2001). У каждого третьего ребенка после проведенной уретеропиелопластики по восстановлению проходимости мочеточника сохраняются уродинамические нарушения, наблюдавшиеся и до лечения (С.А. Peters, 1996; D. Desai, 1998). В последнее время, благодаря развитию современных диагностических методик, широкому использованию ультразвукового исследования плода, данный порок выявляется чаще [5]. Но и в настоящее время выбор терапии гидронефроза остается предметом оживленных дискуссий. За прошедшие десятилетия развитие оперативного лечения данного заболевания прошло путь от фактически неизбежной нефрэктомии, при поздней диагностике и потере функции почки, до сохраняющих и восстанавливающих функцию пораженного органа реконструктивных операций. В условиях развития современной хирургии снижение инвазивности оперативных вмешательств все более актуально, а благодаря накопленному мировому опыту пересматриваются «золотые стандарты» оперативных методик [3].

Органосохраняющая тактика в детской хирургии должна быть основополагающей. Особое значение эта тактика приобретает при выборе метода лечения поздних стадий гидронефроза. У детей, перенесших нефрэктомию, риск развития хронической почечной недостаточности многократно возрастает, и больные требуют длительной серьезной её профилактики. Это обусловлено ростом организма и возрастающей нагрузкой на оставшуюся почку. В нашей клинике внедрена и на протяжении последних лет успешно развивается органосохраняющая тактика лечения терминальных стадий врожденного гидронефроза у детей.

Цель работы: оценить эффективность сегментарно-селективной резекции почки как метода органосохраняющего оперативного лечения терминальных стадий врожденного гидронефроза у детей; обосновать целесообразность и эффективность сегментарно-селективной резекции почки у детей с гидронефрозом с позиции его патогенеза.

Материал и методы исследования

Проведенные на базе отделений клиники детской хирургии г. Запорожья обследования детей с врожденным гидронефрозом подтвердили неравномерное, очаговое поражение почечных структур, обусловленное сегментарной почечной дисплазией, различием в кровоснабжении отдельных участков почки, явлениями гетерохронии, анатомическими особенностями сегментов почки [1,2,4]. Даже при поздних стадиях гидронефроза у детей сохраняются участки нормально функционирующих почечных структур, которые при определенных условиях могут развиваться и выполнять возложенную на них функцию. Сегментарно-селективная резекция почки, с иссечением отделов пораженной нефункционирующей паренхимы и утративших сократительную способность чашечек, резекцией лоханки и пластикой пиелoureтерального сегмента, позволяет восстановить пассаж мочи и сохранить почку. При этом важным в повышении результативности терапии является раннее проведение оперативного лечения гидронефроза с дальнейшим длительным наблюдением за больным и осуществлением комплекса мер реабилитации функции прооперированной почки.

Критерием необратимости патологических изменений были: степень нарушения гемодинамики участков почки по данным ультразвукового исследования с доплеровским картированием, толщина паренхимы менее 0,5 см, результаты компьютерной ренангиографии, гистоморфологические изменения, при пункционной биопсии.

С 1987 г. в отделениях детской хирургии г. Запорожья используется разработанная и вне-

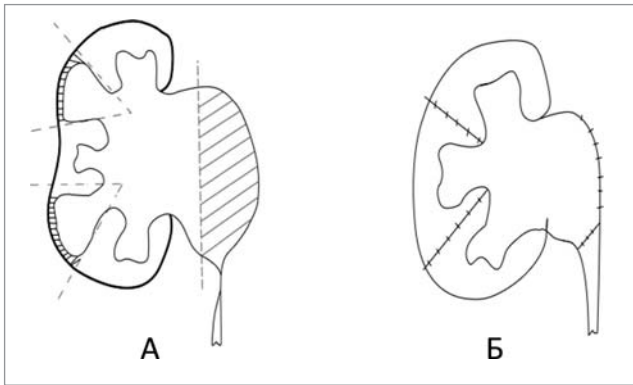


Рис.1. Схема операции сегментарно-селективной резекции гидронефротической почки: А — состояние до операции, Б — состояние после операции

дренная в практику методика оперативного лечения поздних стадий гидронефроза, заключающаяся в сегментарно-селективной резекции почки вместе с пиелoureтеральным сегментом и лоханкой (Авторское свидетельство на изобретение А.с.1690697 СССР, МКИЗ А61 В17/00. Способ лечения гидронефроза / А.Е. Соловьев, В.А. Дмитриков (СССР) — № 4407938/14; заявл. 11.04.88; опубл. 15.11.91, Бюл. № 42), схема представлена на рис.1.

Суть методики заключается в следующем. Поясничный вид доступа был выбран как наиболее приемлемый. Производится вскрытие паранефрального пространства, с последующим выделением почки, лоханки и верхней трети мочеточника. По передней поверхности лоханки производится продольный разрез, через который вводится одна из ножек измерительного прибора (модифицированного кронциркуля) внутрь почки. Вторая ножка размещается по передней поверхности почки. Расстоянием между ножками кронциркуля измеряется толщина и границы истонченных участков почечной паренхимы. Инъекционной иглой производятся точечные перфорации фиброзной капсулы, маркируются участки, истонченные менее 0,5 см, характеристики которых сравниваются с данными УЗИ и компьютерной ренангиографией. После этого производится кратковременное пережатие сосудистой ножки почки мягким зажимом, чтобы минимизировать потерю крови и создать относительно бескровное поле для селективной резекции и последующей реконструкции почки. Резецировались от двух до шести истонченных участков паренхимы и подлежащие атоничные чашечки. Заключительным этапом проводятся гемостаз и герметизация чашечнолоханочной системы путем ушивания оди-

ночными узловыми швами паренхимы, в поперечном или косопоперечном направлении. Далее выполняется операция Хайнса—Андерсена—Кучера. Лоханочно-мочеточниковый сегмент интубируется, производится нефростомия. Интубатор удаляется на 10–12 сутки. Нефростомическая трубка удаляется на 21 сутки после проведения пробы на проходимость пиелoureтерального сегмента.

Результаты исследования и их обсуждение

Принципы органосохраняющей хирургии наиболее актуальны в детском возрасте, что обуславливает необходимость максимального сохранения нормально функционирующей почечной паренхимы.

Во время оперативного лечения терминальных стадий гидронефроза необходимо соблюдать следующее требование: сохранение физиологического соответствия между объемом чашечек и объемом лоханки с диагностикой наиболее пораженных участков гидронефротически измененной паренхимы [6].

Очаговый характер поражения почечных структур обоснован различиями анатомо-топографических характеристик разных участков почек, а также проявлениями гетерохронии и дисплазии почечной паренхимы [1]. Однако в определенный момент наиболее пораженные отделы гидронефротической почки усиливают свое патологическое влияние на ещё функционирующие структуры [2]. Это объясняет наличие выраженного сегментарного кровоснабжения и иннервации почки, что носит компенсаторно-приспособительный характер. Отсюда вытекает, что даже при самых тяжелых случаях гидронефроза остаются участки менее пораженных почечных структур, которые могут не только сохраняться, но и восстанавливаться (дозреть) при создании определённых условий функционирования и дальнейшего созревания [5]. Исходя из этого, дифференциальный селективный подход к определению жизнеспособ-

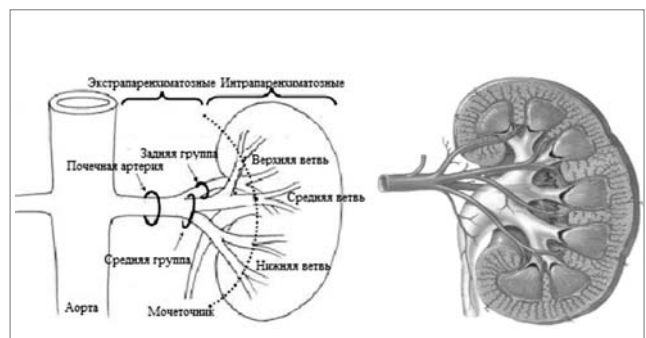


Рис.2. Анатомия левой почечной артерии

собных участков скомпрометированной почки более чем актуален.

При выполнении данного вида оперативно-го вмешательства существует опасность повреждения сосудов, как магистральных, так и внутрипочечных, сегментарных. Для этого хирургу необходимо помнить, что деление почечной артерии происходит радиально ориентировано (рис. 2).

Этот факт необходимо использовать для точного выполнения оперативной техники и интраоперационного гемостаза, которые являются краугольными камнями в профилактике послеоперационных кровотечений. Важным моментом является полное удаление эпителиальной выстилки чашечки и исключение формирования замкнутых полостей, что помогает избежать формирования мочевых свищей.

В клиниках детской хирургии г. Запорожья с 1987 г. по настоящий момент пролечено 32 ребёнка с терминальными стадиями врожденного гидронефроза в возрасте от 1 года до 17 лет. Средний возраст составил 4 года 2 мес., из них 13 (40,6%) 3 мальчиков и 19 (59,37%) девочек. Показанием к сегментарно-селективной резекции почки служило истончение толщины паренхимы менее 0,5 см с сохранением функционирующих участков паренхимы с толщиной более 0,5 см по данным ультразвукового исследования с доплеровским картированием и компьютерной ренангиографии. Обследование и лечение детей проводилось с соблюдением биоэтических норм.

Длительность операции составила от 90 до 150 мин, в среднем 125 мин ($\pm 17,2$). Из осложнений отмечено интраоперационное кровотечение у 2 (6,25%) пациентов, которым не потребовалось переливание препаратов крови. Гипертермия отмечалась у 11 (34,38%) пациентов. Пребывание в клинике в послеоперационном периоде 15–22 дня, в среднем 18,6 дня ($\pm 2,3$). Вторичных нефрэктомий не было [4].

Отдаленные результаты оценивали в сроки от 5 до 20 лет. Проводились рентгенологические, ультразвуковые, уродинамические исследования.

Основанием для выводов служили данные исследования: рост почки, восстановление уродинамики, отсутствие обострений пиелонефрита, отсутствие ренальной гипертензии. Соответственно результат оценивали по четырехбалльной системе: отлично – 8 (25%); хорошо – 10 (31,25%); удовлетворительно – 11 (34,375%) пациентов. Неудовлетворительный результат получен у одного ребенка, которому была выполнена первичная нефрэктомия, на основании интраоперационных данных (истончение толщины паренхимы до 0,2–0,3 см, наличие афункциональных участков почки). Положительный результат достигнут у 31 (96,88%) пациента.

Выводы

1. Разработанный и внедренный в практику метод сегментарно-селективной резекции почки при терминальном гидронефрозе является альтернативой органосохраняющим операциям.

2. Ранняя диагностика наиболее пораженных участков гидронефротически измененной паренхимы увеличивает качество проведенной операции.

3. Предложенная методика позволяет значительно сократить число неудовлетворительных результатов оперативного лечения у детей с поздними стадиями заболевания.

4. Установлено, что функциональная возможность оперированной почки во многом определяется выраженностью адаптивных процессов оперированного органа и организма в целом.

Перспективы дальнейших исследований. Нарушения уродинамики у детей, особенно в терминальной стадии, нуждаются в дальнейших исследованиях, что откроет новые возможности в ранней диагностике, увеличит количество и качество органосохраняющих операций в детском возрасте. Доказанная эффективность предложенной методики сегментарно-селективной резекции почки даёт право на её использование в клинике с дальнейшим усовершенствованием.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитряков ВА, Свекатун ВН, Стоян МС, Корниенко ГВ, Полищук ВД. (2017). Патогенетическое обоснование малоинвазивных методик в коррекции гетерохронии органов мочевыводящей системы. Запорожский медицинский журнал. 4(19): 436—440.
2. Дмитряков ВА. (1991). Диагностика и лечение поздних стадий врожденного гидронефроза у детей. Москва.
3. Минин АЕ, Каганцов ИМ, Турабов ИА. (2013). Лечение гидронефроза — от нефрэктомии до NOTES технологий. Экспериментальная и клиническая урология. 2: 128—136.
4. Соловьев АЕ, Дмитряков ВА, Барухович ВЯ. (2001). Отдаленные результаты сегментарно-селективной резекции почки при врожденном гидронефрозе у детей. Материалы конференции детских урологов. Москва: 134.
5. Bruner B, Breau RH, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. (2011). Renal nephrometry score is associated with urine leak after partial nephrectomy. BJU Int. 108: 67—72.
6. Tobert CM, Boelkins B, Culver S, Mammen L, Kahnoski RJ, Lane BR. (2014). Surgeon assessment of renal preservation with partial nephrectomy provides information comparable to measurement of volume preservation with 3-dimensional image analysis. J Urol. 191: 1218—1224.

Сведения об авторах:

Дмитряков Валерий Александрович — д.мед.н., проф. каф. детских болезней Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Свекатун Вячеслав Николаевич — очный аспирант каф. детских болезней Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Стоян Михаил Сергеевич — врач-интерн КУ «Запорожская городская многопрофильная детская больница №5». Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, д. 28-А.

Корниенко Григорий Васильевич — к.мед.н., ассистент каф. детских болезней Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Статья поступила в редакцию 17.10.2017 г.

Шановні колеги!



Запрошуємо Вас взяти участь в роботі ХХ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова (Сідельниковських читань), яка внесена за № 189 до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які будуть проводитись у 2018 році МОЗ України та НАМН України.

Конференція відбудеться 19–21 вересня 2018 року на базі Харківського національного медичного університету. Участь у форумі безкоштовна, попередня реєстрація буде проводитись безпосередньо перед початком конференції.

Під час читань 19–20 вересня 2018 року будуть розглянуті питання первинної медичної допомоги дітям; сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики поширених захворювань дитячого віку на засадах доказової медицини; пріоритетні завдання педіатричної науки та практики; актуальні питання імунпрофілактики, стримування антибіотикорезистентності, запобігання поліпрагмазії та ін.

21.09.2018 відбудеться навчально-методична нарада з актуальних питань викладання педіатрії у закладах вищої освіти та закладах післядипломної освіти.

До участі запрошуються лікарі-педіатри, лікарі інших педіатричних спеціальностей, лікарі зі спеціальності «загальної практики — сімейна медицина», організатори охорони здоров'я, співробітники педіатричних кафедр та кафедр сімейної медицини закладів вищої освіти та закладів післядипломної освіти, профільних науково-дослідних установ МОЗ України та НАМН України.

У відповідності до наказу МОЗ України від 07.07.2009 № 484, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 27.07.2009 № 693/16709, учасники конференції отримують сертифікат

МОЗ України, який надає відповідну кількість балів для атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії.

Іногородніх учасників конференції просимо заздалегідь потурбуватися про місце проживання у м. Харкові та квитки на поїзд.

Докладніше про науково-практичну конференцію, її програму, місце проведення на сайті:

<http://conference-sidelnikov.org.ua>

<http://scientificfederation.com/pediatrics-neonatology-2018/index.php>

УДК 616.248-07-053.6

О.К. Колоскова, Л.О. Безруков, О.О. Шахова

Клініко-імунологічні особливості перебігу бронхіальної астми у підлітків за результатами багаторічного динамічного спостереження

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.2(90):31-36; doi 10.15574/SP.2018.90.31

Мета: оцінити клініко-імунологічні показники бронхіальної астми (БА) у дітей підліткового віку у післянападному періоді за результатами багаторічного динамічного спостереження.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-імунологічне обстеження 42 дітей підліткового віку, що хворіють на БА, у післянападному періоді, коли у дитини повністю зникли клінічні прояви обструкції бронхів і відмінялися медикаменти, котрі могли вплинути на точність оцінки неспецифічної гіперсприйнятливості до прямих і непрямих стимулів, а також на показники імунологічного статусу організму. У більшості дітей обстеження проводилися багаторазово в динаміці спостереження.

Результати. Виявлено, що абсолютне еозинофільне і нейтрофільне число у кожному конкретному аналізі периферичної крові можна використовувати для визначення загального запального патерну організму. Еозинофільний запальний патерн крові відмічений у 25 (58,8%) дітей, а нейтрофільний — у 17 (41,2%). При цьому еозинофільний патерн запалення супроводжувався високим чи низьким вмістом нейтрофілів у периферійній крові, а неозинофільний патерн — на тлі низького вмісту еозинофілів з відповідно високим абсолютним числом нейтрофілів крові. Виявлений вірогідний позитивний взаємозв'язок між показниками спонтанного НСТ-тесту еозинофілів, який вказував на те, що запалення бронхів у дітей, хворих на БА, визначається переважно активацією еозинофілів, а стимуляція нейтрофільних лейкоцитів крові, як маркер запалення, носить більш варіативний ситуаційний характер.

Висновки. Основними компонентами, які можуть посилювати неспецифічну гіперсприйнятливості бронхів у підлітків у післянападному періоді, є наявність виразного еозинофільного патерну запалення ($r=0,73$), менш значущим слід вважати нейтрофільний патерн запальної реакції організму ($r=-0,46$) зі стимуляцією цих клітин за даними спонтанного НСТ-тесту ($r=-0,56$).

Ключові слова: бронхіальна астма, підлітки, еозинофільний патерн.

Clinical and immunological characteristics of bronchial asthma in adolescents based on the results of long-term observation

O.K. Koloskova, L.O. Bezrukov, O.O. Shahova

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Objective: to evaluate, basing on the results of long-term dynamic observation, clinical and immunological parameters of bronchial asthma (BA) in post-attack period in adolescents.

Material and methods. There has been performed a complex clinical and immunological examination of 42 adolescents with BA during the post-attack period of disease, when clinical manifestations of bronchial obstruction completely disappeared and after discontinuation of drugs that could affect the accuracy of the assessment of nonspecific hypersensitivity to direct and indirect stimuli, or, as well, immunological status of patients. In most children, the examinations were carried out repeatedly during the long-term follow-up.

Results. It has been found that absolute eosinophilic and neutrophilic count in each specific analysis of peripheral blood can be used to determine the overall inflammatory pattern of the body. The eosinophilic inflammatory blood pattern has been observed in 25 examined children (58.8%), but neutrophilic pattern — in 17 adolescents (41.2%). Upon that, the eosinophilic inflammatory pattern was accompanied by high or low percentage of neutrophils in the peripheral blood, while the non-eosinophilic pattern has been characterized by high absolute neutrophil count observed against the background of low eosinophilic blood content. There has been detected the positive relationship between the indices of the spontaneous nitroblue tetrazolium blood test (NBT-test) of eosinophils with eosinophilic inflammatory blood pattern which, on our opinion, pinpointed the fact that the inflammation of airways in children with BA is mainly determined by the activation of eosinophils, but the stimulation of neutrophilic blood leukocytes, as a marker of inflammation, has a more variable situational character.

Conclusions. The main component that may intensify the nonspecific airway hypersensitivity in adolescents in the post-attack period is the presence of a distinct eosinophilic pattern of inflammation ($r=0.73$), but the neutrophilic inflammatory pattern of the organism as well as activation of neutrophils according to the data of spontaneous NBT-test should be considered as less significant ($r=-0.46$ and $r=-0.56$, respectively).

Key words: bronchial asthma, adolescents, eosinophilic pattern.

Клініко-імунологічні особливості течення бронхіальної астми у підлітків по результатах багаторічного динамічного спостереження

О.К. Колоскова, Л.О. Безруков, О.О. Шахова

ВГУЗУ «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

Цель: оценить клинико-иммунологические показатели бронхиальной астмы (БА) у детей подросткового возраста в послеприступном периоде по результатам многолетнего динамического наблюдения.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-иммунологическое обследование 42 детей подросткового возраста, страдающих БА, в послеприступном периоде, когда у ребенка полностью исчезли клинические проявления обструкции бронхов и были отменены медикаменты, которые могли бы повлиять на точность оценки неспецифической гипервосприимчивости бронхов к прямым и непрямим стимулам, а также на показатели иммунологического статуса организма. У большинства детей обследования проводились многократно в динамике наблюдения.

Результаты. Установлено, что абсолютное эозинофильное и нейтрофильное число в каждом конкретном анализе периферической крови можно использовать для определения общего воспалительного паттерна организма. Эозинофильный воспалительный паттерн крови отмечен у 25 (58,8%) обследованных детей, а нейтрофильный — у 17 (41,2%). При этом эозинофильный паттерн воспаления сопровождался высоким или низким содержанием нейтрофилов в периферической крови, а незозинофильный паттерн — на фоне низкого содержания эозинофилов, соответственно, высоким абсолютным числом нейтрофилов крови. Отмечена положительная взаимосвязь между показателями спонтанного НСТ-теста эозинофилов, которая указывала на то, что воспаление в бронхах у детей, страдающих БА, определяется преимущественно активацией эозинофилов, а стимуляция нейтрофильных лейкоцитов крови, как маркер воспаления, носит более варіативний ситуаційний характер.

Выводы. Основными компонентами, которые могут усиливать неспецифическую гипервосприимчивость бронхов у подростков в послеприступном периоде, является наличие выраженного эозинофильного паттерна воспаления ($r=0,73$), и менее значимым следует считать нейтрофильный паттерн воспалительной реакции организма ($r=-0,46$) со стимуляцией данных клеток за результатами спонтанного НСТ-теста ($r=-0,56$).

Ключевые слова: бронхиальная астма, подростки, эозинофильный паттерн.

Вступ

З огляду на недостатню ефективність базисної терапії бронхіальної астми (БА), що ґрунтується на «запальній концепції» захворювання [1,9], наразі зусилля дослідників і практичних лікарів спрямовані на пошуки методів індивідуалізованого лікування з урахуванням фенотипових особливостей даної патології [7]. Одним з найбільш визнаних фенотипів БА слід вважати еозинофільний/нееозинофільний варіант, за яких запалення бронхів медіюється еозинофільними та нейтрофільними лейкоцитами відповідно [4–6]. Попри те, що найбільш точне виокремлення даних фенотипів вимагає цитологічного аналізу мокротиння або біопсії бронхів, на даний час існує припущення, що це можливо здійснити з урахуванням патерну запальної відповіді крові [3,8].

Матеріал і методи дослідження

На базі пульмонологічного відділення ОДКЛ (м. Чернівці) проведено комплексне клініко-імунологічне обстеження 42 дітей підліткового віку з БА у післянападному періоді, коли у дитини повністю зникали клінічні прояви обструкції бронхів і відмінялися медикаменти, котрі могли вплинути на точність оцінки неспецифічної гіперсприйнятливості до прямих і непрямих стимулів, а також на показники імунологічного статусу організму. У більшості дітей обстеження проводилися неодноразово у динаміці спостереження. При цьому дослідження, проведене наприкінці спостереження за вказаною когортою дітей, у подальшому визначатиметься за рейтингом як «актуальне», а проведене у попередньому періоді — як «анамнестичне». Рейтинг «анамнестичне дослідження 1» є найбільш віддаленим у часі від актуального дослідження.

Оцінку активності киснезалежного метаболізму еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові проводили гістохі-

мічним методом за даними спонтанного і стимульованого тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) за методом В.Н. Park та співавт. та М.Е. Віксмана та співавт. Результати тесту оцінювали за цитохімічним коефіцієнтом (у.о.), який обчислювали за формулою G. Astaldi, L. Verga, а також з урахуванням вмісту в пробі формазанпозитивних клітин (%). Індекс стимуляції обчислювали як відношення результатів стимульованого тесту до спонтанного, а резерв киснезалежної мікробіцидності вказаних лейкоцитів — як різницю показників стимульованого та спонтанного НСТ-тесту. Фагоцитарну активність (ФА, %) та фагоцитарне число (ФЧ, у.о.) вказаних гранулоцитів крові визначали за Е.Ф. Чернушенко.

Одержані результати дослідження аналізувалися за допомогою комп'ютерних пакетів STATISTICA StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Для оцінки взаємного впливу основних факторів на формування гіперреактивності та гіперчутливості дихальних шляхів у післянападному періоді у підлітків використовували багатофакторний кореляційний та дисперсійний аналіз [2].

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).

Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення окремих фенотипів БА у підлітків проведений загальноклінічний аналіз крові в актуальному й анамнестичному періодах спостереження (табл.1). Динамічний аналіз цитограми периферичної крові дозволяє зробити висновок щодо варіабельності чи закономірності результатів одноразового обстеження.

Таблиця 1

Результати лейкограми периферичної крові в обстежених дітей (M±m)

Рейтинг дослідження	Абсолютне число, Г/л			Відносний вміст, %		
	лейкоцити	еозинофіли	нейтрофіли	еозинофіли	нейтрофіли	
					паличко-ядерні	сегментно-ядерні
Актуальний (n=42)	6,99±0,40	0,47±0,08	3,78±0,40	6,9±1,1	5,6±0,7	45,5±2,1
Анамнез 1 (n=42)	6,45±0,40	0,53±0,11	3,17±0,31	8,3±1,4	6,6±1,1	42,8±2,4
Анамнез 2 (n=42)	6,57±0,47	0,35±0,09	3,43±0,31	5,2±1,3	6,8±1,0	45,4±2,8
Анамнез 3 (n=42)	6,70±0,55	0,36±0,08	3,67±0,52	5,6±1,3	6,9±1,4	44,0±3,1
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 2

Результати кореляційного аналізу індивідуальних аналізів крові (%) у динаміці спостереження (відносний вміст еозинофілів/нейтрофілів)

Рейтинг спостереження	Актуальний	Анамнез 1	Анамнез 2	Анамнез 3
Актуальний		0,14/0,81*	-0,14/0,51	0,77/0,92*
Анамнез 1	0,14/0,81*		-0,64/-0,04	0,55/0,73
Анамнез 2	-0,14/0,51	-0,64/-0,04		-0,42/0,32
Анамнез 3	0,77/0,92*	0,55/0,73	-0,42/0,32	

Примітка: *P<0,05.

Таблиця 3

Результати кореляційного аналізу індивідуальних аналізів крові (Г/л) у динаміці спостереження (абсолютний вміст еозинофілів/нейтрофілів)

Рейтинг спостереження	Актуальний	Анамнез 1	Анамнез 2	Анамнез 3
Актуальний		0,16/0,55*	0,02/0,30	0,60*/0,25
Анамнез 1	0,16/0,55*		0,23/0,43	0,57*/0,57*
Анамнез 2	0,02/0,30	0,23/0,43		0,15/0,43
Анамнез 3	0,60*/0,25	0,57*/0,57*	0,15/0,43	

Примітка: *P<0,05.

Попри варіабельність наведених середніх показників лейкоцитарної формули у процесі динамічного обстеження, можна вважати, що в цілому результати окремого аналізу з урахуванням відносного вмісту нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів закономірно відображують загальну тенденцію запальної відповіді організму. Проте слід зазначити, що закономірність одноразового тесту у визначенні запального патерну крові проявляється лише при груповому аналізі, проте не в кожного окремого хворого. Про це свідчить відсутність сталої вірогідної кореляції між відносним вмістом нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів периферичної крові, що проведені в кожного хворого у процесі динамічного спостереження (табл. 2).

Одержані результати дають підстави вважати, що оцінку відносного вмісту еозинофілів в окремому аналізі крові конкретного хворого, у зв'язку зі значною варіабельністю даного показника, навряд чи доцільно використовувати для підтвердження еозинофільного запального фенотипу.

Оскільки абсолютне число лейкоцитів крові стосовно їх відносного вмісту можна розглядати як більш вірогідний показник, для встановлення закономірної інформативності окремого аналізу крові в конкретного хворого проведений кореляційний аналіз абсолютного вмісту еозинофілів і нейтрофілів у периферичній крові в динаміці спостереження (табл. 3).

Отримані результати дають підстави вважати, що абсолютне еозинофільне і нейтрофільне число крові у кожному конкретному аналізі можна використовувати для визначення загального запального патерну організму.

Виходячи з популяційних досліджень, а також з урахуванням того, що точкою розподілу для абсолютного числа еозинофілів, яку використовують з урахуванням 75-го перцентилу при епідеміологічних дослідженнях, приймають 0,250 Г/л, а для абсолютного числа нейтрофілів — 5,000 Г/л, нами проведений аналіз запального фенотипу в обстежених дітей. Еозинофільний запальний патерн крові встановлений у 25 (58,8%) дітей, а нейтрофільний — у 17 (41,2%). При цьому еозинофільний патерн

Таблиця 4

Відносний вміст формазаанпозитивних нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів крові (%)

Період обстеження	Кількість дітей	НСТ-тест нейтрофілів (%)		НСТ-тест еозинофілів (%)	
		спонтанний	стимульований	спонтанний	стимульований
Актуальний	41	21,7±1,4	33,5±2,5	8,3±0,8	9,8±0,8
Анамнез 1	24	32,8±3,1	44,0±4,6	14,8±1,6	16,1±1,7
Анамнез 2	12	28,1±6,1	50,6±6,0	17,1±2,1	16,5±2,2
P	A:1<0,05	A:1,2<0,05	A:1,2<0,05	A:1,2<0,05	

Примітка: А — показники в актуальному періоді обстеження; 1 — при першому анамнестичному обстеженні; 2 — під час другого анамнестичного обстеження.

Таблиця 5

Індекс стимуляції та дихальний резерв еозинофільних і нейтрофільних гранулоцитів крові

Період обстеження	Кількість дітей	НСТ-тест нейтрофілів		НСТ-тест еозинофілів	
		індекс стимуляції (у.о.)	дихальний резерв (%)	індекс стимуляції (у.о.)	дихальний резерв (%)
Актуальний	41	1,6±0,1	11,2±1,8	1,2±0,04	2,1±0,6
Анамнез 1	24	1,06±0,1	13,9±3,6	1,06±0,06	0,8±0,1
Анамнез 2	12	2,04±0,4	19,6±6,2	1,06±0,12	1,2±0,4
P	1:A,2<0,05	>0,05	A:1,2<0,05	A:1<0,05	

Примітка: А – показники в актуальному періоді обстеження; 1 – при першому анамнестичному обстеженні; 2 – під час другого анамнестичного обстеження.

запалення міг супроводжуватися високим чи низьким вмістом нейтрофілів у периферичній крові, а нееозинофільний патерн – на тлі низького вмісту еозинофілів з відповідно низьким чи високим абсолютним числом нейтрофілів крові.

Наявність у дитини нейтрофільного чи еозинофільного патерну запалення у крові у післянападному періоді передбачала активацію даних клітин та, перш за все, процесів киснезалежної мікробіцидності. З огляду на це доцільно було оцінити киснезалежну метаболічну активність еозинофільних і нейтрофільних лейкоцитів крові за даними спонтанного і стимульованого НСТ-тесту (табл. 4), який можна розглядати як своєрідне «дзеркало» імунного статусу організму.

Одержані результати дають підстави вважати, що при динамічному дослідженні киснезалежного метаболізму еозинофільних і нейтрофільних гранулоцитів крові у підлітків відмічалось закономірне зниження активності перших і підвищення других відповідно. Так, вікова регіональна норма спонтанного НСТ-тесту нейтрофілів становила $16,3 \pm 0,7\%$ ($P < 0,05$), а стимульованого – $40,0 \pm 1,9\%$ ($P > 0,05$). Щодо еозинофільних лейкоцитів крові дані показники становили $21,6 \pm 2,5\%$ (відносно анамнестичного обстеження $P > 0,05$) та $25,6 \pm 2,6\%$ ($P < 0,05$) відповідно. Ці дані можна інтерпретувати як показник гострої стимуляції нейтрофілів та виснаження респіраторного резерву еозино-

фільних лейкоцитів крові у процесі антигенної стимуляції (табл. 5).

Дані щодо активності киснезалежної мікробіцидності еозинофільних і нейтрофільних гранулоцитів крові в обстежених дітей (табл. 4, 5) дають підстави вважати, що ці показники є надзвичайно варіабельними, навіть з урахуванням середньоарифметичних величин, та, мабуть, відображують лише актуальну ситуацію стимуляції даних лейкоцитів, проте не індивідуальний патерн конкретного хворого.

Це частково підтверджується аналізом кореляційних взаємозв'язків показників спонтанного НСТ-тесту еозинофільних і нейтрофільних лейкоцитів крові, який можна розглядати як показник гострої антигенної стимуляції даних клітин, при динамічному спостереженні в окремого хворого (табл.6).

Виявлений вірогідний позитивний взаємозв'язок між показниками спонтанного НСТ-тесту еозинофілів, але не нейтрофілів крові, пояснюється тим, що запалення бронхів у дітей з БА визначається переважно активацією еозинофілів, а стимуляція нейтрофільних лейкоцитів крові, як медіатор запалення, має більш варіативний ситуаційний характер.

Поряд з оцінкою завершеного фагоцитозу, про ефективність якого можна робити висновок з киснезалежної мікробіцидності нейтрофільних і еозинофільних гранулоцитів крові, нами оцінені такі показники фагоцитозу, як

Таблиця 6
Результати кореляційного аналізу показників спонтанного НСТ-тесту еозинофільних і нейтрофільних лейкоцитів крові (еозинофіли/нейтрофіли)

Рейтинг спостереження	Актуальний	Анамнез 1	Анамнез 2
Актуальний		0,5*/0,11	-0,34/-0,25
Анамнез 1	0,5*/0,11		0,49*/0,26
Анамнез 2	-0,34/-0,25	0,49*/0,26	

Примітка: * $P < 0,05$.

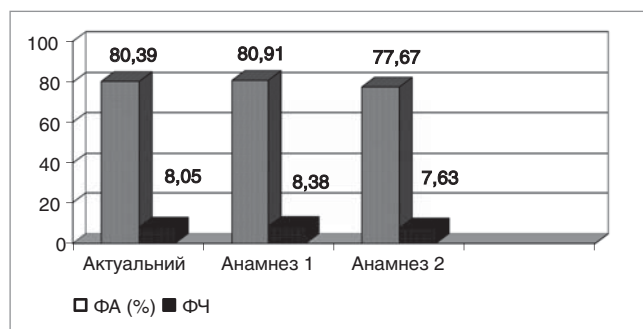


Рис.1. Показники фагоцитарної активності та фагоцитарного числа у динаміці спостереження

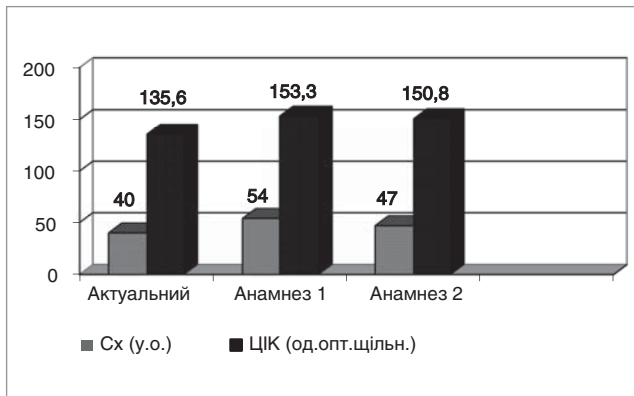


Рис.2. Показники активності комплемента (x1000) і вмісту циркулюючих імунних комплексів у динаміці спостереження

ФА і ФЧ нейтрофільних лейкоцитів крові (рис. 1). Результати оцінки стадії фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів крові, суттєво не відрізняючись у динаміці спостереження, вірогідно перевищували регіональну норму в усі періоди спостереження. При цьому за регіональну норму ФЧ у практично здорових однолітків приймали рівень $3,7 \pm 0,2$, а для ФА — $70,0 \pm 1,4\%$. Такі результати дають підстави вважати, що даний маркер фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів крові можна розглядати як більш ригідний і такий, що не підпадає під вплив даних факторів, на відміну від киснезалежної мікробіцидності даних клітин.

Оскільки активація наведених гранулоцитів крові відбувається за участі системи комплемента, які разом беруть участь у деградації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), доцільним було вивчити дані показники імунітету дітей у динаміці спостереження (рис. 2). При цьому для зручності ілюстрації, у зв'язку з відмінностями в масштабі виміру, показники активності комплемента за 50% гемолізом збільшені у 1000 разів.

Отримані дані дають підстави вважати, що в обстежених підлітків у післянападному періоді БА в крові відмічено підвищений вміст ЦІК на тлі активації системи комплемента. Так, перевищення регіональної норми вмісту у практично здорових дітей ($120,0$ од. опт. щільн.) відмічено у 51,3% випадків, а активність комплемента більше регіональної норми (менше $0,06$ у.о.) — у 78,1% спостережень.

Відсутність вірогідних відмінностей у показниках активності комплемента і концентрації ЦІК у крові підлітків у процесі динамічного спостереження дає підстави припустити, що ці співдружні механізми в елімінації сторонніх антигенів у середньому суттєво не відрізнялися від загальногрупових показників.

Отже, результати загальноклінічного та імунологічного обстеження підлітків з БА у післянападному періоді дозволяють вважати, що можна виділити два запальні фенотипи, за яких відмічається активація еозинофільних та/або нейтрофільних гранулоцитів крові. При цьому в більшості дітей відмічалось підвищення активності комплемента сироватки та зростання вмісту ЦІК у крові.

Отримані дані загалом дають підстави припустити, що у післянападному періоді в обстежених підлітків з БА слід очікувати появи маркерів місцевого запалення у дихальних шляхах.

Висновки

Основними компонентами, які можуть посилювати неспецифічну гіперсприйнятливості бронхів у підлітків з БА у післянападному періоді, є наявність виразного еозинофільного патерну запалення ($r=0,73$), менш значущими слід вважати нейтрофільний патерн запальної реакції організму ($r=-0,46$), зі стимуляцією даних клітин за даними спонтанного НСТ-тесту ($r=-0,56$).

Виявлений вірогідний позитивний взаємозв'язок між показниками спонтанного НСТ-тесту еозинофілів вказує на те, що запалення бронхів у дітей, хворих на БА, визначається переважно активацією еозинофілів, а стимуляція нейтрофільних лейкоцитів крові, як медіатор запалення, має більш варіативний ситуаційний характер.

В обстежених підлітків у післянападному періоді БА в крові відмічено підвищений вміст ЦІК на тлі активації системи комплемента.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні у хворих на БА дітей підліткового віку параклінічних маркерів, які відображають основні характеристики захворювання — запалення та гіперсприйнятливості дихальних шляхів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Колоскова ОК, Тарнавська СІ. (2016). Запальні патерни крові як ознака фенотипової неоднорідності бронхіальної астми у дітей. Современная педиатрия.1(73):116—119.
2. Москаленко ВФ. (ред.) (2009). Біостатистика. — Київ: Книга плюс.
3. Bruijnzeel PL, Uddin M, Koenderman L et al. (2015). Targeting neutrophilic inflammation in severe neutrophilic asthma: can we target the disease-relevant neutrophil phenotype? J Leukoc Biol.4.2:98—104.
4. Dworski R, Simon H, Hoskins A et al. (2011). Eosinophil and neutrophil extracellular DNA traps in human allergic asthmatic airways. J Allergy Clin Immunol.127.5:1260—1266.
5. Gibson PG. (2009). Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. The Clinical Respiratory Journal.3:198—206.
6. Gibson PG. (2009). Tackling asthma phenotypes in community studies. Thorax.64.5:369—370.
7. Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT. (2015). Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/879783>
8. Sol IS, Kim YH, Lee HS. et al. (2014). Heterogeneity of asthma according to systemic inflammatory pattern in children. Allergy Asthma Respir Dis. 2.3:165—170.
9. Wang F, He XY, Baines KJ et al. (2011). Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. Eur Respir J.38:567—574.

Сведения об авторах:

Колоскова Елена Константиновна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А, Областная детская клиническая больница; тел. (0372) 575-660.

Безруков Леонид Алексеевич — д.мед.н., проф., проф. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А, Областная детская клиническая больница; тел. (0372) 575-660.

Шахова Ольга Александровна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660.

Статья поступила в редакцию 30.09.2017 г.



The 7th Congress of the
EUROPEAN ACADEMY OF PAEDIATRIC SOCIETIES
October 30 – November 3, 2018, Paris, France

A Joint Scientific and Educational Event of
EAP, ESPNIC and ESPR

WELCOME TO EAPS 2018

Serving as a nexus for the wealth of knowledge provided by three leading paediatric societies, the 7th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS 2018) promises to build on the reputation of previous highly successful meetings. Paediatric professionals from around the world will gain unparalleled access to the best scientific research programmes.

Firmly established yet dedicated to thinking outside the box, EAPS 2018 aims to engage the world's best in a hearty exchange of experiences and expertise in research and clinical care. Europe's foremost paediatrics subspecialty societies EAP, ESPNIC and ESPR have dedicated their time and formidable talents into organizing an stellar educational/research forum that will celebrate outstanding science in all areas of paediatrics.

VENUE. Palais des congrès de Paris, 2 Place de la Porte Maillot, 75017 Paris, France

LANGUAGE. The official language of the Congress is English.

Please contact TWT srl latest 70 days before the congress.

УДК [616.1-073.7:616.379-008.64]-053.2-053.6

**В.Г. Майданник¹, Л.С. Файнзильберг², К.Б. Дуккарт²,
А.А. Морозик¹, А.С. Кондратюк¹**

Новый подход к анализу функционального состояния организма детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина²Международный научно-учебный центр информационных технологий и систем НАН и МОН Украины, г. Киев

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.2(90):37-46; doi 10.15574/SP.2018.90.37

Цель: дальнейшее изучение оригинального метода оценки функционального состояния организма детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Материалы и методы. Обследовано 23 ребенка с СД1 и 22 практически здоровых школьника. Исследования проводили с помощью диагностического комплекса «ФАЗАГРАФ»®. Вычислялись показатели электрокардиограммы (ЭКГ) и вариабельности ритма сердца (ВРС) в состоянии покоя, на высоте нагрузки и в период реституции, которые образуют пять классов характерных паттернов. Определялись распределения паттернов в группах.

Результаты. Установлено, что для показателей *АМО* и *ИН* доминантными были паттерны класса «Минимум», а для *SDNN* и *RMSSD* — класса «Максимум». У больных детей в 26,1% случаев наблюдались атипичные паттерны «Минимум» для показателя *SDNN* и в 43,5% — для показателя *RMSSD*. Нетипичная реакция на нагрузку для показателя *pNN50* встречалась у 56,5% больных, в то время как у здоровых — только в 9,5% ($p=0,95$). Для показателя симметрии зубца Т (β_T) у детей с СД1 в 26,1% случаев наблюдались атипичные паттерны «Возрастание» по сравнению с 14,3% у здоровых детей. Подобная реакция наблюдалась и для показателя среднеквадратичного отклонения симметрии зубца Т (СКВ β_T).

Выводы. Выявление нетипичных паттернов, характеризующих динамику показателей ВРС и ЭКГ в результате пробы с физической нагрузкой, можно считать достоверным диагностическим маркером диабетической кардиомиопатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, адаптационно-приспособительные реакции, симметрия зубца Т, ФАЗАГРАФ®.

A new approach to the analysis of functional state of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

V.G. Maidannik¹, L.S. Fainzilberg², K.B. Dukkart², A.A. Morozik¹, A.S. Kondratiuk¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²International Research and Training Centre for Information Technologies and Systems of the NAS of Ukraine and Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Objective — further study of the original method of the functional state evaluation in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM).

Material and methods. The study involved 23 children with type 1 DM and 22 apparently healthy schoolchildren, living in Kyiv. Investigations were carried out by means of the diagnostic complex FAZAGRAF® (Ukraine). Heart rate variability (HRV) and electrocardiogram (ECG) indexes, which form five classes of characteristic patterns, were calculated at rest, at the height of the load and the period of restitution. The distribution of patterns in the groups was studied.

Results. For *АМО* and stress index, the pattern «Minimum» was the most common. The pattern of *SDNN* and *RMSSD* indexes referred to the class «Maximum» mostly. Patients with DM in 26.1% of cases for the *SDNN* pattern and in 43.5% of cases for the *RMSSD* pattern had an atypical reaction on the load («Minimum»). For *pNN50*, in diabetic patients the atypical reaction «Minimum» occurred in 56.5% of cases, while among the apparently healthy children the frequency was only 9.5% ($p=0,95$). The dominant pattern of the T-wave symmetry index (β_T) in both groups belonged to the class «Maximum», while the atypical «Ascending» pattern was observed in 26.1% of diabetic patients. A similar situation is observed for the standard deviation of symmetry of the T-wave (SD β_T).

Conclusions. Identifying of the atypical patterns that characterize the dynamics of HRV and ECG as a result of the exercise test can be considered as a reliable diagnostic marker of diabetic cardiomyopathy.

Key words: diabetes mellitus, adaptive reaction, symmetry of the T-wave, FAZAGRAF®.

Новий підхід до аналізу функціонального стану організму дітей та підлітків з цукровим діабетом 1 типу

В.Г. Майданник¹, Л.С. Файнзильберг², К.Б. Дуккарт², А.А. Морозик¹, А.С. Кондратюк¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Міжнародний науково-навчальний центр інформаційних технологій і систем НАН і МОН України, м. Київ

Мета — подальше вивчення оригінального методу оцінки функціонального стану організму дітей і підлітків з цукровим діабетом 1 типу (ЦД1).

Матеріали і методи. Обстежено 23 дитини з ЦД1 типу і 22 практично здорових школяра. Дослідження проводили за допомогою діагностичного комплексу «ФАЗАГРАФ»®. Обчислювалися показники електрокардіограми (ЕКГ) і варіабельності ритму серця (ВРС) у стані спокою, на висоті навантаження і в період реституції, які утворюють п'ять класів характерних патернів. Визначалися розподіли патернів у групах.

Результати. Встановлено, що для показників *АМО* та *ИН* доміантними були патерни класу «Мінімум», а для *SDNN* і *RMSSD* — класу «Максимум». У хворих дітей у 26,1% випадків спостерігалися атипіві патерни «Мінімум» для показника *SDNN* і в 43,5% — для показника *RMSSD*. Нетипова реакція на навантаження для показника *pnn50* зустрічалася у 56,5% хворих, в той час як у здорових — тільки у 9,5% ($p=0,95$). Для показника симетрії зубця Т (β_T) у дітей з ЦД1 в 26,1% випадків спостерігалися атипіві патерни «Зростання» порівняно з 14,3% у здорових дітей. Подібна реакція спостерігалася і для показника середньоквадратичного відхилення симетрії зубця Т (СКВ β_T).

Висновки. Виявлення нетипових патернів, що характеризують динаміку показників ВРС і ЕКГ в результаті проби з фізичним навантаженням, можна вважати достовірним діагностичним маркером діабетичної кардіоміопатії.

Ключові слова: цукровий діабет, адаптаційно-приспосувальні реакції, симетрія зубця Т, ФАЗАГРАФ®.

Введение

Изучение функционального состояния организма важно для определения уровня здоровья детей и подростков с позиции приспособительной деятельности.

Известно, что у детей с сахарным диабетом (СД) 1 типа (СД1) отмечается относительная симпатизация регуляции сердечного ритма на фоне общей симпатической и парасимпатической недостаточности, что свидетельствует о сниженной чувствительности сердечно-сосудистой системы (ССС) к регуляторным воздействиям, уменьшении активности подкорковых нервных центров и истощении энергетических и метаболических резервов миокарда [4]. Показано, что при проведении проб с физической нагрузкой у детей с СД1 наблюдалось возникновение «отрицательной фазы пульса» (то есть уменьшение его величины ниже исходного уровня на 2–4 удара), что может быть результатом избыточного повышения тонуса парасимпатического отдела нервной системы или следствием вегетативной дисфункции [1].

Кроме того, по данным велоэргометрии, СД1 существенно замедляет процесс адаптации реполяризации миокарда к дозированной физической нагрузке, способствуя развитию электрической нестабильности миокарда. Показатели, позволяющие объективно оценить реакцию процессов реполяризации на физический стресс, у детей с СД существенно отличаются от показателей здоровых детей на этапе «вработывания» и в раннем восстановительном периоде, что отражает недостаточно эффективную частотную адаптацию процессов реполяризации к физическим нагрузкам у детей с данной патологией [3]. Однако проведение велоэргометрии у детей с СД1 остается ограниченным, в основном из-за недостаточного материально-технического обеспечения государственных лечебно-профилактических учреждений и невозможности проведения обследования в условиях скрининга.

На сегодня с целью оценки функционального состояния организма используют также анализ вариабельности ритма сердца (ВРС), который позволяет оценить активность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Кроме того, функционально-резервные возможности ССС ребенка наиболее часто определяются с помощью специального теста – пробы Руфье, базирующейся на подсчете частоты сердечных

сокращений (ЧСС). Однако в последнее время в отношении оценки полученных данных тестирования имеются разночтения.

Использование современной технологии регистрации и обработки электрокардиограммы (ЭКГ) в фазовом пространстве координат, реализованной в портативном кардиодиагностическом комплексе «ФАЗАГРАФ»® (Украина), позволяет, помимо регистрации и изучения ВРС, с высокой точностью оценивать форму ЭКГ и анализировать дополнительные диагностические признаки, ранее не используемые в кардиологических исследованиях, в частности параметр β_T , характеризующий симметрию зубца Т на фазовом портрете ЭКГ [8].

Наши предыдущие исследования показали, что параметр β_T более чувствителен к нагрузке, чем ЧСС, используемая для расчета индекса Руфье, и позволяет оценить степень напряжения миокарда и выявить наличие дисфункции кардиомиоцитов (диабетической кардиомиопатии – ДКМП) у детей и подростков [5,6].

Учитывая неоднозначность трактовки результатов пробы Руфье и невозможность массового проведения функциональных проб с использованием велоэргометрии, актуальным на сегодня остается поиск новых методов оценки адаптационно-приспособительной реакции организма у детей и подростков, а также изучение инновационных и более достоверных маркеров ДКМП, особенно в условиях скрининга.

Целью исследования стало дальнейшее изучение функционального состояния организма детей и подростков с СД1. Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Оценить и сравнить функциональное состояние детей и подростков с СД1 и практически здоровых школьников.
2. Выявить типичные реакции детей и подростков с СД1 на физическую нагрузку.
3. Определить маркеры ДКМП на основании анализа адаптационно-приспособительных возможностей организма.

Материал и методы исследования

Обследовано 23 ребенка с СД1 в возрасте 7–16 лет (средний возраст $11 \pm 5,9$ года), которые находились на стационарном лечении в Городском эндокринологическом отделении Детской клинической больницы №6 г. Киева. Группу контроля составили 22 практически здоровых школьника г. Киева в возрасте 7–15 лет (средний возраст $11 \pm 4,4$ года).

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Исследования проводили с помощью отечественного диагностического комплекса «ФАЗАГРАФ»[®], реализующего оригинальную информационную технологию обработки ЭКГ на фазовой плоскости [5]. Комплекс обеспечивает удобство регистрации сигнала первого стандартного отведения с помощью специального сенсора с пальцевыми электродами и позволяет автоматически определить три группы показателей ЭКГ и ВРС $x_i^{(1)}$, $x_i^{(2)}$, $x_i^{(3)}$, $i=1, \dots, N^{(1)}$, которые вычисляются в состоянии покоя $x_i^{(1)}$, сразу после дозированной нагрузки $x_i^{(2)}$ и после 3-минутного отдыха после завершения нагрузки $x_i^{(3)}$, где N — общее количество показателей.

В качестве показателей ЭКГ используются амплитудно-временные параметры, которые могут быть измерены по сигналу одного отведения, в том числе:

- ЧСС (уд/мин) — средняя частота сердечных сокращений;
- NN (мс) — средняя продолжительность нормального кардиоинтервала;
- A_P , A_Q , A_R , A_S , A_T (мВ) — соответственно амплитуды зубцов P, Q, R, S, T;
- δ_Q (мс) — продолжительность зубца Q;
- Δ_{PQ} , Δ_{QT} (мс) — соответственно продолжительности интервалов PQ и QT;
- δ_{ST} (мВ) — смещение вниз (депрессия) или вверх (элевация) сегмента ST относительно изоэлектрической линии;
- β_T (ед.) — симметрия зубца T на фазовой плоскости;
- $SKO\beta_T$ (ед.) — среднеквадратическое отклонение симметрий зубцов T на последовательности зарегистрированных циклов ЭКГ;
- S_{PR} и S_{TR} (ед.) отношения площадей зубцов P к R и T к R соответственно.

В качестве показателей ВРС используются статистические и спектральные показатели ритмограммы, в том числе:

- $SDNN$ (мс) — среднеквадратическое отклонение продолжительностей нормальных RR-интервалов;
- $RMSSD$ (мс) — квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов;

- $PNN50$ (%) — процент пар кардиоинтервалов с разностью более 50 мс от общего числа кардиоинтервалов в массиве;
- CV (%) — коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов;
- Mo (мс) — мода ритмограммы;
- AMo (%) — амплитуда моды ритмограммы;
- $MxDMn$ (мс) — разность между максимальным и минимальным значениями нормальных RR-интервалов;
- IN (ед.) — индекс Баевского (индекс напряжения регуляторных систем);
- HF (%) — спектр мощности ритмограммы в диапазоне высоких частот (более 15 Гц);
- LF (%) — спектр мощности ритмограммы в диапазоне низких частот (0,4–15 Гц);
- LF/HF (ед.) — симпато-вагусный баланс.

Исследование провели в основной и контрольной группе до и сразу же после физической нагрузки, а также на третьей минуте отдыха (период реституции). Запись ЭКГ проводили в положении сидя в состоянии относительного покоя. В виде физической нагрузки была избрана стандартная проба с приседаниями по типу пробы Руфье — 20 приседаний за 30 секунд (рис. 1).

Данные обрабатывали методами вариационной статистики, достоверность различий оценили на основе t-критерия Стьюдента и доверительных интервалов вероятностей паттернов, характеризующих динамику изменения показателей под нагрузкой и в период реституции.

Качественная оценка реакции организма на нагрузку осуществляется следующим образом. Каждая 1-я тройка показателей (рис. 1) формирует один из пяти классов паттернов, форма которых характеризует типичную и атипичную динамику изменений показателя при нагрузке и в период реституции (рис. 2) [7].

Классы паттернов автоматически определяются дополнительным программным модулем, с помощью которого строились также распределения классов паттернов в группах и вычислялись доверительные вероятности обнаруженных отличий.

Паттерны «Максимум» и «Минимум» характеризуют ситуацию, в которой значение показателя сразу после физической нагрузки возросло (снизилось), а в период реституции более или менее вернулось к значению в состоянии покоя. Данные паттерны являются физиологичными, то есть типичными для реакции организма на любой вид нагрузки и отдых после неё.

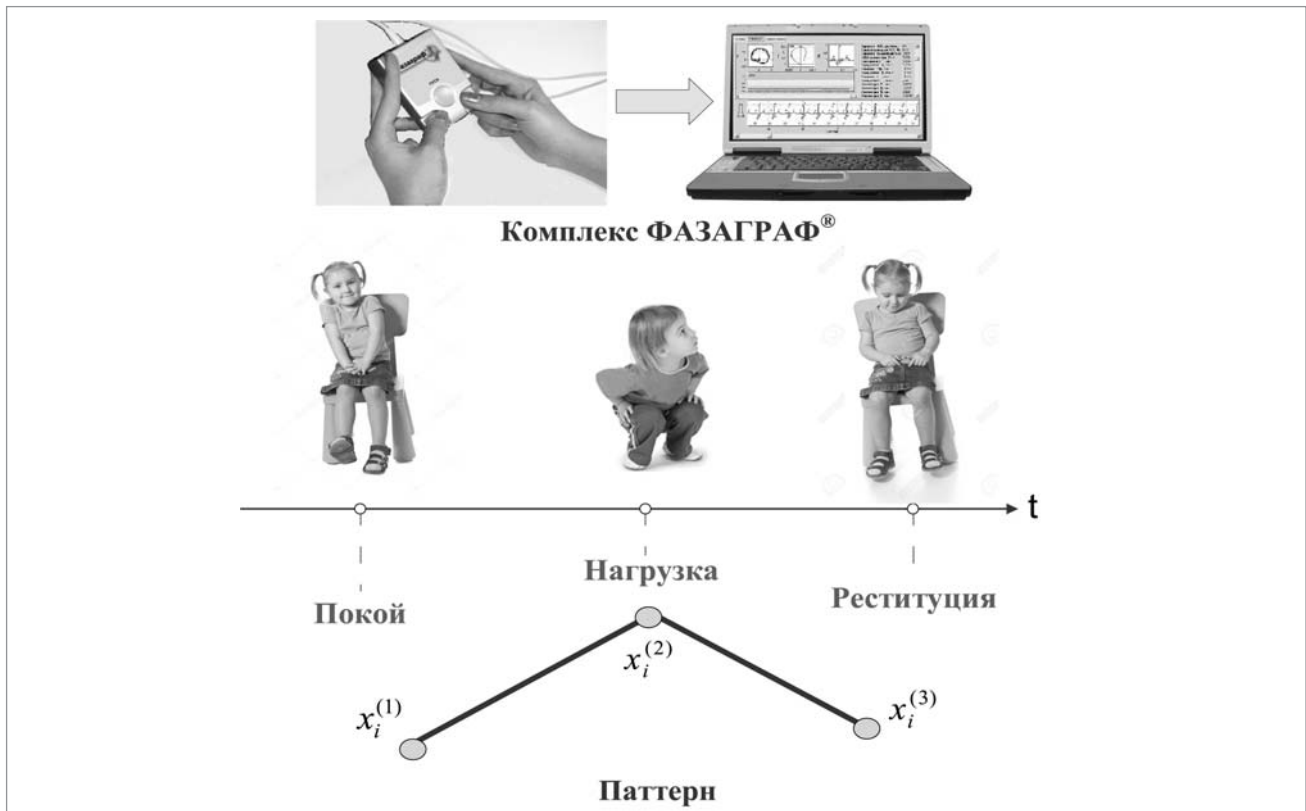


Рис. 1. Схема выполнения исследований

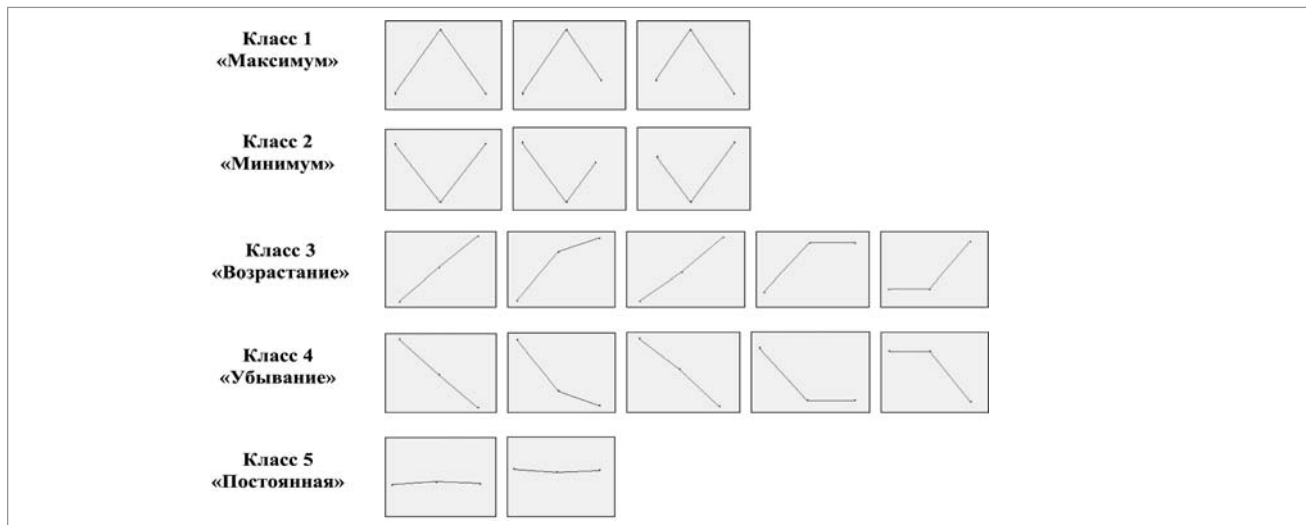


Рис. 2. Варианты формы пяти классов паттернов

Паттерны «Возрастание» и «Убывание» описывают показатели, значение которых после отдыха является большим (меньшим) его значения в состоянии покоя, т.е. характеризуют динамику на возрастание (уменьшение) значения в ходе исследования.

И, наконец, паттерн «Постоянная» описывает отсутствие видимой динамики в значениях показателей независимо от нагрузки. Три последних класса паттернов являются атипичными для реакции организма на любой вид нагрузки и отдых после неё.

Результаты исследований и их обсуждение

В ходе нашего исследования были выявлены достоверные различия средних значений показателей в группах в состоянии покоя (табл.1). В частности, у детей с СД1 наблюдались снижение показателя $pNN50$ почти вдвое, увеличение амплитуды моды AMo в 1,3 раза, увеличение IH в 1,7 раза, увеличение симпто-вагусного соотношения LF/HF в 1,6 раза (табл. 1), что свидетельствует о существенной симпатизации регуляции деятельности ССС у этой группы детей по сравнению с практически здоровыми школьниками.

Таблица 1

Показатели ВРС и ЭКГ в группах в состоянии покоя

Показатель	Основная группа (n=23)	Группа контроля (n=22)	p
pNN50, %	21,0±21,3	39,9±21,8	<0,05
HRV tr. index	8,9±2,8	12,2±3,5	<0,001
АМо, %	44,9±14,5	35,9±12,0	<0,05
Индекс напряжения	200,9±165,5	117,7±101,1	<0,05
LFn, %	35,7±7,3	28,5±13,7	<0,05
HFn, %	44,5±15,2	58,5±17,7	<0,05
LF/HF	0,97±0,56	0,61±0,47	<0,05
Сегмент PQ, сек.	0,050±0,02	0,039±0,02	<0,05
Продолжит. R, сек.	0,045±0,009	0,040±0,006	<0,05
Амплитуда Т, мв	0,21±0,07	0,26±0,09	<0,05
Комплекс QRS, сек.	0,062±0,009	0,058±0,007	<0,05
СКО симметрии Т	0,076±0,039	0,060±0,024	<0,05

Кроме того, при морфологическом анализе электрокардиосигнала обнаружено значительное уширение сегмента PQ, увеличение продолжительности зубца R, расширение комплекса QRS на фоне снижения амплитуды зубца Т (табл. 1). Данные показатели соответствуют результатам, полученным нами в предыдущих работах [6], и дают нам основание предполагать, что такие изменения являются типичными для детей с СД1.

Обнаружены также достоверное увеличение оригинального показателя СКО симметрии зубца Т в 1,3 раза у детей с СД1, что еще раз подтверждает, что этот показатель может

использоваться как доказательный маркер нестабильности функционирования кардиомиоцитов от кардиоцикла к кардиоциклу [6].

Если рассматривать результаты, полученные в исследуемых группах сразу после проведения пробы с приседаниями (табл. 2), можно отметить достоверно более высокую ЧСС, а также, соответственно, более низкие показатели NN, SDNN и CV – практически в 1,3 раза – у детей с СД1 по сравнению со здоровыми одногодками. Кроме того, выявлены существенно более высокие показатели амплитуды моды (АМо), ИН (более чем в 3 раза), а также

Таблица 2

Показатели ВРС и ЭКГ в группах сразу после физической нагрузки

Показатель	Основная группа (n=23)	Группа контроля (n=22)	p
Средняя ЧСС, уд/мин	103,7±11,9	90,5±9,4	<0,001
NN, мс	582±68,9	664±73,6	<0,001
SDNN, мс	58,6±27,4	89,0±27,4	<0,001
CV, %	9,9±3,9	13,3±3,5	<0,05
HRV tr.index	10,8±3,8	14,5±2,6	<0,001
АМо, %	37,9±12,4	26,6±6,3	<0,001
МхDMn, мс	255,2±129,7	400,3±122,2	<0,001
Индекс напряжения	196,1±164,0	117,7±29,6	<0,001
HFn, %	26,5±16,5	42,7±19,6	<0,05
Смещение ST, мв	-0,01±0,03	0,005±0,02	<0,05
Продолжит. P, сек.	0,093±0,028	0,108±0,016	<0,05
Сегмент PQ, сек.	0,052±0,018	0,040±0,016	<0,05
Амплитуда Т, мв	0,17±0,06	0,23±0,08	<0,05
Комплекс QRS, сек.	0,062±0,008	0,058±0,008	<0,05
Q-Tс, сек.	0,45±0,05	0,43±0,01	<0,05
Средняя симметрия Т	0,87±0,18	0,74±0,10	<0,05

Таблица 3

Показатели ВРС и ЭКГ в группах после трёх минут отдыха

Показатель	Основная группа (n=23)	Группа контроля (n=22)	p
Вариабельность ЧСС, %	16,1±5,9	20,1±7,3	<0,05
pNN50, %	19,9±23,5	32,1±23,7	<0,05
CV, %	6,8±3,4	8,7±3,3	<0,05
АМо, %	44,8±15,6	37,7±12,8	<0,05
Индекс напряжения	228,7±188,1	147,2±112,2	<0,05
LFn, %	41,2±14,6	33,4±15,5	<0,05
HFn, %	39,1±16,9	53,4±22,8	<0,05
LF/HF	1,37±0,9	0,89±0,7	<0,05
Продолжит. P, сек.	0,099±0,014	0,108±0,022	<0,05
Продолжит. R, сек.	0,045±0,008	0,040±0,006	<0,05
Амплитуда T, мв	0,20±0,08	0,27±0,10	<0,05
Комплекс QRS, сек.	0,061±0,007	0,057±0,007	<0,05
Площади T/R	2,00±1,24	2,79±1,42	<0,05
Средняя симметрия T	0,78±0,15	0,68±0,10	<0,05
СКО симметрии T	0,090±0,035	0,055±0,022	<0,001

спектра мощности ритмограммы в диапазоне высоких частот (HFn), что в очередной раз подчеркивает недостаточность парасимпатического влияния на сердце и значительное преобладание импульсов от симпатических отделов ВНС у детей с СД1.

По нашему мнению, данное регуляторное соотношение приводит к быстрому истощению метаболических резервов миокарда, «снашиванию» сердечной мышцы и прогрессированию дисфункции кардиомиоцитов. Более того, у детей с СД1 отмечаются существенное смещение сегмента ST ниже изолинии, более узкий зубец P, более широкий сегмент PQ, более низкая амплитуда T и более расширенные комплекс QRS и интервал QTc сразу после пробы с приседаниями (табл. 2).

Важно отметить, что оригинальный показатель β_T , характеризующий симметрию зубца T, у детей с СД1 был в 1,2 раза выше, чем у детей из группы контроля, что свидетельствует о наличии более глубокой дисфункции кардиомиоцитов у данной группы детей после нагрузки.

Интересные результаты получены также при сравнении показателей в период реституции (табл. 3). При анализе этих результатов обнаружено, что у детей с СД1 сохраняются черты, характерные для них в состоянии покоя, — сравнительно низкие значения показателя pNN50, высокие значения амплитуды моды АМо, ИН и симпато-вагусного соотношение LF/HF.

В традиционных показателях ЭКГ также наблюдались достоверные различия в группах.

Таблица 4

Достоверные отличия приращений показателей в группах при нагрузке

Показатель	Основная группа (n=23)	Группа контроля (n=22)	p
	$x_i^{(2)} - x_i^{(1)}$	$x_i^{(2)} - x_i^{(1)}$	
NN, мс	-100,4±89,3	-25,9±36,3	<0,05
SDNN, мс	8,8±23,7	25,2±19,7	<0,05
RMSSD, мс	-12,7±25,4	13,2±22,9	<0,05
Mo, мс	-112,4±107,7	-9,1±43,4	<0,05
MxDMn, мс	18,5±108,3	105,9±103,4	<0,05
LFn, %	-10,2±9,7	-0,7±9,9	<0,05
Смещение ST, мв	-0,0167±0,017	-0,0047±0,014	<0,05
Амплитуда S, мв	-0,03±0,05	0,01±0,04	<0,05
QTc, сек.	0,036±0,048	-0,003±0,009	<0,05

Таблица 5

Достоверные отличия приращений показателей в группах после отдыха

Показатель	Основная группа (n=23)	Группа контроля (n=22)	p
	$x_i^{(3)} - x_i^{(1)}$	$x_i^{(3)} - x_i^{(1)}$	
RMSSD, мс	-10,9±25,1	20,2±20,3	<0,05
pNN50, %	-6,7±16,0	7,9±9,4	<0,05
HRV tr.index	1,06±2,9	3,3±2,2	<0,05
MxDMn, мс	32,4±91,5	138,9±102,3	<0,05
LFn, %	-17,2±12,5	-5,5±11,5	<0,05
Продолжит. R, сек	-0,003±0,004	0,001±0,002	<0,05
Амплитуда Q, мв	-0,008±0,014	0,003±0,009	<0,05
Амплитуда R, мв	-0,119±0,074	-0,066±0,046	<0,05
Интервал QT, сек.	-0,027±0,022	-0,011±0,008	<0,05
Амплитуды Q/R	0,047±0,047	0,003±0,015	<0,05
QTс, сек.	0,008±0,023	-0,008±0,008	<0,05
СКО симметрии Т	0,027±0,029	0,010±0,015	<0,05

В частности, у детей с СД1 отмечались расширенные зубец R и комплекс QRS, причем данные изменения достоверно отличались от аналогичных показателей практически здоровых школьников ($p < 0,05$).

Выявлены также достоверно более высокие показатели оригинальных диагностических признаков ЭКГ: СКО симметрии зубца Т была 1,6 раза выше, а показатель симметрии зубца Т (β_T) – в 1,1 раза выше у детей с СД1 по сравнению с группой контроля. Это свидетельствует о сохранении нестабильности функционирования миокарда и дисфункции самих кардиомиоцитов у детей с СД1 даже после отдыха, т.е. о низких восстановительных возможностях ССС у данной группы детей.

При анализе достоверности динамики показателей ритмограммы и ЭКГ при нагрузке у детей обеих групп (табл. 4) было выявлено, что у детей с СД1, в отличие от состояния покоя, наблюдается более существенное уменьшение показателей NN, RMSSD, Mo, LFn и более существенное возрастание показателя SDNN по сравнению с практически здоровыми детьми. Данные изменения свидетельствуют о значительном преобладании регуляторных влияний симпатического отдела вегетативной нервной системы на фоне недостаточности парасимпатического при нагрузке.

Кроме того, у детей основной группы отмечено более сильное смещение сегмента ST, снижение амплитуды зубца S и расширение интервала QTс после нагрузки, в отличие от состояния покоя. Поскольку у практически здоровых

школьников данные изменения наблюдаются значительно реже и значительно менее выражены, такие изменения можно считать маркером диабетической кардиомиопатии у детей с СД1.

При анализе динамики показателей у детей с СД1 после 3-минутного отдыха (табл. 5), можно отметить достоверные отличия в приращениях показателей RMSSD, pNN50 и LFn по сравнению со здоровыми сверстниками.

У детей группы контроля, наоборот, отмечается снижение показателей RMSSD, pNN50. Более того, у детей с СД1 в период реституции наблюдается однотипная форма электрокардиосигнала – расширение зубца R, увеличение амплитуды зубца R и уменьшение амплитуды зубца Q на фоне расширения интервала QT, тогда как у здоровых школьников отмечается сужение зубца R и увеличение амплитуды зубца Q.

При проведении углубленного морфологического анализа ЭКГ в фазовом пространстве с оценкой оригинальных диагностических признаков выявлено достоверное уменьшение СКО симметрии Т у детей с СД1 после трех минут отдыха в отличие от практически здоровых детей. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о более ограниченных восстановительных возможностях ССС у детей с СД1. И хотя стабильность функционирования миокарда у детей из основной группы восстанавливалась быстрее после 3-й минуты отдыха, показатель СКО симметрии зубца Т у них практически вдвое превышал значения этого показателя у здоровых детей.

Интересные результаты получены при качественной оценке реакции организма детей в

Таблица 6

Оценка распределений классов паттернов в группах здоровых детей (группа 1) и больных (группа 2)

Показатель	Классы паттернов в группе 1, %					Классы паттернов в группе 2, %				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
ЧСС, уд/мин	38,1	4,8	19	9,5	28,6	87	0	8,7	0	4,3
AP, мВ	14,3	28,6	28,6	28,6	0	13	60,9	0	26,1	0
AQ, мВ	28,6	4,8	28,6	38,1	0	13	60,9	8,7	17,4	0
AR, мВ	0	61,9	23,8	4,8	9,5	4,3	73,9	17,4	0	4,3
AS, мВ	47,6	14,3	9,5	28,6	0	17,4	26,1	13	39,1	4,3
AT, мВ	0	71,4	19	4,8	4,8	4,3	65,2	4,3	21,7	4,3
ΔQ, мс	11,1	22,2	44,4	5,6	16,7	45	25	25	5	0
ΔPQ, мс	4,8	19	33,3	4,8	38,1	8,7	56,5	4,3	13	17,4
ΔQT, мс	0	19	9,5	19	52,4	8,7	60,9	13	8,7	8,7
δST, мВ	28,6	33,3	9,5	28,6	0	21,7	47,8	8,7	21,7	0
β _T , ед.	52,4	0	14,3	33,3	0	65,2	0	26,1	4,3	4,3
СКО_β _T , ед.	52,4	23,8	4,8	19	0	69,6	8,7	13	8,7	0
S _{PR} , ед.	38,9	11,1	11,1	38,9	0	45	45	0	10	0
S _{TR} , ед.	19	33,3	9,5	28,6	9,5	21,7	30,4	13	30,4	4,3
SDNN, мс	76,2	0	4,8	19	0	52,2	26,1	13	8,7	0
RMSSD, мс	57,1	0	9,5	28,6	4,8	26,1	43,5	8,7	21,7	0
PNN50, %	38,1	9,5	9,5	38,1	4,8	21,7	56,5	0	21,7	0
CV, %	85,7	4,8	0	9,5	0	65,2	13	13	8,7	0
Mo, мс	23,8	14,3	9,5	28,6	23,8	8,7	82,6	0	4,3	4,3
AMo, %	4,8	76,2	19	0	0	17,4	39,1	26,1	17,4	0
MxDMn, мс	76,2	4,8	4,8	14,3	0	52,2	26,1	4,3	17,4	0
ИН, ед.	4,8	76,2	19	0	0	30,4	30,4	26,1	13	0
HF, %	4,8	76,2	14,3	4,8	0	4,3	73,9	0	21,7	0
LF, %	19	33,3	23,8	23,8	0	4,3	73,9	13	8,7	0
LF/HF, ед.	42,9	9,5	28,6	19	0	39,1	30,4	26,1	4,3	0

группах на основе анализа распределения паттернов измеряемых показателей. В табл. 6 приведены результаты оценки распределений пяти классов паттернов, формируемых разными показателями, которые наблюдались в указанных группах. В таблице выделены ячейки, соответствующие доминантным паттернам в группах. Как видно из таблицы, частоты появления паттернов одного и того же показателя различаются в группах. Для подтверждения достоверности таких различий была проведена дополнительная обработка данных на основе вычисления доверительных интервалов, в которые с заданной доверительной вероятностью попадают наблюдаемые частоты [2]. Установлено, что для ряда показателей доверительные интервалы вероятности появления однотипных паттернов не пересекаются в группах, что свидетельствует о достоверном различии динамики изменения соответствующих показателей под действием нагрузки у детей с СД1 и здоровых детей.

В частности установлено, что для показателей AMo и ИН чаще всего встречался паттерн класса 2 (снижение сразу после нагрузки и возвращение

к исходному уровню в период реституции), что является нормальной реакцией на нагрузку. Причем у здоровых детей это происходило чаще, чем у больных. Были выявлены достоверные отличия между группами по этим показателям (для показателя AMo доверительная вероятность составила $p=0,9$, а для ИН – $p=0,95$).

Паттерн показателей SDNN и RMSSD чаще всего относился к классу 1 (возрастание сразу после нагрузки и возвращение к исходному уровню), что является нормальной реакцией на нагрузку. Тут также адекватная реакция встречалась чаще у здоровых детей, чем у больных.

Важно отметить, что у 26,1% больных наблюдалась атипичная реакция на нагрузку: паттерн показателя SDNN принадлежал классу 2 («Минимум»), в то время как у здоровых детей такая атипичная динамика отсутствовала (доверительная вероятность отличий составила $p=0,9$).

Точно так же у 43,5% больных детей показатель RMSSD принадлежал атипичному классу 2 («Минимум»), в то время как у здоровых детей такая динамика не наблюдалась (доверительная вероятность отличий составила $p=0,95$).

Уменьшение показателя SDNN, характеризующего суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения, после нагрузки свидетельствует о снижении общей активности ВНС у детей с СД1.

Пример атипичной реакции на нагрузку наблюдался и для показателя *PNN50* (класс 2). У больных диабетом такая нетипичная реакция встречалась в 56,5% случаях, в то время как у здоровых — только в 9,5% (достоверность отличий $p=0,95$). Данная тенденция к снижению показателя *PNN50* после пробы с приседаниями с дальнейшим его восстановлением после отдыха говорит о снижении активности парасимпатической нервной системы у детей с СД1, тогда как у здоровых детей при нагрузке отмечается снижение симпатического влияния и превалирование импульсов парасимпатической нервной системы.

Атипичные реакции в динамике показателей как SDNN и *RMSSD*, так и *PNN50*, являются наглядным свидетельством развития автономной невропатии у детей с СД1 и могут считаться её маркерами.

Доминантный класс паттерна показателя β_T в обеих группах принадлежал классу 2 («Максимум»). В то же время у больных диабетом наблюдалось достаточно большое количество атипичных реакций — паттерн класса 3 (26,1% случаев) по сравнению со здоровыми детьми (14,3% случаев). Интересно, что у здоровых детей в 33,3% случаев наблюдалась атипичная реакция паттерна класса 4 («Убывание»), в то время как у больных такая реакция наблюдалась всего в 4,3% случаев (доверительная вероятность отличий $p=0,9$).

Подобная ситуация прослеживается и для показателя СКО β_T : хотя в обеих группах наблюдалась тенденция к преобладанию первого класса, но при этом 23,8% наблюдений здоровых детей относятся к классу 2, а у больных детей зафиксировано всего лишь 8,7% подобных случаев.

Аналогичные изменения в динамике показателей симметрии зубца Т свидетельствуют о том, что даже после трех минут отдыха у детей с СД1 сохраняется и даже прогрессирует дисфункция кардиомиоцитов и нестабиль-

ность функционирования миокарда, тогда как у практически здоровых школьников небольшая физическая нагрузка приводит не только к повышению показателей симметрии зубца Т с их дальнейшим восстановлением до исходного уровня, а даже к их снижению ниже исходного уровня.

Наличие паттерна «Возрастание» в динамике показателя симметрии зубца Т (β_T) и СКО β_T можно считать дополнительным и наглядным диагностическим маркером диабетической кардиомиопатии у детей с СД1.

Выводы

1. СД1 отмечается преобладание влияния симпатической нервной системы в регуляции работы сердечно-сосудистой системы, как в состоянии покоя, так и при нагрузке и в период отдыха, что приводит к худшему восстановлению и быстрому истощению резервов миокарда.

2. В ответ на пробу с физической нагрузкой у здоровых детей динамика показателей ВРС и ЭКГ характеризуется преимущественно типичными классами паттернов («Максимум» и «Минимум»), тогда как СД1 более часто выявлялись атипичные паттерны («Возрастание» и/или «Убывание»).

3. Выявление динамики показателей ВРС и ЭКГ в результате пробы с физической нагрузкой по паттерну классов «Возрастание» и/или «Убывание» у детей с СД1 типа можно считать диагностическим маркером ДКМП у детей с СД1.

4. Наличие паттерна «Возрастание» в динамике показателя симметрии зубца Т (β_T) и СКО β_T также можно считать диагностическим маркером ДКМП у детей с СД1.

5. Предложенный подход к оценке функционального состояния организма детей и подростков с СД1, который основан на анализе формы паттернов, характеризующих динамику изменения показателей ЭКГ и ВРС в пробе с физической нагрузкой, является наглядным и легко может быть реализован в «полевых» условиях с использованием диагностического комплекса «ФАЗАГРАФ»®.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева РМ. (1989). Состояние центральной гемодинамики у детей школьного возраста при выполнении физических нагрузок разной мощности. В книге ЛЕ Любомирский (ред.). Нормирование нагрузок в физическом воспитании школьников. Москва: Педагогика: 39—58.
2. Вентцель ЕС. (1969). Теория вероятности. Москва: Наука.
3. Горбунова ИА. (2009). Влияние дозированной физической нагрузки на процессы адаптации и дизадаптации сердечно-сосудистой системы у детей в норме и при патологии. <http://www.dissercat.com/content/vliyanie-dozirovannoi-fizicheskoi-nagruzki-na-protsessy-adaptatsii-i-dizadaptatsii-serdechno-sosudistoi-sistemy-u-detei-v-norme-i-pri-patologii>.
4. Майданник ВГ, Суліковська ОВ. (2005). Спектральний аналіз варіабельності серця у дітей при різних захворюваннях. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 1: 32—39.
5. Майданник ВГ, Хайтович НВ, Файнзильберг ЛС, Степанов ВА, Владимірова АА, Мисюра ЛІ. (2013). Симметрия зубца Т на электрокардиограмме как маркер кардиометаболического риска у школьников. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 4(3): 35—39.
6. Морозик АА, Файнзильберг ЛС. (2015). Диагностическая значимость сочетанного анализа электрокардиосигнала на фазовой плоскости и вариабельности ритма сердца у детей с диабетической кардиомиопатией. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 7(1): 11—17.
7. Файнзильберг ЛС, Ориховская КБ. (2015). Информационная технология оценки адаптационных резервов организма в полевых условиях. Кибернетика и вычислительная техника. 181: 4—22.
8. Файнзильберг ЛС. (2013). Компьютерная диагностика по фазовому портрету электрокардиограммы. Киев: Освита України.

Сведения об авторах:

Майданник Виталий Григорьевич — академик НАМН Украины, д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №4 НМУ имени А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Льва Толстого, 10.

Файнзильберг Леонид Соломонович — д.тех.н., проф., гл. н.с. Международного научно-учебного центра информационных технологий и систем НАН и МОН Украины. Адрес: г. Киев, просп. Академика Глушкова, 40.

Дуккарт Ксения Борисовна — мл.н.с. Международного научно-учебного центра информационных технологий и систем НАН и МОН Украины. Адрес: г. Киев, просп. Академика Глушкова, 40.

Кондратюк Александра Сергеевна — к.мед.н., ассистент. Каф. коммунальной гигиены и экологии человека с секцией гигиены детей и подростков НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, просп. Победы, 34.

Морозик Анастасия Александровна — врач-педиатр Детского медицинского центра «КиндерЛаб», соискатель каф. педиатрии №4 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Льва Толстого, 10.

Статья поступила в редакцию 27.10.2017 г.

НОВОСТИ

Украинские врачи получают сертификат с международными кредитами

Аккредитационный Совет по Непрерывному Медицинскому Образованию (**Accreditation Council for Continuing Medical Education — ACCME, США**) создан Американской Медицинской Ассоциацией для разработки и внедрения стандартов качества непрерывного медицинского образования (НМО), которое используется для повышения компетенции врачей и применения полученных ими знаний для улучшения качества медицинской помощи пациентам.

Для проведения учебных мероприятий в соответствии со стандартами ACCME и присвоения врачам кредитов **AMA PRA Category 1 Credit™** Американской Медицинской Ассоциации, ACCME предоставляет полномочия только аккредитованным им организациям (провайдерам), которые работают в системе НМО как в США, так и в других странах.

Сегодня кредиты, полученные в рамках мероприятий непрерывного медицинского образования, аккредитованных ACCME, засчитываются в США, Европе и Канаде и, с принятием Положения «О системе непрерывного профессионального развития медицинских и фармацевтических работников», будут засчитываться в Украине.

Впервые в Украине в результате сотрудничества аккредитованного ACCME провайдера непрерывного медицинского образования **Siyemi Learning*** (Великобритания) и **Группы Компаний МедЭксперт** реализована возможность проводить образовательные мероприятия по стандартам ACCME и предоставлять специалистам сертификаты международного образца с **AMA PRA Category 1 Credits™**.

Участники смогут получить только то количество кредитов, которое соответствует времени их участия в образовательном мероприятии (1 час = 1 кредит).

** Siyemi Learning аккредитована ACCME организовывать и проводить различные образовательные мероприятия на международном уровне в рамках непрерывного медицинского образования для врачей. Поэтому семинары будут реализованы на высоком международном уровне в соответствии с требованиями по аккредитации и по стандартам Аккредитационного Совета по Непрерывному Медицинскому Образованию (ACCME). Siyemi Learning имеет полномочия присваивать образовательным мероприятиям международные кредиты Американской Медицинской Ассоциации — AMA PRA Category 1 Credits™.*

Источник: <https://med-expert.com.ua>

УДК 616.342-002-036.12-053.2:616-018.2-007.17

О.М. Муквич¹, О.В. Лавренчук²

Деякі аспекти захисних механізмів мукоциліарного бар'єру при хронічному гастродуоденіті у дітей з дисплазією сполучної тканини

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ²КНП «Центр первинно медико-санітарної допомоги №1» Шевченківського району м. Києва, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.2(90):47-51; doi 10.15574/SP.2018.90.47

Мета — дослідити особливості клінічного перебігу та імунологічних показників мукоциліарного бар'єру на підставі визначення концентрації β-дефензину-2 (HBD-2) та імуноглобулінів A, G, IgA в слині і копрофільтратах при хронічному гастродуоденіті (ХГД) у дітей з дисплазією сполучної тканини (ДСТ).

Матеріали і методи. Обстежено 127 пацієнтів віком 11–17 років, з них 63 дитини з *H. pylori*-асоційованим ХГД у стадії неповної ремісії після проведеної ерадикаційної терапії на тлі ДСТ різного ступеня.

Результати. ХГД на тлі ДСТ має ранній дебют із частими сезонними загостреннями, характеризується виразними симптомами неспецифічної інтоксикації та диспептичними проявами при помірно вираженому абдомінальному больовому синдромі. Окремі показники локального імунітету в слині та копрофільтратах (HBD-2, імуноглобулінів IgA, IgG) дітей з ХГД мають достовірно вищі значення порівняно з контрольною групою, що обумовлено процесом запалення, а у дітей з ХГД на тлі ДСТ ці показники достовірно нижчі.

Висновки. ХГД за наявності ДСТ виникає у більш ранньому віці ($p < 0,05$), має агресивний, прогресивний перебіг із щорічними сезонними загостреннями, рецидивами та помірно інтенсивним, тривалим, ниючим абдомінальним больовим синдромом з нечіткою локалізацією больових відчуттів, що поєднується з виразними проявами симптомів неспецифічної інтоксикації. Встановлено зниження показників локального імунітету в слині та копрофільтратах (HBD-2, імуноглобулінів IgA, IgG) відносно дітей без диспластичних проявів ($p < 0,05$), що є обтяжуючим фактором для перебігу патологічних процесів у пацієнтів з поєднаною патологією.

Ключові слова: діти, хронічний гастродуоденіт, дисплазія сполучної тканини, імуноглобуліни, антимікробні пептиди (HBD-2).

Some aspects of the mucociliary protection in chronic gastroduodenitis in children with connective tissue dysplasia

*Mukvich O.M.¹, Lavrenchuk O.V.²*¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine²Communal Non-profit Establishment «Primary Health Care Centre No.1 of Shevchenkivskiy Raion», Kyiv, Ukraine

Objective — to investigate the features of clinical course and immunological indicators of mucociliary barrier based on the β-defensin-2 (HBD-2) and immunoglobulin A, G, IgA concentrations in saliva and coprofiltrates in children with chronic gastroduodenitis (CGD) and connective tissue dysplasia (CTD).

Material and methods. 127 patients aged 11–17 years were examined, 63 of them had *H. pylori*-associated CGD in the incomplete remission after eradication therapy against a background of different grade CTD.

Results. CGD against a background of CTD is characterized by an early onset with frequent seasonal exacerbations and moderate-to-severe symptoms of non-specific intoxication, and dyspeptic signs with moderate abdominal pain syndrome. Certain local immune indicators in saliva and coprofiltrates (HBD-2, immunoglobulins IgA, IgG) in children with CGD were significantly higher, compared with a control group, due to the inflammation, while the same indicators were significantly lower in children with CGD against a background of CTD.

Conclusions. CGD burdened by CTD is observed at an earlier age ($p < 0,05$) with an aggressive and progradient course with yearly seasonal exacerbations, relapses, and the moderate prolonged nagging abdominal pain syndrome, characterised by indistinct localization of pain centres. These symptoms are combined with severe symptoms of non-specific intoxication. The local immunity indices in saliva and coprofiltrates (HBD-2, immunoglobulins IgA, IgG) for children without dysplastic manifestations ($p < 0,05$) were decreased, which was precipitating factor for the course of pathological processes in patients with co-pathology.

Key words: children, chronic gastroduodenitis, connective tissue dysplasia, immunoglobulins, antimicrobial peptides (HBD-2).

Некоторые аспекты защитных механизмов мукоцилиарного барьера при хронических гастродуоденитах у детей с дисплазией соединительной ткани

*Е.Н. Муквич¹, О.В. Лавренчук²*¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина²КНП «Центр первичной медико-санитарной помощи №1» Шевченковского района г. Киева, Украина

Цель — исследовать особенности клинического течения и иммунологических показателей мукоцилиарного барьера на основании определения концентрации β-дефензина-2 (HBD-2) и иммуноглобулинов A, G, IgA в слюне и копрофильтратах при хроническом гастродуодените (ХГД) у детей с дисплазией соединительной ткани (ДСТ).

Материалы и методы. Обследовано 127 пациентов в возрасте 11–17 лет, из них 63 ребенка с *H. pylori*-ассоциированным ХГД в стадии неполной ремиссии, после проведенной эрадикационной терапии на фоне разной степени выраженности ДСТ.

Результаты. ХГД на фоне ДСТ имеет ранний дебют с частыми сезонными обострениями, характеризуется выраженными симптомами неспецифической интоксикации и диспептическими проявлениями при умеренно выраженном абдомінальном больовом синдроме. Отдельные показатели местного иммунитета в слюне и копрофильтратах (HBD-2, иммуноглобулинов IgA, IgG) детей с ХГД имеют достоверно более высокие значения по сравнению с контрольной группой, что обусловлено процессом воспаления, а у детей с ХГД на фоне ДСТ эти показатели достоверно ниже.

Выводы. Течение ХГД при наличии ДСТ возникает в более раннем возрасте ($p < 0,05$) имеет более агрессивное, прогрессивное течение с ежегодными сезонными обострениями, рецидивами и умеренно интенсивным, длительным, ноющим абдомінальним больовим синдромом с нечеткой локалізацією больових відчуттів, що поєднується з виразними проявами симптомів неспецифічної інтоксикації. Установлено зниження показників локального імунітету в слині та копрофільтратах (HBD-2, імуноглобулінів IgA, IgG) в отношении детей без диспластических проявлений ($p < 0,05$), что является обтяжуючим фактором для течения патологических процессов у пациентов с сочетанной патологией.

Ключевые слова: дети, хронический гастродуоденит, дисплазия соединительной ткани, иммуноглобулины, антимикробные пептиды (HBD-2).

Вступ

Хронічні гастродуоденіти (ХГД) преважують у структурі дитячої захворюваності на хвороби органів травлення [2,10]. Пізня діагностика, торпідний або схильний до рецидивного перебіг, недостатня ефективність існуючих превентивних заходів і засобів лікування ХГД часто обумовлені наявністю дезорганізації сполучної тканини (СТ), що визначає актуальність дослідження асоційованої патології у дітей для обґрунтування та розробки персоналізованих підходів до терапії та поліпшення якості життя такої категорії хворих [11].

Забруднення довкілля, якісні зміни харчового раціону, мультифакторна дія несприятливих екзогенних й ендогенних факторів на плід у період внутрішньоутробного розвитку, що викликають дефекти генетичного апарату під час закладки і диференціювання сполучнотканинних структур, таких як хребет, шкіра, клапани серця, великі судини, шлунково-кишковий тракт (ШКТ), закладка яких відбувається в одні терміни фетального розвитку [7], призвели до прогресивного збільшення в усьому світі кількості дітей, у яких хронічна соматична патологія формується на тлі вродженої дисплазії сполучної тканини (ДСТ). Поширеність їх у популяції сьогодні коливається від 13,0% до 65,0% [6], серед школярів м. Києва та Київської області фенотипові ознаки ДСТ виявлялись у 37,88% дітей [9].

Враховуючи, що СТ розглядається як основна системозв'язуюча тканина організму, що становить понад половину маси тіла, підтримує основні гомеостатичні параметри організму, приймає безпосередню участь як в перебігу фізіологічних та пристосувальних реакцій організму, так і патологічних станів [6], закономірним є вплив диспластикозалежних змін на перебіг поєднаної патології ШКТ, як органу, що містить найбільшу кількість колагенових волокон [15]. Порушення фібрилогенезу та метаболізму СТ призводить до її трансформації, що супроводжується зниженням репаративних процесів, порушенням ангиогенезу, наслідками яких є формування деструктивних форм з ранньою хронізацією запального процесу.

Однак дані наукових досліджень щодо особливостей перебігу захворювань ШКТ, які формуються на тлі ДСТ, досить дискусійні. Відсутня також єдина думка відносно патогенетичної ролі порушень синтезу та трансформації колагену при формуванні ХГД, що визначало б особливості медикаментозної корекції у такої самої категорії дітей [8].

Слизова оболонка (СО) є складовою «біоплівки» ШКТ — складного за своєю конструкцією та функціональними властивостями метаболічно-регуляторного органу, який не тільки бере участь у процесах детоксикації, імуномодуляції та ферментації харчових речовин, але й впливає на якість та кількість самого слизового прошарку. Доведено порушення локальних захисних механізмів при формуванні запального процесу у верхніх відділах ШКТ [4]. Функціональний стан імунної системи при цьому характеризується дисбалансом регуляторних протекторних механізмів слизових: з одного боку, активацією імунних механізмів, що забезпечують підтримання гомеостазу, а з іншого — їх недостатністю, що призводить до порушення здатності адекватного реагування на вірулентний збудник. На даний час проведені дослідження з визначення концентрації імуноглобулінів у локальних секретах дітей з ХГД без урахування проявів ДСТ, однак отримані результати неоднозначні [3].

Науковий інтерес становить визначення забезпеченості слизових організму одними із складових місцевого неспецифічного захисту — антимікробними пептидами (дефензинами), які було відкрито у 1956 році. Людські дефензини являють собою сімейство катіонних та амфіфільних, багатих на цистеїнові залишки, пептидів. З огляду на те, що НВД-2 синтезується епітелієм шлунка у відповідь на будь-яке ушкодження, цей антимікробний пептид можна розцінювати як молекулярний маркер запалення СО [14]. β -дефензин — один із важливих компонентів клітинопосередкованого адаптивного імунітету, завдяки чому до вогнища запалення приєднуються імунні клітини та відбуваються процеси регенерації. Дослідження рівня дефензимів при хворобі Крона показало зниження їх рівня, в той час як при некротичному ентероколіті, навпаки, відмічено їх підвищення [12,13]. Отже, дефензини є одними з головних механізмів протівірусного, антибактеріального та протипухлинного захисту організму.

Викладене вище обумовлює доцільність визначення особливостей імунологічних показників мукоциліарного бар'єру при ХГД у дітей з ДСТ, що дозволить обґрунтувати та розробити персоналізовані підходи до терапії для зменшення хронізації патологічного процесу та поліпшення якості життя хворих.

Мета — дослідити особливості клінічного перебігу та імунологічних показників мукоци-

ліарного бар'єру на підставі визначення концентрації β -дефензінів-2 та імуноглобулінів А, G, sIgA у слині і копрофільтратах при ХГД у дітей з ДСТ.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилися 127 дітей віком від 11 до 17 років, з них 63 дітей з *H. pylori*-асоційованим ХГД у стадії неповної ремісії після проведеної ерадикаційної терапії [10]. За ступенем виразності фенотипових ознак ДСТ відповідно до критеріїв Т. Мілковської–Димитрової у модифікації Л.Н. Аббакумової [1] діти були розподілені на 4 групи: 1 група – 33 дитини з ХГД та з ДСТ середнього або виразного ступеня (>13 балів), 2 група – 30 дітей з ХГД без клінічно значущих ознак ДСТ (<12 балів), 3 група – 32 дитини з ДСТ (>13 балів) без запального процесу з боку верхнього відділу ШКТ і 4 група – 32 дитини з ДСТ (<12 балів) при відсутності патології з боку верхнього відділу ШКТ (практично здорові діти – група контролю).

Усім дітям проведені загальноклінічні та інструментальні обстеження – ЕКГ, УЗД, гідросонографія верхніх відділів ШКТ, фіброгастроуденоскопія (дітям з проявами ХГД 1 і 2 групи). У слині і копрофільтратах визначали концентрацію імуноглобулінів А, G, sIgA та β -дефензінів-2. Вміст імуноглобулінів виявляли за допомогою методу радіальної імунодифузії у гелі, НВД-2 – імуноферментним методом з використанням комерційного набору β -Defensin 2 ELISA Kit за інструкцією виробника.

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).

Статистична достовірність відмінності вимірів між групами встановлена за p -значеннями статистики двохвибіркового T -тесту Уелча зі ступенями свободи, обчисленими за рівнянням Уелча–Саттервейта з рівнем значущості 0,05. Номінальні показники описували абсолютними та відносними частотами. До кількісних показників застосовували методи описової статистики – середнє арифметичне, стандартну похибку середнього та інтерквартильний діапазон LQ-UQ. Статистичну обробку даних було виконано з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel, R та MATLAB.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень показали, що в клінічній картині дітей з ХГД провідними були больовий, диспептичний та синдром неспецифічної інтоксикації, частоти та виразності яких безпосередньо залежала від ступеня диспластичних проявів. Так, у дітей 1-ї групи з більшою частотою відзначалися диспептичний синдром 30 (90,9%): зниження апетиту – 27 (81,8%), відчуття раннього насичення та важкості – 12 (63,3%), нудота – 17 (51,5%), нестійкі випорожнення – 15 (45,5%). Серед симптомів неспецифічної інтоксикації, що була у 27 (81,8%) хворих, превалювали головний біль – 24 (72,7%), втомлюваність – 26 (78,8%), емоційна лабільність – 18 (54,5%). Абдомінальний синдром проявлявся ниючим, без чіткої локалізації, болем – 21 (63,6%) хворий, пов'язаним з прийомом їжі – 20 (60,6%), відмічався тривалий час – 17 (51,5%).

При ХГД у дітей 2 групи больовий абдомінальний синдром більш виразний 28 (93,3%), проявлявся як гострий нападopodobний – 25 (83,3%), з чіткою локалізацією в епігастрії – 24 (80%), частіше натщесерце – 20 (66,7%) та в нічний час – 18 (60%). Диспептичні симптоми мали більшість обстежених – 19 (63,3%), які проявлялися відрижкою 15 (50%), зниженням апетиту 14 (46,7%), відчуттям клубка за грудниною 13 (43,3%).

Аналіз особливостей клінічного перебігу показав, що у дітей 1-ї групи відмічався більш ранній початок захворювання порівняно з 2-ю – ($6,0 \pm 1,1$) і ($9,8 \pm 1,3$) року, $p < 0,05$. Щорічні сезонні загострення мали майже половина (17 (51,5%)) дітей 1-ї групи з виразними диспластичними проявами, тоді як у 2-й групі часті рецидиви спостерігалися лише у третини (9 (30,0%)) дітей, $p < 0,05$.

Дітям проведено визначення концентрації імуноглобулінів (IgA, sIgA та IgG) як маркерів специфічного імунної відповіді в локальних секретах (слині, копрофільтратах). Відомо, що імунна відповідь ґрунтується на виробленні плазматичними клітинами IgA – основного фактору місцевого імунітету, який переважає у всіх секретах ШКТ та у власній пластинці його слизової. Основною функцією IgA в ШКТ є виявлення антигена в просвіті кишечника, перешкоджання адгезії бактерій і вірусів на СО та їх зв'язуванню. Враховуючи, що продукція sIgA підвищується при процесах, які потребують додаткового захисту відкритих біотопів, а саме СО, підвищення його вмісту

Таблиця 1

Концентрація імуноглобулінів у слині обстежених дітей (n=127)

Показник, г/л	Значення показника в групах			
	1-а (n=33)	2-а (n=30)	3-я (n=32)	4-а (n=32)
IgA	0,03±0,003	(0,04±0,003)*	0,03±0,001	0,03±0,0005
slgA	(0,52±0,05)*•	(0,96±0,06)*	0,37±0,05	0,36±0,05
IgG	(0,14±0,01)•	(0,21±0,01)*	0,17±0,03	0,15±0,01

Примітка: * – достовірна різниця між контрольною групою та 1, 2, 3 групами, p≤0,05; • – достовірна різниця між 1 та 2 групами, p≤0,05.

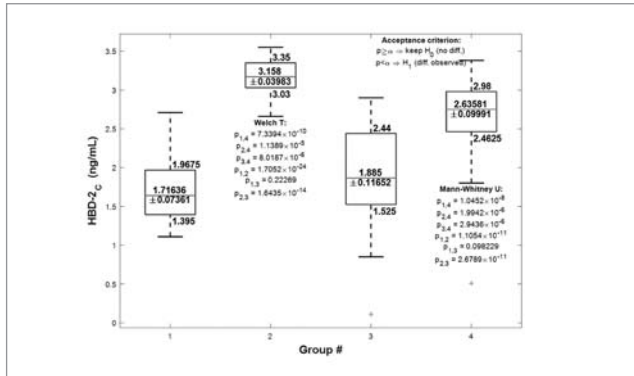


Рис. 1. Концентрація HBD-2 у слині обстежених дітей (box-plot)

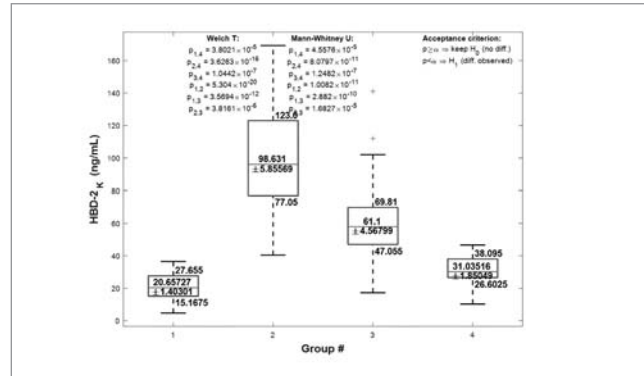


Рис. 2. Концентрація HBD-2 у копрофільтратах обстежених дітей (box-plot)

визначає посилення тимчасових адаптаційних резервних саморегуляцій, спрямованих на формування механізмів адаптації до стресу при зміні навколишніх умов.

У дітей з ХГД визначено достовірні зміни окремих імунологічних складових мукоциліарного прошарку, в основі яких лежить ефект запалення: підвищення HBD-2, імуноглобулінів (slgA, IgA, IgG), як в слині, так і копрофільтратах, відносно дітей контрольної групи. При ХГД на тлі ДСТ спостерігається протилежна ситуація: вміст окремих складових слизового прошарку в слині HBD-2 (рис. 1), IgA, IgG (табл. 1) та копрофільтратах HBD-2 (рис. 2), IgA (табл. 2) нижчий за такі не лише при ХГД (p<0,05), але й у здорових дітей (p<0,05), а показники slgA, як у слині, так і в копрофільтратах, та IgG у слині, навпаки, вищі, ніж в контрольній групі (p<0,05), що свідчить про інтенсивне виснаження захисних функцій СО у пацієнтів з поєднаною патологією та є обтяжуючим фактором перебігу ХГД. У дітей з ДСТ без запального процесу в гастроудоденальній зоні концентрації імуноглобулінів достовір-

но не відрізнялись від групи контролю, а рівні HBD-2 в слині достовірно знижені, що визначає вихідну (вроджену) недостатність їх синтезу.

При порівнянні показників у слині та копрофільтратах у пацієнтів з ХГД та ХГД на тлі проявів ДСТ виявлено, що у дітей 1-ї групи більшість показників локальних захисних механізмів у локальних секретах, як одних з перших компонентів захисного бар'єра слизових ШКТ, достовірно знижені (p<0,05) порівняно з контрольною групою. У слині концентрація HBD-2 знижена до (1,72±0,07) нг/мл, slgA – до (0,52±0,05) г/л, IgG – до (0,14±0,01) г/л, а в копрофільтратах HBD-2 – до (20,66±1,4) нг/мл, IgA – до (0,02±0,002) г/л, що вказує на порушення специфічних та неспецифічних складових імунної відповіді організму при дезорганізації СТ у дітей з ХГД на тлі ДСТ.

Таким чином, у дітей з поєднаною патологією відмічається зменшення секреції IgG відносно дітей з ХГД без ДСТ, як в слині, так і копрофільтратах, що опосередковано визначає зниження здатності до нейтралізації агресивних факторів (потенційно-патогенних бактерій,

Таблиця 2

Концентрація імуноглобулінів у копрофільтратах обстежених дітей (n=127)

Показник, г/л	Значення показника в групах			
	1-а (n=33)	2-а (n=30)	3-я (n=32)	4-а (n=32)
IgA	(0,02±0,002)*•	(0,044±0,003)*	(0,03±0,002)*	0,037±0,002
slgA	(0,43±0,04)*	(0,39±0,04)*	(0,4±0,04)*	0,18±0,01
IgG	(0,07±0,004)*	(0,08±0,005)*	(0,06±0,003)*	0,05±0,003

Примітка: * – достовірна різниця між контрольною групою та 1, 2, 3 групами, p≤0,05; • – достовірна різниця між 1 та 2 групами, p≤0,05.

вірусів, токсинів), більш низьку здатність до активації системи комплемента та зменшення процесів фагоцитозу, а наявність невідповідності показників IgG слини та копрофільтратів у цієї категорії дітей без ДСТ свідчить про виснаження гуморальної ланки імунного захисту, що так само простежується і при дослідженні IgA.

Висновки

Встановлено, що особливостями клінічного перебігу ХГД на тлі ДСТ є: ранній дебют захворювання (6,0±1,1) року, $p < 0,05$, агресивний, прогресивний перебіг із щорічними сезонними загостреннями, рецидивами та помірно інтенсивним, тривалим, ниючим абдомінальним больовим симптомом з нечіткою локалізацією больових відчуттів, що поєднується з виразними

проявами симптомів неспецифічної інтоксикації. Частота та виразність клінічних симптомів пропорційна ступеню диспластичних уражень, що є відображенням системності процесу та його обтяжливого впливу на перебіг ХГД.

2. У дітей з ХГД встановлено достовірне підвищення імунологічних складових мукоциліарного прошарку (HBD-2, імуноглобулінів sIgA, IgA, IgG), в основі яких лежить ефект запалення, а у дітей з ХГД на тлі ДСТ означені показники знижені ($p < 0,05$), що визначає вроджену недостатність їх синтезу або інтенсивне виснаження захисних функцій СО та є обтяжуючим фактором для перебігу патологічних процесів у пацієнтів з поєднаною патологією.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аббакумова ЛН. (2006). Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей: учебное пособие. Санкт-Петербург: СПбГПМА.
2. Бекетова ГВ. (2012). Хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика (частина I). Дитячий лікар. 6: 20—24.
3. Боднар ГБ. (2011). Дослідження імунітету дітей, хворих на гелікобактер-асоційовану гастродуоденальну патологію. Современная педиатрия. 3: 126—128.
4. Вернигородский СВ. (2014). Анализ структурных изменений слизистой оболочки желудка и их особенности при хроническом гастрите. Наука молодых. Egrudito juvenium. 1: 37—43.
5. Завгородня НЮ. (2012). Бета-дефензини у локальному антихелікобактерному захисті слизової оболонки шлунка в дітей. Здоровье ребенка. 4(39): 30—34.
6. Кадурина ТИ, Горбунова ВН. (2009). Дисплазия соединительной ткани. Санкт-Петербург: Элби.
7. Кондрашова ВГ, Колпаков ІС, Вдовенко ВЮ, Гриценко ТВ, Шепелюк ТВ, Студенікіна ОМ, Степанова ЄІ. (2014). Клініко-анамнестичні особливості патології шлунково-кишкового тракту в дітей із синдромом дисплазії сполучної тканини серця, які народилися від батьків, опромінених у дитячому віці в результаті аварії на ЧАЕС. Здоровье ребенка. 6: 57—60.
8. Кузнецова Л.В., Карпова Т.А., Тюкачева В.Ю. (2011). Хронические гастродуодениты в структуре синдрома дисплазии соединительной ткани у детей. Рос. сб. научн. трудов с междунар. участием. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. Вып. 2. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. Москва, Тверь, С.-Пб: РГ «ПРЕ100»: 195—204.
9. Омельченко ЛИ, Ошлянская ЕА. (2009). Влияние фитопрепаратов на отдельные показатели иммунитета у детей с дисплазиями соединительной ткани. Современная педиатрия. 5: 43—48.
10. Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення: наказ МОЗ України від 29.01.2013 №59. <http://www.moz.gov.ua>.
11. Сичинава И, Горелов И, Шершевская А. (2011). Патоморфоз хронического гастрита (гастродуоденита) у детей в течение 6 лет после антихеликобактерного лечения. Врач. 8: 11—14.
12. Jenke ACW, Zilbauer M, Postberg J, Wirth S. (2012). Human β -defensin 2 expression in ELBW infants with severe necrotizing enterocolitis. Clinical Investigation. 72.5: 513—520.
13. Kim MJ, Lee WY, Choe YH. (2015). Expression of TIM-3, Human β -defensin-2, and FOXP3 and Correlation with Disease Activity in Pediatric Crohn's Disease with Infliximab Therapy. Gut and Liver. 9. 3: 370—380.
14. Nuding S, Gersemann M, Hosaka Y et al. (2013). Gastric antimicrobial peptides fail to eradicate Helicobacter pylori infection due to selective induction and resistance. PLoS ONE. 8.9. e73867.
15. Palfy R, Gardlik R, Behuliak M et al. (2009). On the Physiology and Pathophysiology of Antimicrobial Peptides. Mol. Med. 15. 1, 2: 51—59.

Сведения об авторах:

Муквич Елена Николаевна — д.мед.н., гл. н.с. отделения болезней соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
Лавренчук Оксана Валентиновна — участковый врач-педиатр КНП «Центр первичной медико-санитарной помощи №1» Шевченковского р-на г. Киева.

Статья поступила в редакцию 11.10.2017 г.

УДК 616.33/.342-002-036.12-053.4/.71-036.1"311"

М.І. Нехаєнко

Клініко-ендоскопічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хронічному кандидозі травного тракту

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.2(90):52-58; doi 10.15574/SP.2018.90.52

Проблема ранньої діагностики, з'ясування найважливіших аспектів патогенезу і лікування хронічних гастродуоденітів (ХГД) у підлітків є актуальною в усьому світі, що пов'язано зі значною поширеністю захворювання, його зв'язком з низкою інфекційних агентів, тропних до слизової оболонки травного тракту, рецидивним, прогресивним перебігом, недостатньою ефективністю традиційних методів терапії та високою вірогідністю формування в подальшому соціально значущої патології й інвалідності у дорослих.

Мета — вивчення особливостей клінічного перебігу та ендоскопічних змін при ХГД у підлітків з хронічним кандидозом (ХК) ТТ.

Матеріали і методи. Обстежено 164 підлітки з ХГД — у 22 в асоціації з хелікобактеріозом, у 78 — з ХК ТТ, у 32 — з кандидо-хелікобактерним інфікуванням та 32 без асоціації з інфекційними агентами.

Результати. У підлітків із ХГД, за наявності інфікування тропними до СО ТТ мікроорганізмами *Helicobacter pylori* (Н.р.) і *C. albicans*, виявлені деструктивні, розповсюджені ураження у вигляді множинних ерозій у комбінації із гіперпластичними змінами СО шлунка і дванадцятипалої кишки, частота яких корелює зі збільшенням тривалості ХГД і не залежить від наявності Н.р.

Висновки. Встановлено роль у розвитку і прогресуванні ХГД у підлітків не лише Н.р., але й інших мікроорганізмів, що є підставою для розробки диференційованої патогенетичної терапії захворювання.

Ключові слова: підлітки, хронічний гастродуоденіт, хелікобактеріоз, хронічний кандидоз, клінічні прояви, ендоскопічні зміни.

Clinical-endoscopic characteristic of chronic gastroduodenitis in adolescents with chronic candidiasis of digestive tract

М. Nekhaienko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The problem of early diagnosis, identification of the key aspects of pathogenesis and cure of chronic gastroduodenitis (CGD) in adolescents is relevant across the globe due to a significant prevalence of the disease, its connection with a number of infectious agents, tropic to the mucosa of the digestive tract, recurrent, pro-gredient course, insufficient efficacy of conventional treatment methods and serious probability of further socially significant pathology and disability in adults.

Objective: to study the features of clinical course and endoscopic changes in adolescents with CGD secondary to chronic candidiasis (CC) of the digestive tract.

Material and methods. In total 164 adolescents with CGD were examined, out of them 22 patients had an association with helicobacteriosis, 78 children were also affected by CC of the digestive tract, 32 had a candido-helicobacteriosis and 32 children had no association with other infectious agents.

Results. In adolescents with CGD, in the case of infection contamination with microorganisms that are tropic to the mucosa of the gastrointestinal tract, such as *Helicobacter pylori* (H.p.) and *C. albicans*, destructive, widespread lesions, including the multiple erosions in combination with hyperplastic changes in the gastric mucosa and duodenum, the rate of which correlates with an increase in the duration of CGD and does not depend on H.p.

Conclusions. The role of not only H.p., but also other microorganisms, in the development and progression of CGD in adolescents has been established that is the basis for the development of differentiated pathogenetic therapy of the disease.

Key words: adolescents, chronic gastroduodenitis, helicobacteriosis, chronic candidiasis, clinical manifestations, endoscopic changes.

Клинико-эндоскопическая характеристика хронического гастродуоденита у подростков при хроническом кандидозе пищеварительного тракта

М.И. Нехаенко

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

Проблема ранней диагностики, изучение важнейших аспектов патогенеза и лечения хронических гастродуоденитов (ХГД) у подростков является актуальной во всем мире, что связано со значительной распространенностью заболевания, его связи с рядом инфекционных агентов, тропных к слизистой оболочке пищеварительного тракта (СО ПТ), рецидивирующим, прогрессивным течением, недостаточной эффективностью традиционных методов терапии и высокой вероятностью формирования в дальнейшем социально значимой патологии и инвалидности у взрослых.

Цель — изучение особенностей клинического течения и эндоскопических изменений при ХГД у подростков с хроническим кандидозом (ХК) ПТ.

Материалы и методы. Обследовано 164 подростка с ХГД — у 22 в ассоциации с хелікобактеріозом, у 78 — с ХК ТТ, у 32 — з кандидо-хелікобактерним інфікуванням і 32 с ХГД, не асоційованим з інфекційними агентами.

Результаты. У подростков с ХГД, при наличии инфицирования тропными к СО ПТ микроорганизмами *Helicobacter pylori* (Н.р.) и *C. albicans* обнаружены деструктивные, распространенные поражения в виде множественных эрозий, в сочетании с гиперпластическими изменениями СО желудка и двенадцатиперстной кишки, частота которых коррелирует с увеличением продолжительности ХГД и не зависит от наличия Н.р.

Выводы. Определена роль в развитии и прогрессировании ХГД у подростков не только Н.р. но и других микроорганизмов, что является основанием для разработки дифференцированной патогенетической терапии заболевания.

Ключевые слова: подростки, хронический гастродуоденит, хелікобактеріоз, хронический кандидоз, клинические проявления, эндоскопические изменения.

Вступ

Серед гастроентерологічних захворювань у дитячому віці, особливо, у підлітковому віці найпоширенішою є патологія шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), зокрема хронічні гастродуоденіти (ХГД). Хронічні гастродуоденіти у підлітків характеризуються великою імовірністю розвитку важких ускладнень, толерантністю до загальноприйнятих методів терапії з формуванням первинної інвалідності та соціально значущої патології у дорослих [3–5,9,11]. На сьогодні досягнуто значних успіхів у вивченні патогенезу хронічних запальних процесів у слизовій оболонці (СО) шлунка та ДПК, їх діагностиці і лікуванні. Однак це не знизило їх поширеності у дітей, і, особливо, у підлітків, що викликає занепокоєння педіатрів та дитячих гастроентерологів. В останнє десятиріччя відмічається зростання хелікобактер-асоційованих варіантів ХГД у комбінації з іншими, тропними до СО шлунка і ДПК, мікроорганізмами, зокрема грибами роду *Candida*. Привертає увагу відсутність типового клінічного перебігу захворювання, збільшення частоти розповсюджених та деструктивних змін гастродуоденальної зони, розвиток вогнищевої атрофії СО шлунка і ДПК та зростання частоти гіпоацидних станів [1,3,4,8], що раніше не було притаманне дитячому віку.

Попри значні успіхи у лікуванні хелікобактер-асоційованих ХГД та розробці ефективних ерадикаційних схем, у педіатрії недостатньо уваги приділено впливу інших інфекційних агентів на перебіг та лікування захворювання у підлітків. На початку 2000-х років в Україні вперше здійснене клініко-експериментальне дослідження щодо ролі хелікобактерно-кандидозних та хелікобактерно-герпетичних асоціацій у формуванні та прогресуванні ХГД у дітей та розроблені диференційовані підходи до їх лікування (Г.В. Бекетова, 2003). Вивчення проблеми продовжили Г.В. Волинець (2007), В.Н. Нелюбин (2011). Проте досліджень, що стосуються особливостей клініко-параклінічного перебігу хелікобактерних ХГД у підлітків з хронічним кандидозом (ХК) травного тракту (ТТ) в сучасних умовах в доступних літературних джерелах на сьогодні не виявлено.

Мета — вивчення особливостей клінічного перебігу та ендоскопічних змін при ХГД у підлітків з ХК ТТ.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням було 164 підлітки віком 15–17 років, хворі на ХГД, які проходили обстеження та лікування в гастроентерологічному відділенні ДКЛ №9 м. Києва. Пацієнти були розподілені на 4 групи: I група (n=22) — підлітки, інфіковані Н.р., без ознак ХК ТТ; II група (n=32) — з Н.р.-асоційованим ХГД та ХК ТТ; III група (n=78) — не інфіковані Н.р., з ознаками ХК; IV група (n=22) — хворі на ХГД без інфікування Н.р. і без проявів ХК. Діагноз ХГД та супутньої патології верифіковані відповідно до МКХ-10. Обстеження проведено відповідно до наказу МОЗ України №59 від 20.01.2013 року. Діагностика інвазивних форм ХК ТТ проводилась шляхом виявлення псевдоміцелію при мікроскопії зіскрібка із СО порожнини рота (ПР), патологічних елементів за наявності глоситу, гінгівіту, стоматиту, хейліту. Матеріал для обстеження забирався цитологічними щіточками з СОПР та біопсійного матеріалу під час ФЕГДС. Використовувались морфологічні мікологічні методи (цитологічний — із пофарбуванням мазків по Романовському-Гімзе). Фіброезогастродуоденоскопію проводили дитячим гнучким волоконним ендоскопом Olympus (Japan) з прицільною біопсією СО тіла та антрального відділу шлунка для подальшого морфологічного дослідження біоптатів з метою оцінки ознак запалення та цитологічного дослідження наявності Н.р., *Candida albicans*. Н.р. верифікували за допомогою уреазного методу (визначення уреазної активності у біоптаті СОШ під час ФЕГДС), дихального тесту (визначення уреазної активності за здатністю гідролізувати карбамід) після навантаження карбамідом (сечовиною), імуноферментного аналізу (виявлення специфічних антихелікобактерних антитіл класів М, А та G до антигену Саg А у сироватці крові), морфологічного методу (безпосереднє виявлення мікроорганізмів шляхом фарбування гістологічних препаратів).

Статистична обробка отриманих результатів проведена загальноприйнятими методами. У роботі користувались Excel пакетами аналізу даних описової статистики. Для оцінки різниці величин, які виражені у відсотках, застосовували критерій кутового перетворення Фішера для порівняння середніх величин — t-критерій Стьюдента.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним

Таблиця 1
Розподіл обстежених підлітків з хронічним гастродуоденітом за статтю (n=164)

Група пацієнтів	Стать	
	дівчата	юнаки
	абс. (%)	абс. (%)
I група (n=22)	11 (50,0)	11 (50,0)
II група (n=32)	19 (59,4)	13 (40,6)
III група (n=78)	40 (51,3)	38 (48,7)
IV група (n=32)	15 (46,9)	17 (53,1)
Разом (n=164)	85 (51,8)	79 (48,2)

Примітка.* – різниця достовірна (p<0,05) між юнаками і дівчатами.

Таблиця 2
Розподіл обстежених підлітків за тривалістю хронічного гастродуоденіту (n=164)

Група пацієнтів	Тривалість захворювання, роки	
	до 2 років	більше 2 років
	абс. (%)	абс. (%)
I група (n=22)	3 (13,6)	19 (86,4)*
II група (n=32)	8 (25,0)	24 (75)*
III група (n=78)	7 (9,0)	71 (91,0)*
IV група (n=32)	4 (12,5)	28 (87,5)*
Разом (n=164)	22 (13,4)	142 (86,6)*

Примітка: різниця достовірна (p<0,05) між тривалістю ХГД до 2 і більше 2 років.

комітетом (ЛЕК) установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл підлітків з ХГД по групах за статтю наведений у таблиці 1. У пацієнтів усіх груп достовірної різниці за статтю не виявлено, що узгоджується із літературними даними (Г.В. Бекетова, 2003; 2009; О.В. Тяжка, 2011; В.І. Боброва, 2011).

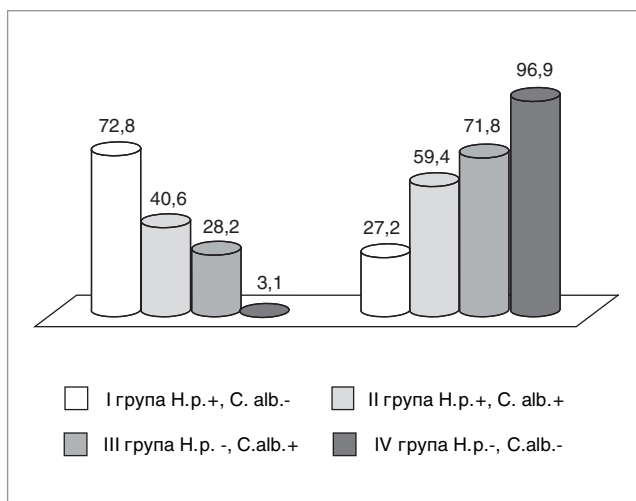


Рис.1. Частота деструктивних і недеструктивних форм хронічного гастродуоденіту у підлітків

Розподіл обстежених підлітків залежно від тривалості захворювання наведено у табл. 2. Як видно із даних таблиці 2. тривалість ХГД більше 2 років у I групі мали 86,4% підлітків; у II групі – 75,0%, у III групі – 91,0%, у IV групі – 87,5%, незалежно від наявності і виду тропних до СОШ і ДПК мікроорганізмів. Отже, наявність тривалого хронічного запалення СО супроводжується зменшенням її захисних властивостей і резистентності до інфекційних агентів, що може бути причиною появи розповсюджених і деструктивних змін гастродуоденальної зони та розвитку вогнищевої атрофії.

Частота деструктивних і недеструктивних форм ХГД у обстежених підлітків наведена на рис. 1. У 72,8% підлітків I групи при ХГД на тлі хелікобактеріозу виявлені деструктивні ураження СОШ і ДПК, що було у 2,7 рази більше, ніж недеструктивних форм (p<0,05), у 31,8% ерозії поєднані із гіперплазією і в 13,6% представлені тільки гіперпластичними змінами (табл. 3). У пацієнтів II групи на тлі асоційованого інфікування деструктивні зміни становили 40,6%, а недеструктивні – 59,4% (p>0,05). У III групі достовірно переважають недеструктивні зміни над деструктивними – 71,8% і 28,2% відповідно (p<0,05), що склало співвідношення 2,5:1. У хворих IV групи деструктивні зміни виявлені лише у 3,1% хворих, що в 31,2 рази менше, ніж недеструктивних уражень (p<0,05). Таким чином, найвищий показник деструктивних уражень у I групі, що асоційовані із Н.р., що узгоджується з літературними даними (О.Є. Абатуров, 2013; 2014; О.Г. Шадрін, 2014). Однак у II групі, де Н.р. присутній в асоціації із *C. albicans*, ерозії виявлені у 40,6% хворих, з них у 21,9% випадках одночасно із гіперпластичними змінами, а у 25,0% пацієнтів – тільки гіперпластичні зміни (табл. 3). У III групі, де ХГД поєднується з ХК ТТ, ерозивні зміни становлять 28,2%, із них 9,0% одночасно із гіперпластичними та 24,4% тільки гіперпластичні. Таким чином, гіперплазія СОШ і ДПК є при ХГД, які асоційовані з інфекційним фактором – у I групі 45,4%, у II – 46,9%, у III – 33,4%.

Вплив тривалості захворювання на форму ХГД показано в табл. 3. У I групі ерозивні зміни виявлені у 4,5% пацієнтів при тривалості ХГД до 2 років, понад 2 роки – 36,4% (p<0,05). У II групі ерозивні ХГД при перебігу його до 2 років не були виявлені, а більше 2 років – у 18,8%, у III групі – у 3,8% і 15,4% відповідно

Таблиця 3

Ендоскопічні зміни слизової оболонки шлунка в обстежених підлітків з хронічним гастродуоденітом залежно від тривалості захворювання (n=164)

Група	Тривалість ХГД, роки	Ендоскопічні зміни			
		ерозивні	гіпертрофічні та ерозивні	гіпертрофічні	еритематозні
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
I група (n=22)	до 2	1 (4,5)*	1 (4,5)	—	1 (4,5)
	більше 2	8 (36,4)	6 (27,3)	3 (13,6)	2 (9,1) ¹
II група (n=32)	до 2	—	2 (6,25)	2 (6,25)	4 (12,5)
	більше 2	6 (18,8)	5 (15,6)	6 (18,75)	7 (21,9) ²
III група (n=78)	до 2	3 (3,8)*	—	1 (1,3)*	3 (3,8)*
	більше 2	12 (15,4)	7 (9,0) [^]	18 (23,1) ^{^^}	34(43,6)3, ^{^^^}
IV група (n=32)	до 2	—	—	—	4 (12,5)*
	більше 2	1 (3,1) ⁴	—	—	27 (84,4) ⁴
Разом (n=164)	до 2	4 (2,4)*	3 (1,8)*	3 (1,8)*	12 (7,3)*
	більше 2	27 (16,5)	18 (11,0)	27 (16,5)	70 (42,7)

Примітка. Різниця достовірна (p<0,05): *між тривалістю ХГД до 2 років і більше 2 років; 1 – між I і III групою, 2 – між II і IV групою, 3 – між III і IV групою, 4 – між I і IV групою, ^ – між поєднанням ерозій і гіперплазії та гіперпластичними змінами, ^^ – гіперпластичними й еритематозними змінами, ^^ – поєднанням ерозій і гіперплазії та еритематозними змінами.

(p<0,05). Частота виявлення ерозій у поєднанні із гіперплазією СОШ і ДПК достовірно не відрізнялась у групах. Гіперпластична форма ХГД при його тривалості до 2 років у III групі становила 1,3%, більше 2 років – 23,1% (p<0,05). Еритематозні запальні зміни мали достовірні відмінності при тривалості ХГД понад 2 роки у I групі (9,1%), у III – 43,6% (p<0,05); у IV групі показник становив 84,4%, що достовірно більше, ніж у I (9,1%), II (21,9%) і III групах (43,6%) (p<0,05). Таким чином, у I групі при ХГД, асоційованому із Н.р., збільшується частота ерозивних уражень зі збільшенням тривалості захворювання. У III групі ХГД із ХК ТТ достовірно зростає частота ерозивних, гіперпластичних та еритематозних змін зі збільшенням тривалості захворювання. У підлітків IV групи, які не були інфікованими тропними до СО ТТ мікроорганізмами,

зі збільшенням тривалості ХГД достовірно зростала частота еритематозних змін, за відсутності гіперплазії та поодиноких ерозій – лише у 1 (3,1%) пацієнта.

Отже, деструктивна форма ХГД у I–IV групах становить 72,8%, 40,6%, 28,2%, 3,1% у поєднанні з гіперплазією – 45,4%, 46,6%, 33,4%, 0%, еритематозними змінами – 13,6%, 34,4%, 47,4%, 96,9% відповідно, частота яких збільшувалась з тривалістю захворювання.

Таким чином, ерозивні і гіперпластичні форми ХГД виявлені в групах підлітків за наявності інфікування мікроорганізмами, тропними до СО ТТ. У групі підлітків, які не біли інфікованими Н.р. і *C. albicans*, гіперпластичні зміни не діагностувались взагалі, а ерозії виявлені лише в одному випадку. Вказане свідчить, що наявність інфекційних чинників та тривалість їх персистенції на СО ТТ понад 2 роки обумов-

Таблиця 4

Поширеність ерозивних змін на слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки у обстежених підлітків із деструктивним типом хронічного гастродуоденіту (n=52)

Група	Ерозивні ураження СОШ і ДПК					
	поодинокі			множинні		
	дівчата	юнаки	всього	дівчата	юнаки	всього
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
I група (n=16)	—	—	—	8 (50,0)	8 (50,0)	16 (100,0)
II група (n=13)	—	—	—	6 (46,2)	7(53,8)	13 (100,0)
III група (n=22)	2 (9,1)	3 (13,6)	5 (22,7)	7 (31,8)	10 (45,5)	17 (77,3)*
IV група (n=1)	1 (100,0)	—	1 (100,0)	—	—	—
Разом (n=52)	3 (5,8)	3 (5,8)	6 (11,5)	21 (40,4)	25 (48,1)	46 (88,5)*

Примітка: * – різниця достовірна (p<0,05) між пацієнтами з поодинокими і множинними ерозіями СОШ і ДПК.

лює характер патологічних змін. За даними літератури (Г.В. Бекетова, 2013; 2016; Я.С. Циммерман, 2013), саме деструктивні форми ХГД у дітей пов'язані із наявністю інфікування мікроорганізмами, тропними до СО ТТ. Поєднання ерозій із гіпертрофічними змінами найчастіше притаманне ХГД, асоційованим з Н.р. і *C. albicans*.

У підлітків із деструктивним типом ХГД виявлені як поодинокі, так і множинні ерозивні ураження. Як видно з таблиці 4, деструктивні зміни

СОШ і ДПК у підлітків з ХГД представлені множинними ураженнями у I і II групі в 100,0%, у III групі 77,3%, у хворих IV групи, не інфікованих Н.р. і грибами роду *Candida*, множинні ерозії СОШ і ДПК не були виявлені взагалі. Вказане свідчить, що інфекційні агенти при ХГД негативно впливають на цілісність СОШ і ДПК при ХГД. При цьому жодних статевих відмінностей у групах обстежених підлітків не виявлено.

Як видно із табл. 4, ерозії, що локалізовані в антральному відділі шлунка, спостерігались

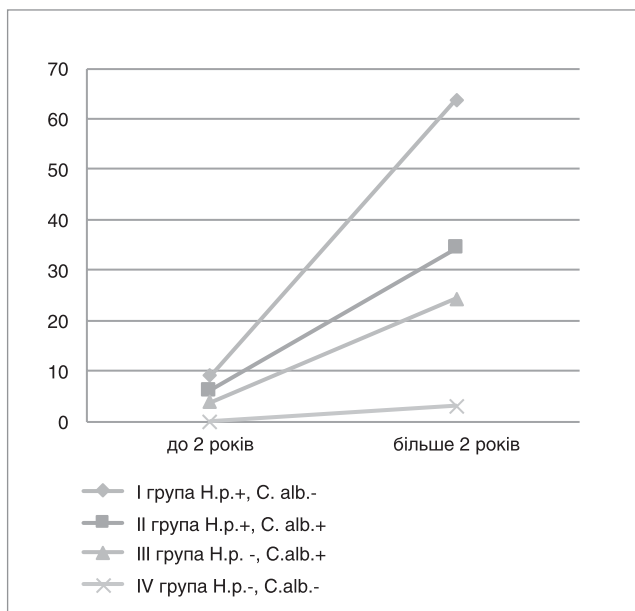


Рис.2. Частота деструктивних форм хронічного гастродуоденіту у підлітків залежно від тривалості захворювання

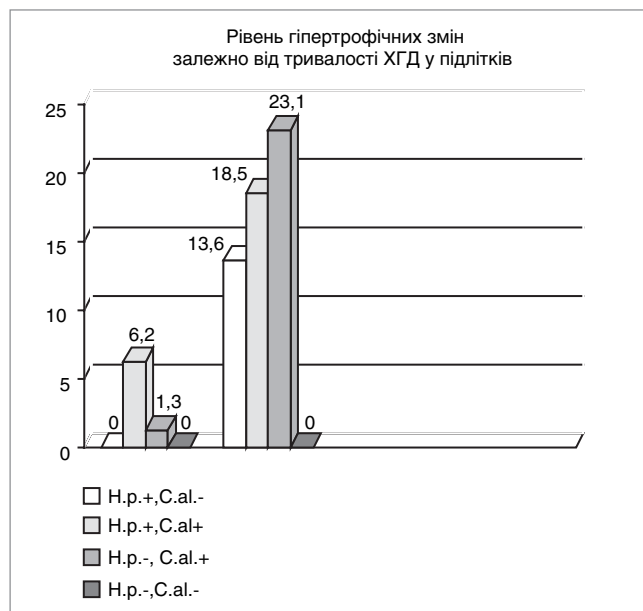


Рис. 4. Частота гіпертрофічних змін гастродуоденальної зони залежно від тривалості хронічного гастродуоденіту у підлітків



Рис.3. Частота ерозивних змін залежно від тривалості хронічного гастродуоденіту у підлітків

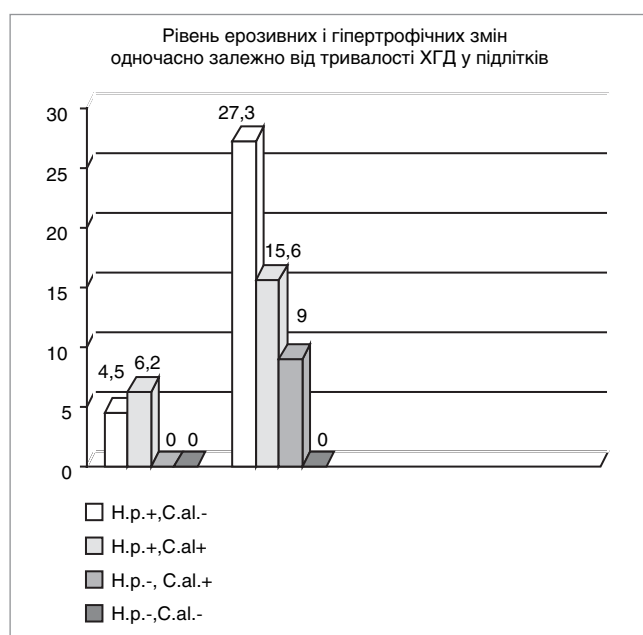


Рис. 5. Частота поєднаних ерозивних і гіпертрофічних змін залежно від тривалості хронічного гастродуоденіту у підлітків

Таблиця 5

Локалізація ерозій у слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки у підлітків із хронічним гастродуоденітом (n=52)

Група	Розповсюдження ерозивних змін СОШ і ДПК					Усього, абс. (%)
	антральний відділ, абс. (%)	тіло шлунка, абс. (%)	пангастрит, абс. (%)	ДПК, абс. (%)	СОШ і ДПК, абс. (%)	
I група (n=16)	1 (6,3)	1 (6,3)	2 (12,5)	11(68,8) ^{2,5,7}	1 (6,3) ^{6,8}	16(30,8)*
II група (n=13)	—	—	3 (23,1)	6 (46,1)	4 (30,8)	13 (25,0)**
III група (n=22)	1 (4,5)	—	5 (22,7)	11 (50,0) ²	5 (22,7)	22 (42,3) #
IV група (n=1)	—	—	—	1 (100)	—	1 (1,9)
Разом (n=52)	2 (3,8) ¹	1 (1,9)	10 (19,2) ⁴	29 (55,8) ^{2,5,7}	10 (19,2) ^{3,6,8}	52 100,0

Примітка: ¹ – різниця достовірна (p<0,05) між антральним відділом і пангастритом; ² – між антральним відділом і ДПК; ³ – між антральним відділом шлунка і СОШ з ДПК; ⁴ – між тілом шлунка і пангастритом; ⁵ – між тілом і ДПК; ⁶ – між тілом і СОШ з ДПК; ⁷ – між пангастритом і ДПК; ⁸ – між ДПК і СОШ з ДПК; * – між I і IV; ** – між II і IV; # – між III і IV.

у 6,3%, 0%, 4,5% і 0% хворих відповідно групового розподілу. Деструктивні зміни в тілі шлунка виявлено у одного пацієнта, що становить 6,3% із групи з Н.р.-асоційованим ХГД без ознак ХК. Ерозивний пангастрит виявлений по групах в 12,5%, 23,1%, 22,7% і 0% відповідно. Ерозії в СО ДПК у I групі виявлені у 68,8%, у II – 46,1%, у III – 50,0% і у IV групі лише у 1 підлітка.

Множинні ерозії в СОШ і ДПК у групах виявлені відповідно у 6,3%, 30,8%, 22,7% пацієнтів I–III груп відповідно. Отже, за наявності асоційованого хелікобактерно-кандидозного інфікування ерозивні ураження СО тіла шлунка виявляються достовірно частіше, що, можливо, є ознакою потенціювання впливу асоціації інфекційних факторів і підтверджуються літературними даними (Г.В. Бекетова, Н.О. Савичук, 2009; Г.В. Бекетова, 2012; 2014). Вказане також може бути наслідком нераціонального використання антибактеріальної терапії або результатом неуспішної ерадикації *H.pylori*, що супроводжується феноменом транслокації Н.р. – поширенням запалення і розповсюдженням мікроба в тіло шлунка (А. Meining, 1997; D.Y. Graham, 2003; 2010).

Частота деструктивних форм ХГД у підлітків залежно від тривалості захворювання наведена на рис. 2.

Зі збільшенням тривалості ХГД у I–III групах пацієнтів зростає частота його деструктивних форм (рис. 3)

Частота гіпертрофічних форм ХГД залежно від тривалості захворювання у підлітків показано на рис. 4.

Частота поєднаних ерозивних і гіпертрофічних змін зростає зі збільшенням тривалості захворювання (рис. 5).

Локалізація ерозивних змін у СОШ і ДПК у підлітків з ХГД наведена в табл. 5. У 68,8% пацієнтів з Н.р.-асоційованими ХГД характерна локалізація ерозій на СО ДПК. У II групі, за наявності асоціації Н.р. і *C. albicans*, виявлений пангастрит у 23,1% хворих; ураження СО ДПК – у 46,1%, СОШ і ДПК – у 30,8% пацієнтів. При ХГД на тлі ХК ТТ ерозивний пангастрит був у 22,7%, ураження СО ДПК – у 50,0%, СОШ і ДПК – у 22,7% хворих.

Таким чином, при ХГД у підлітків з хелікобактеріозом та ХК ТТ найчастіше виявляються розповсюджені ерозивні зміни СОШ і ДПК.

Висновки

1. Ендоскопічними особливостями перебігу ХГД є деструктивні зміни СОШ і ДПК у вигляді поодиноких чи множинних ерозій у 31,2% підлітків.

2. У підлітків з ХГД за наявності хелікобактеріозу і ХК ТТ деструктивні ураження СОШ і ДПК представлені переважно множинними ерозіями, частота яких зростає зі збільшенням тривалості захворювання.

3. Розповсюджені деструктивні зміни СОШ і ДПК характерні для підлітків з ХГД за наявно-

сті хелікобактеріозу, асоціації Н.р. і *C. albicans* та ХК ТТ — 87,5%, 100,0% і 95,5% відповідно.

4. Поєднання ерозивних і гіперпластичних змін СОШ і ДПК у підлітків притаманно ХГД, асоційованому з інфікуванням Н.р. та *C. albicans*.

5. Частота деструктивних форм ХГД із гіперплазією та еритематозними змінами СОШ і ДПК у підлітків збільшувалась з тривалістю захворювання.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабий ИЛ, Калашникова ЕА, Федчук ИН, Величко ВИ. (2010). К вопросу о терапии кислотозависимых заболеваний органов пищеварения у детей на современном этапе. Перинатология и педиатрия. 1 (41): 132—135.
2. Бекетова ГВ, Савичук НО. (2009). Кандидоз органов пищеварения у детей и подростков (клиническая лекция). Мистецтво лікування. 2 (58): 36—38.
3. Бекетова ГВ. (2012). Лікування хронічних гастродуоденітів у дітей і підлітків (ч. II). Дитячий лікар. 8: 13—15.
4. Бекетова ГВ. (2012). Хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика (ч. I). Дитячий лікар. 6: 20—24.
5. Бекетова ГВ. (2016). Екозалежна патологія: хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків (причини виникнення, особливості клінічного перебігу, діагностика, дієта, медикаментозне лікування, профілактика) (клінічна лекція). В наук.-пр. збірник «Чорнобиль: екологія і здоров'я». 4: 58—72.
6. Бельмер СВ. (2013). Перспективы детской гастроэнтерологии. Перспективы медицины. Практика педиатра. март-апрель: 7—10.
7. Вольнец ГВ, Беляев ДЛ, Виноградова ТВ и др. (2007). Подходы к лечению аутоиммунного гастрита у детей. Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 6: 33—39.
8. Губергриц НБ. (2010). Хронический гастрит: насколько это просто? Сучасна гастроентерологія. 3 (53): 58—69.
9. Денисова МФ. (2015). Заболевания гастродуоденальной зоны у детей: время диктует нам новые задачи. ИНФОМЕДІА «Здоров'я України» мед. портал.
10. Нелюбин ВН. (2011). Иммунопатогенетические особенности развития хронического воспаления у больных с гастродуоденальной патологией, обусловленной H. pylori и вирусами герпеса. Москва: 5—6.
11. Тяжка ОВ, Боброва ВІ, Кошова АО. (2011). Хронічний гастродуоденіт у дітей: особливості морфогенезу. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 5: 17—20.
12. Циммерман Я.С. (2013). Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации Helicobacter pylori-инфекции. В кн.: Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. Москва: МЕДпресс-информ: 147—166.
13. Шадрин ОГ, Зайцева НЕ, Гарынычева ТА. (2014). Helicobacter pylori у детей: современные подходы к диагностике и пути оптимизации терапии. Современная педиатрия. 5 (61): 119—127.
14. Graham DY, Fischbach L. (2010). Helicobacter pylori infection. N Engl J Med, 363(6): 595—596.
15. Meining A, Bossekert H, Caspary WF. (1997). H2-receptor antagonists and antacids have an aggravating effect on Helicobacter pylori gastritis in duodenal ulcer patients. Aliment Pharmacol Ther. 11(4): 729—734.

Сведения об авторах:

Нехаенко Мария Ивановна — ассистент каф. детских и подростковых заболеваний НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Статья поступила в редакцию 14.10.2017 г.

УДК 616.231-007.233-053.2-036-07

Є.О. Руденко

Особенности клинической картины та сучасної діагностики трахеомалатції у дітей

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.2(90):59-65; doi 10.15574/SP.2018.90.59

Мета — оптимізація діагностики трахеомалатції у дітей на підставі вивчення клінічної картини та результатів інструментального обстеження.**Матеріали і методи.** У дослідження включено 30 пацієнтів віком від 10 днів до 17 років (21,5±7,3 місяця) з первинною трахеомалатцією: ідіопатичною — у 30% (9/30) пацієнтів, асоційованою з атрезією стравоходу — у 70% (21/30) пацієнтів. Діагноз ґрунтувався на клінічних симптомах, анамнезі, даних трахеоскопії або відеофібротрахеоскопії, комп'ютерної томографії.**Результати.** Основними симптомами трахеомалатції були: стридор (63,3%), кашель (53,3%), задишка (53,3%), рецидиви бронхіту та пневмонії (53,3%), неможливість екстубації трахеї (50%), напади задухи (50%). При трахеоскопії та КТ визначали ступінь та механізм функціонального стенозу трахеї: 1) пролабування передньої стінки трахеї, слабкість хрящового каркасу; 2) розширення, гіпотонія і пролабування мембрани трахеї; 3) комбінація обох механізмів. При ідіопатичній трахеомалатції перший механізм стенозу виявлений у 1 (11,1%) пацієнта, другий — у 5 (55,5%) пацієнтів та комбінація обох механізмів — у решти 3 (33,3%) пацієнтів. У разі трахеомалатції, асоційованої з атрезією стравоходу, перший механізм стенозу визначено у 4 (19,1%) пацієнтів, другий — у 7 (33,3%) пацієнтів та комбінація обох варіантів — у 10 (47,6%) пацієнтів. Найбільшу кількість склали пацієнти, що мали більший за 60% ступінь обструкції трахеї, тобто III–IV (23/30, 76,7%). Переважали пацієнти з III ступенем функціонального стенозу (20/30, 66,7%).**Висновки.** Трахеомалатція є рідкісною та небезпечною для життя вадою розвитку і проявляється варіабельними за важкістю симптомами обструкції дихальних шляхів. Дихальні розлади пов'язані з функціональним стенозом трахеї внаслідок її нестабільності та патологічної рухливості. Поєднання сучасних ендоскопічних та променевих методів дослідження, зокрема динамічної відеофібротрахеоскопії та комп'ютерної томографії з контрастним підсиленням, є найбільш інформативним способом діагностики трахеомалатції у дітей.**Ключові слова:** дихальні шляхи, функціональний стеноз, трахеомалатція, діагностика, діти.

Features of the clinical picture and modern diagnostics of tracheomalacia in children

E.O. RudenkoBogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine**Objective:** to optimize the diagnosis of tracheomalacia in children on the basis of study of clinical presentation and data of instrumental investigations.**Material and methods.** Thirty patients aged from 10 days to 17 years (21.5±7.3 months) with primary idiopathic tracheomalacia (30%, 9/30) and tracheomalacia associated with oesophageal atresia (70%, 21/30) were included to the study. Diagnostics was based on clinical symptoms, anamnesis and the data of tracheoscopy or videofibrotracheoscopy and chest computed tomography.**Results.** Main symptoms of tracheomalacia were as followed: stridor (63.3%), coughing (53.3%), dyspnoea (53.3%), recurrent bronchitis and pneumonia (53.3%), inability to extubate the trachea (50%), apnoeic episodes (50%). Tracheoscopy and CT allowed assessing the degree and mechanism of functional tracheal stenosis: 1) prolapse of anterior tracheal wall, lack of tracheal cartilage; 2) widening and prolapse of tracheal membrane; 3) combination of both mechanisms. In the patients with idiopathic tracheomalacia, the first mechanism was found in 1 patient (11.1%), the second mechanism — in 5 (55.5%), and the combination of both mechanisms in 3 (33.3%) patients. In the patients with tracheomalacia, associated with oesophageal atresia, the first mechanism had 4 (19.1%), the second one — 7 (33.3%), and the combination of both variants had 10 (47.6%) patients. Most of the patients had tracheal narrowing greater than 60%, i.e. grade III–IV of stenosis (76.7%, 23/30). The patients with grade III of functional stenosis predominated (20/30, 66.7%).**Conclusions.** Tracheomalacia is a rare and life-threatening abnormality and manifested by the symptoms of respiratory obstruction of variable severity. Respiratory disorders are associated with functional stenosis of the trachea due to its instability and pathological mobility. The combination of modern endoscopic and radiological research methods, in particular, dynamic videofibrotracheoscopy and computed tomography with contrast enhancement, is the most informative way to diagnose tracheomalacia in children.**Key words:** airways, functional stenosis, tracheomalacia, diagnostics, children.

Особенности клинической картины и современной диагностики трахеомалатции у детей

Є.О. РуденкоНаціональний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна
Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», г. Київ, Україна**Цель** — оптимізація діагностики трахеомалатції у дітей на основі вивчення клінічної картини та результатів інструментального обстеження.**Матеріали і методи.** В дослідження включено 30 пацієнтів в віці від 10 днів до 17 років (21,5±7,3 місяця) з первинною трахеомалатцією: ідіопатичною — у 30% (9/30) і асоційованою з атрезією стравоходу — у 70% (21/30) пацієнтів. Діагноз ґрунтувався на клінічних симптомах, анамнезі, даних трахеоскопії або відеофібротрахеоскопії, комп'ютерної томографії.**Результати.** Основними симптомами трахеомалатції були: стридор (63,3%), кашель (53,3%), одышка (53,3%), рецидиви бронхіту та пневмонії (53,3%), неможливість екстубації трахеї (50%), приступи удущья (50%). При трахеоскопії та КТ визначали ступінь та механізм функціонального стенозу трахеї: 1) пролабування передньої стінки, слабкість хрящового каркасу; 2) розширення, гіпотонія і пролабування мембрани трахеї; 3) комбінація обох механізмів — у решти 3 (33,3%) пацієнтів. В разі трахеомалатції, асоційованої з атрезією стравоходу, перший механізм стенозу визначено у 4 (19,1%), другий — у 7 (33,3%) пацієнтів та комбінація обох варіантів — у 10 (47,6%) пацієнтів. Більшість пацієнтів мали ступінь функціонального стенозу трахеї більше 60%, т.е. III–IV (23/30, 76,7%). Переважали пацієнти з III ступенем стенозу (20/30, 66,7%).

Выводы. Трахеомалация является редким и опасным для жизни пороком развития и проявляется вариabельными по тяжести симптомами обструкции дыхательных путей. Дыхательные расстройства обусловлены функциональным стенозом трахеи вследствие ее нестабильности и патологической подвижности. Сочетание современных эндоскопических и лучевых методов исследования, в частности динамической видеофибробронхоскопии и компьютерной томографии с контрастным усилением, является наиболее информативным способом диагностики трахеомалации у детей.

Ключевые слова: дыхательные пути, функциональный стеноз, трахеомалация, диагностика, дети.

Вступ

Трахеомалация (ТМ) є структурною аномалією стінки трахеї, яка проявляється втратою каркасності її хрящових півкільць та розширенням, гіпотонією і дисплазією мембранозної частини, внаслідок чого відбувається надмірне звуження просвіту трахеї під час респіраторного циклу [4,5,7,13]. Патологічна рухливість стінок трахеї за ТМ призводить до її динамічної обструкції і є одним із варіантів функціонального стенозу дихальних шляхів (ДШ) [6,7].

Первинна, або ідіопатична, ТМ вважається наслідком неадекватного дозрівання трахеобронхіальних хрящів та частіше зустрічається у недоношених дітей. Істинна частота її невідома, вважається, що вада є рідкісною патологією [10,13]. До первинної також відносять ТМ, асоційовану з атрезією стравоходу та трахеостравохідною норицею, ознаки якої зустрічаються у 11–33% таких пацієнтів [4,5].

Клінічні прояви ТМ варіюють від легких і рецидивних інфекцій ДШ до важкої обструкції, з епізодами апное та ціанозу, що загрожує життю [4,13]. Летальність при важкій ТМ сягає 80% [4]. Трахеомалация з легкими симптомами може мати спонтанне поліпшення, проте важкі форми з прогресуючою симптоматикою потребують хірургічного лікування в ранньому віці [8,13]. Трахеомалация все частіше діагностується та лікується, що може бути пов'язане як з поліпшенням діагностичної візуалізації, так і з більшою обізнаністю лікарів щодо цієї патології [4]. Однак діагностика ТМ залишається переважно суб'єктивною та незадовільною; також існують протиріччя щодо методів лікування.

Мета — оптимізація діагностики ТМ у дітей на підставі вивчення клінічної картини та результатів інструментального обстеження.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження включено 30 пацієнтів з первинною ТМ, які знаходилися на обстеженні та лікуванні у клініці протягом 2006–2017 років. Ідіопатичну ТМ (група I) мали 30% (9/30), ТМ, асоційовану з атрезією стравоходу (АС) та трахеостравохідною норицею (ТСН), (група II) — 70% (21/30) пацієнтів. Вік пацієнтів становив від 10 днів до 17 років (21,5±7,3 місяця), причому у пацієнтів з ідіопатичною ТМ цей показник становив 38,3±20,7 місяця, а у пацієнтів з ТМ, асоційованою з АС-ТСН, — 14,3±4,6 місяця. Переважали пацієнти раннього віку — 20 із 30 (80%), серед яких більшість становили діти віком до 3 місяців — 16 із 20 (80%) (табл.1). Відмічено превалювання хлопчиків над дівчатками — 20/10 (67%/33%).

Клінічне обстеження пацієнтів включало вивчення скарг, збір анамнезу захворювання та життя, детальний аналіз клінічних ознак захворювання, часу їх появи та клінічного перебігу. Отримані дані були використані для проведення аналізу. Використовували наступні інструментальні методи дослідження: рентгенографію грудної клітки, рентгеноскопію, трахеобронхоскопію, комп'ютерну томографію. 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).

У нормі хрящові півкільця трахеї добре візуалізуються, мають підковоподібну форму, співвідношення ширини мембранозної стінки та довжини дуги хрящового півкільця становить 1:4,5–5, коливання мембрани трахеї мають невелику амплітуду.

Ступінь динамічного звуження трахеї (функціонального стенозу) визначали за від-

Таблиця 1

Вікова характеристика пацієнтів з функціональними стенозами дихальних шляхів

Варіант трахеомалачії	Вік дітей (роки)				Усього
	<1	1–3	3–7	8–17	
Ідіопатична	5	1	2	1	9 (30%)
Асоційована з атрезією стравоходу та ТСН	15	3	3	—	21 (70%)
Усього	20 (67%)	4 (13%)	5 (17%)	1 (3%)	30 (100%)
	24 (80%)				

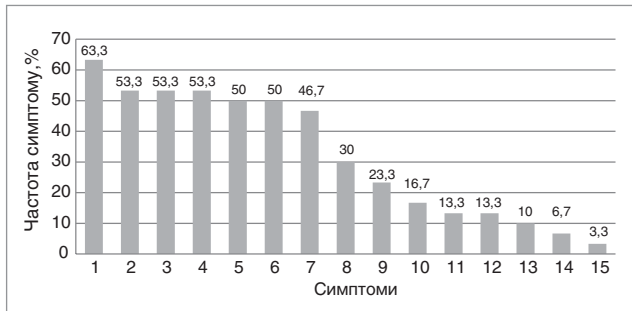


Рис. 1. Частота клінічних симптомів у пацієнтів з трахеомалациєю. Симптоми: 1 — стридор, 2 — кашель, 3 — задишка, 4 — рецидиви бронхіту та пневмонії, 5 — неможливість екстубації, 6 — напади задухи, 7 — порушення толерантності до фізичних навантажень, 8 — ортопное, 9 — дисфагія, 10 — затримка фізичного розвитку, 11 — епізоди апное, 12 — ателектаз/емфізема, 13 — ціаноз, 14 — неможливість деканюляції, 15 — ретракції грудної клітки

сотком втрати площини перетину трахеї і класифікували наступним чином: I ступінь — звуження до 50% просвіту, II — від 51% до 70%, III — 71–99% та IV — відсутність просвіту.

Результати дослідження

Клінічні прояви ТМ включали наступні симптоми: стридор, неможливість екстубації трахеї, задишку, напади задухи, кашель, рецидиви інфекції ДШ, ціаноз, тощо, які зустрічалися у різних комбінаціях і з різною частотою (рис. 1).

Стридор зустрічався найчастіше (63,3%), був низькотональним, мав експіраторний характер у випадках інтраторакальної ТМ та інспіраторний — у випадках маляції шийного відділу трахеї, посилювався при фізичному навантаженні. Новонародженим, оперованим з приводу атрезії стравоходу, що мали асоційовану з АС-ТСН ТМ, був притаманний симптом утрудненої або неможливої екстубації трахеї. Симптом спостерігався у 10 пацієнтів після корекції АС-ТСН та у 5 пацієнтів з ідіопатичною ТМ з обструкцією понад 70% і мав частоту 50%. Після корекції АС-ТСН екстубувати цих пацієнтів не вдавалося, як у звичайні терміни, так і після ліквідації бронхолегеневого запалення. У двох випадках у пацієнтів з шийною або дифузною ТМ, яким було виконано трахеостомію, спостерігався симптом неможливості деканюляції трахеї.

Кашель зустрічався при всіх ступенях функціонального стенозу трахеї при ТМ та мав характерні ознаки: гучний, грубий, «гавкаючий», з «металевим» відтінком, нападopodobний. Кашель посилювався під час загострення запального процесу в ДШ, а також у холодну

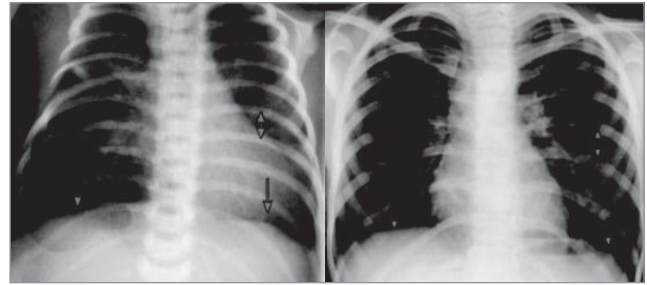


Рис. 2. Оглядова рентгенограма грудної клітки в прямій проекції у пацієнтів із трахеомалациєю. Двобічна обструктивна емфізема. А — рентгенограма пацієнта віком 3 тижні, оперованого з приводу атрезії стравоходу. Б — рентгенограма пацієнтки віком 7 років з ідіопатичною трахеомалациєю. Стрілками позначено розширення міжребрових проміжків і сплюснення та низьке розташування куполів діафрагми

пору року і при фізичному навантаженні. Кашель, задишка та напади задухи значно обмежували фізичну активність дітей.

Слід зазначити, що останнім часом знизилась частота направлення до нашої клініки дітей із хибними діагнозами: з восьми пацієнтів з первинною ідіопатичною ТМ неточний діагноз був виставлений лише трьом, і він стосувався ускладнень основної патології (бронхіальна астма, рецидивний обструктивний бронхіт). У підгрупі дітей з ТМ, асоційованою з АС-ТСН, випадків хибної діагностики не було, дихальні розлади у них розцінювалися як імовірна ТМ і проводилося цілеспрямоване обстеження.

При оглядовій рентгенографії грудної клітки у двох проекціях ознаки бронхолегеневого запалення виявляли у всіх пацієнтів. При великих ступенях обструкції спостерігали рентгеновські ознаки обструктивної емфіземи (рис. 2) або ателектазу ділянок легень.

Рентгеноскопію грудної клітки в бічній проекції проводили у пацієнтів старшої вікової групи. Діагностичною ознакою було коливання ширини повітряного стовпчика трахеї під час дихання зі звуженням його під час видиху або кашлю. Останніми роками метод витіснений сучасними променевими й ендоскопічними дослідженнями. Рентгеноскопія грудної клітки в бічній проекції, виконана двом пацієнтам старшої вікової групи з ідіопатичною ТМ, показала зменшення просвіту трахеї під час кашлю або форсованого видиху. Проте це дослідження не дозволяє остаточно встановити діагноз і потребує підтвердження іншими методами.

Усім дітям, що були оперовані з приводу атрезії стравоходу та мали респіраторні симптоми, виконували езофагографію для виключення післяопераційних ускладнень, які могли

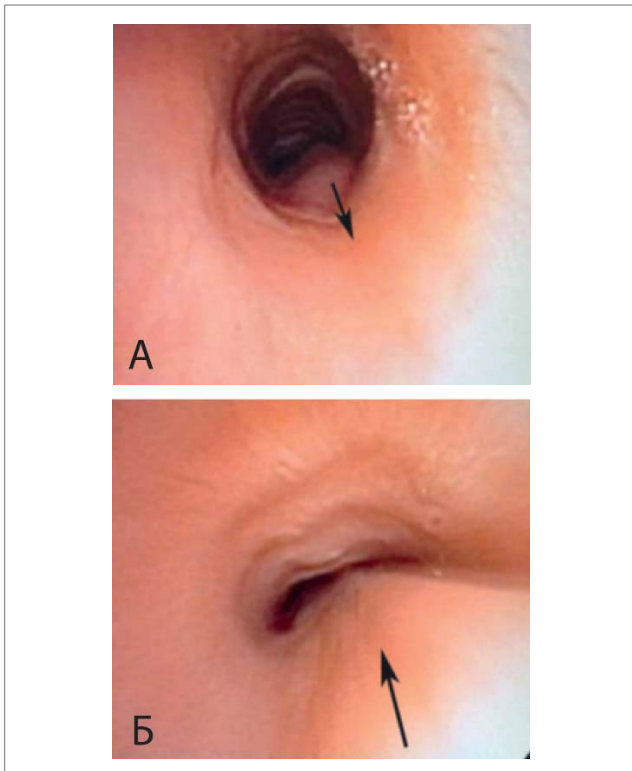


Рис. 3. Ендоскопічна картина трахеї у пацієнта з трахеомалациєю після корекції атрезії стравоходу (вік 1 рік 6 місяців). А — фаза вдиху: розширення просвіту трахеї за рахунок руху перетинчастої стінки (стрілка). Б — фаза видиху: звуження просвіту трахеї за рахунок руху перетинчастої стінки досередини (стрілка)

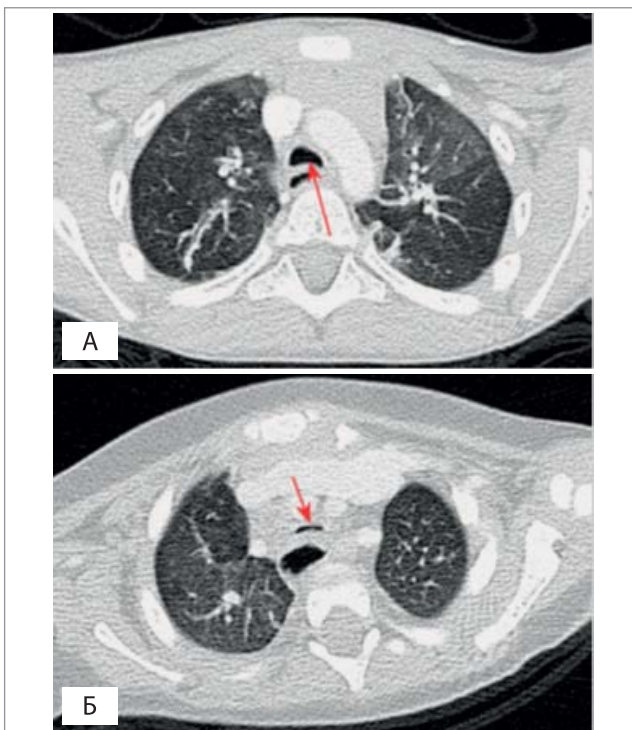


Рис. 4. Комп'ютерна томограма у пацієнтів із різними варіантами трахеомалациї. А — ідіопатична трахеомалация, вік 2 роки 4 місяці. Обструкція трахеї за рахунок пролабування розширеної мембранозної частини у просвіт (стрілка). Б — трахеомалация, асоційована з атрезією стравоходу, вік пацієнта 4 місяці. Обструкція трахеї за рахунок втрати каркасності і зближення передньої та задньої стінок

б проявлятися дихальними розладами. У цій групі пацієнтів за даними езофагографії виявлено хвороби оперованого стравоходу: шлунково-стравохідний рефлюкс — у 28,6% (6/21), післяопераційний стеноз стравоходу — у 14,3% (3/21), рецидив ТСН — у 4,8% (1/21). Крім того, езофагографія дозволяла виключити трахеостравохідну компресію судинним кільцем або новоутвореннями середостіння.

Основною методикою діагностики ТМ була трахеобронхоскопія з обов'язковим оглядом трахеї під час самостійного дихання. Використовували ригідну та фібро- або відеофібро- бронхоскопію, перевагу надавали останньому методу. Ендоскопічними критеріями ТМ вважали патологічну рухливість трахеї під час самостійного дихання або кашлю з пролабуванням передньої та/або задньої стінок, звуженням просвіту трахеї і деформацією його з набуттям підковоподібної, грудкоподібної або щілоподібної форми аж до повного стулення стінок. Відмічали також погану або відсутню візуалізацію хрящових півкільць, розширення та сплюснення дуги хрящового півкільця замість нормальної підковоподібної форми, розширення мембранозної стінки трахеї.

У більшості випадків (21/30, 70%) ТМ була локальною, як у пацієнтів з ідіопатичною вадою (6 з 9), так і у пацієнтів з ТМ, асоційованою з АС-ТСН (15 з 21). В усіх пацієнтів з ТМ обструкція ДШ перевищувала 50% просвіту трахеї, у більшості випадків (21/30, 70%) вона перевищувала 70% просвіту.

Серед пацієнтів з ідіопатичною ТМ функціональний стеноз трахеї на самостійному форсованому диханні становив 70–100%, у середньому на $77,6 \pm 3,7\%$. У разі дифузної ТМ у двох випадках зона ураження охоплювала весь протяг трахеї, а у трьох випадках — 2/3, включаючи нижню і середню третини ($n=2$) та верхню і середню третини ($n=1$). У пацієнтів з локальною ідіопатичною ТМ ($n=6$) зона ураження знаходилась або у дистальній третині трахеї ($n=5$), або в шийній ділянці ($n=1$). Протяжність зони локальної ТМ становила від 1,5 до 3 см, в середньому $2,1 \pm 0,2$ см.

У дітей з ТМ, асоційованою з АС-ТСН, просвіт трахеї при спонтанному диханні звужувався від 60% до 100%, у середньому $72,5\% \pm 2,4\%$; а при форсованому видиху та кашлю — від 70% до 100%, у середньому $81,5 \pm 1,9\%$. Протяжність зони локальної ТМ у цій групі становила від 0,8 до 3,0 см, у середньому $2,1 \pm 1,7$ см. У всіх пацієнтів в цій

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів з трахеомаліцією за ступенем обструкції

Варіант вади	Ступінь обструкції (стенозу)			Усього
	II	III	IV	
Первинна ідіопатична ТМ	3	5	1	9 (30%)
ТМ, асоційована з атрезією стравоходу та ТСН	4	15	2	21 (70%)
Разом	7 (23%)	20 (67%)	3 (10%)	30 (100%)

зоні знаходилась кукса ТСН. У дітей з дифузною ТМ максимум обструкції припадав також на ділянку кукси нориці.

Під час ТБС також визначали переважний механізм функціонального стенозу трахеї: 1) пролабування передньої стінки трахеї у просвіт за рахунок слабкості хрящового каркасу; 2) розширення, гіпотонія і пролабування мембранної частини трахеї у просвіт; 3) комбінація обох механізмів (рис. 3). Серед пацієнтів з ідіопатичною ТМ перший механізм стенозу виявлений у 1 (11,1%) пацієнта, другий — у 5 (55,5%), комбінацію обох механізмів стенозу — у решти 3 (33,3%) пацієнтів. У разі ТМ, асоційованої з АС-ТСН, перший механізм стенозу визначено у 4 (19,1%) пацієнтів, другий — у 7 (33,3%) та комбінацію обох варіантів — у 10 (47,6%) пацієнтів.

Дані комп'ютерної томографії (КТ) з контрастним підсиленням підтверджували дані ТБС та уточнювали їх, дозволяючи одночасно оцінити анатомію магістральних судин та їх гілок, виключити судинну компресію трахеї, оцінити стан легень та наявність ускладнень. Найчастішими ознаками ТМ на КТ-дослідженні були деформація передньої або передньо-бічної стінки трахеї, розширення та пролабування мембрани трахеї, щілиноподібний просвіт трахеї у ділянці ТМ (рис. 4).

За результатами комплексної оцінки даних клінічної картини, трахеобронхоскопії та КТ визначено пацієнтів із різними ступенями функціональних стенозів ДШ (табл. 2).

Обструкцію ДШ понад 60%, тобто III–IV ступеня, мали найбільше пацієнтів (23/30, 76,7%). Переважали пацієнти з III ступенем функціонального стенозу (20/30, 66,7%).

Дискусія

Вроджена ТМ вважається рідкісною вадою, хоча деякі дослідники відносять її до найчастіших вроджених аномалій трахеї, визначаючи її частоту в межах 1:1445–2100 дітей [3,6]. Первинна ТМ частіше зустрічається у недоношених дітей та вважається наслідком неадекватного дозрівання трахеобронхіальних хря-

щів. Хвороби, що призводять до формування аномального хрящового матриксу трахеї, незрілості колагенових волокон, включають поліхондрит та хондромаліцію. Крім того, первинна ТМ може бути асоційованою з мукополісахаридозами та великою кількістю генетичних синдромів, таких як синдром Дауна, Ді Джорджа, Елерса–Данлоса, Поланда тощо [4,10]. Первинна ТМ часто, у 11–33% випадків, поєднується з атрезією стравоходу та трахеостравохідною норницею [4,5]. Причиною нестабільності трахеї при такій формі ТМ є вроджена слабкість трахеальної стінки [4]. Існує думка, що первинна вроджена ТМ виникає внаслідок хибного розділення передньої кишки на трахею і стравохід в ембріональному періоді з отриманням трахеєю надлишку тканини [6]. Це добре пояснює ТМ, асоційовану з атрезією стравоходу та ТСН, коли хрящові півкільця є коротшими, а мембрана трахеї — ширшою та містить стравохідні м'язи [5].

Вторинна ТМ виникає внаслідок дегенерації хрящів трахеї з ряду причин, як набутого, так і вродженого характеру. Набута вторинна ТМ є наслідком тривалої інтубації, трахеостомії, токсичного впливу кисню або рецидивних інфекцій [4], причому недоношені діти є більш схильними до цього. Вроджена вторинна ТМ виникає внаслідок зовнішньої компресії трахеї у разі судинних кілець або петель, вад серця, кіст та пухлин середостіння [4,9,12].

Гістопатологічні характеристики ТМ були детально вивчені М.Р. Wailoo та J.L. Emery [5]. Вони визначили, що уражена трахея має збільшені внутрішній периметр, довжину хрящових півкільць та ширину мембрани зі зменшеним відношенням хряща до мембрани (1:2,5–2 замість 1:4,5–5 у нормі), зменшену кількість повздовжніх м'язів мембрани і дефіцит хряща. Наслідком є втрата нормальної форми та колапс трахеї під час дихання.

Клінічні симптоми зазвичай з'являються в перші дні або місяці життя і включають експираторний стридор, «гавкаючий» кашель, рецидивні дихальні розлади, хрипи, ціаноз, брадикардію, тахіаритмію, перерозгинання

ший, подовження видиху, напади апное, ретракцію груднини, субстернальної зони та міжреберних проміжків, рецидивні інфекції легень, зупинку дихання та зупинку серця [10,16,18]. Симптоми посилюються при фізичному навантаженні, яке підвищує дихальні зусилля. Ще одним респіраторним симптомом є «симптом волинка» — шиплячий експіраторний звук, який чути після видимого закінчення видиху [10]. У більшості дітей з ТМ порушений мукоциліарний кліренс внаслідок звуження просвіту, що сприяє респіраторним інфекціям та рецидивам пневмонії. Напади апное, які також називають «рефлекторним апное», «смертельними атаками», «періодами вмирання» й «епізодами апное» [1], виникають рефлекторно внаслідок подразнення трахеї секретом або болусом їжі в стравоході. Відомі багаторазові епізоди апное у дітей з коригованою атрезією стравоходу, ТСН та ТМ, які можуть призвести до зупинки серця та смерті. Так звані «труднощі годування» у дітей з ТМ включають різні ступені дисфагії, регургітацію, кашель та ціаноз і вважаються наслідком анатомічного та рефлекторного механізмів. Стискання трахеї повним стравоходом призводить до переміжної обструкції ДШ та артеріальної десатурації, що порушує нормальне годування і спричинює затримку маси тіла [1].

Для діагностики ТМ запропоновано та використовується багато методів, однак, попри незначну частоту вади, стандартизованого набору діагностичних критеріїв немає [6,8,18]. Вивчення анамнезу та фізикальне обстеження мають дуже велике значення. Оскільки симптоми є неспецифічними, променеве та ендоскопічне дослідження мають бути виконані [6,8]. У пацієнтів із легким перебігом ТМ корисною є спірографія, при якій петля потік-об'єм показує обмеження експіраторного компонента та зниження співвідношення показників середини видиху ту вдиху. Проте ці симптоми не є специфічними та не завжди спостерігаються у дітей з ТМ [3]. Ці тести зазвичай не виконуються у немовлят з ТМ, оскільки потребують седатії. Позитивна та негативна прогностична значущість анамнезу, клінічних ознак разом з функціональними легневими тестами у діагностиці трахеомалії становить 74% та 52% відповідно [3].

Променеві методи діагностики, включаючи порівняльну інспіраторну та експіраторну рентгенографію, томографію, трахеографію або бронхографію, флюороскопію, продовжують

використовуватись у діагностиці ТМ [4,10,20]. Існує думка, що всі діти зі стридором підлягають рентгенологічному обстеженню. Однак чутливість простої рентгенографії у діагностиці ТМ становить 62% порівняно з бронхоскопією, а рентгеноскопія, хоча і є високоспецифічною для ТМ, має низьку чутливість (23–62%) [6,17]. Езофагографія є корисною для виключення ТСН, рефлюксу, стенозу, дискінезії стравоходу [4]. Застосування трахеота бронхографії відкидається більшістю центрів, незважаючи на можливість динамічної та морфологічної оцінки усього трахеобронхіального дерева та точного вимірювання просвіту. Дослідження потребує введення контрасту прямо в звужені ДШ, що має великий ризик перетворення парціальної обструкції на повну [14].

Проспективні дослідження показали цінність КТ у діагностиці вад ДШ у дітей з чутливістю до 84,6–91% [4,15]. Висока чутливість, неінвазивність, швидкість та, часто, можливість виконання без седатії надали КТ значного поширення як первинного тесту у дітей зі стридором та підозрою на ТМ [4]. Удосконалення КТ-сканерів з впровадженням гелікальних та мультidetекторних томографів значно підвищило швидкість дослідження, що разом з чітким дотриманням педіатричних протоколів дозволяє отримати високоякісні зображення без надмірного опромінення [2,11,15]. Ще однією перевагою КТ є можливість дво-і тривимірної реконструкції зображення, включаючи віртуальну бронхоскопію, якій поки що надається допоміжне значення [19]. Крім того, мультidetекторна КТ надає додаткову інформацію про стан трахеї та середостіння, зокрема про наявність дивертикула трахеї, судинних аномалій, асоційованих вад паренхіми легень, положення дуги аорти, плечо-головного стовбура, правої підключичної артерії тощо, проте є недооцінка ступеня колапсу ДШ, оскільки трахеальний трансмуральний тиск стає позитивним лише при активному видиху або кашлі [15].

Незважаючи на значні переваги візуалізації за допомогою КТ і МРТ, вони не дозволяють провести діагностичну оцінку стану ДШ, особливо у дітей раннього віку. Тому багато експертів вважають діагностичну фібро-бронхоскопію обов'язковою, яка є і має залишитися «золотим стандартом» діагностики ТМ [4,6,8,18,19]. Бронхоскопія має виконуватись в умовах самостійного дихання пацієнта з оцінкою структур гортані, форми, конфігура-

ції, стану слизової оболонки нижніх ДШ та їхньої динаміки [4]. Перевагами прямої візуальної оцінки є виявлення ТМ верхньої третини трахеї, дисфункції голосових зв'язок, розщиплини гортані та ТСН [15]. Фібробронхоскопія дозволяє більш точно оцінити динаміку ДШ та є менш травматичною [16]. Під час ригідної бронхоскопії при розгинанні ший виникає деформація трахеї, що зменшує ступінь видимого колапсу ДШ внаслідок натягування трахеї [15]. Іншим обмеженням ригідної бронхоскопії є утруднена оцінка довжини головних бронхів при бронхомалії, натомість перевагами її є чітка візуалізація, особливо у немовлят, можливість аспірації секрету, вентиляції з позитивним тиском, уведення зондів та контрасту в ДШ для кращої ідентифікації ТСН та інших аномалій [5]. Зменшення просвіту ДШ більше ніж на 50% вважається патологічним, у більшості немовлят з ТМ просвіт ДШ зменшений на 75% і більше, а близько 33% пацієнтів мають повний колапс трахеї [4,6]. Невиразність хрящових кілець є ще однією ознакою ТМ. Попри численні варіанти ендоскопічного вигляду і недостатню діагностичну стандартизацію, бронхоскопія є надійним методом

діагностики ТМ [6,17]. Комбінація бронхоскопії та динамічної мультidetекторної КТ забезпечує важливу інформацію щодо локалізації та поширеності ТМ, а також інтраторакальних структур та аномалій, що можуть вплинути на планування операції [5].

Висновки

Трахеомалія є рідкісною та небезпечною для життя вадою розвитку і проявляється варіабельними за важкістю симптомами обструкції ДШ. Дихальні розлади пов'язані з функціональним стенозом трахеї внаслідок її нестабільності та патологічної рухливості. Поєднання сучасних ендоскопічних та променевих методів дослідження, зокрема динамічної відеофібротрахеоскопії та КТ з контрастним підсиленням, є найбільш інформативним способом діагностики ТМ у дітей.

Перспективи подальших досліджень. Удосконалення методів діагностики ТМ у новонароджених, особливо недоношених, дітей, розробка скринінгових методів діагностики з метою раннього виявлення цієї патології.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Ahel V, Banac S, Rozmanic V et al. (2003). Aortopexy and bronchopexy for the management of severe tracheomalacia and bronchomalacia. *Pediatr Int.* 45.1: 104–106.
- Boiselle PM, Dipolito G, Copeland J et al. (2003). Multiplanar and 3D imaging of the central airways: comparison of image quality and radiation dose of single-detector row CT and multi-detector row CT at differing tube currents in dogs. *Radiology.* 228.1:107–111.
- Boogard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MW et al. (2005). Tracheomalacia and Bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics. *Chest.* 128.5:3391–3397.
- Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA et al. (2005). Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults-an indepth review. *Chest.* 127.3:984–1005.
- Fraga JC, Jennings RW, Kim PC. (2016). Pediatric Tracheomalacia. *Seminars in Pediatric Surgery.* 25.3:156–164.
- Hysinger EB, Panitch HB. (2016). Paediatric Tracheomalacia. *Paediatric respiratory reviews.* 17.1:9–15.
- Javia L, Harris MA, Fuller S. (2016). Rings, slings, and other tracheal disorders in the neonate. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 21.4:277–284.
- Jennings RW, Hamilton TE, Smithers CJ et al. (2014). Surgical approaches to aortopexy for severe tracheomalacia. *Journal of pediatric surgery.* 49.1:66–71.
- Kussman BD, Geva T, McGowan FX. (2004). Cardiovascular causes of airway compression. *Pediatric Anesthesia.* 14.1:60–74.
- Laberge JM, Puligandla P. (2008). Congenital malformations of the lungs and airways. In LM Taussig, LI Landau (Eds.). *Pediatric Respiratory Medicine* (pp. 907–942). Philadelphia: Mosby.
- Lee EY, Strauss KJ, Tracy DA et al. (2010). Comparison of standard-dose and reduced-dose expiratory MDCT techniques for assessment of tracheomalacia in children. *Academic radiology.* 17.4:504–510.
- Leonardi B, Secinaro A, Cutrera R et al. (2015). Imaging modalities in children with vascular ring and pulmonary artery sling. *Pediatric pulmonology.* 50.8:781–788.
- McNamara VM, Crabbe DCG. (2004). Tracheomalacia. *Paediatr Respir Rev.* 5.2:147–154.
- Mok Q, Negus S, McLaren CA et al. (2005). Computed tomography versus bronchography in the diagnosis and management of tracheobronchomalacia in ventilator dependent infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 90.4:290–293.
- Ngerncham M, Lee EY, Zurkowski D et al. (2015). Tracheobronchomalacia in pediatric patients with esophageal atresia: comparison of diagnosis laryngoscope /bronchoscopy and dynamic airway multidetector computed tomography. *J Pediatr Surg.* 50.3:402–407.
- Pan W, Peng D, Luo J et al. (2014). Clinical features of airway malacia in children: a retrospective analysis of 459 patients. *Int J Clin Exper Med.* 7.9:3005–3012.
- Sanchez MO, Greer MC, Masters IB et al. (2012). A comparison fluoroscopy airway screening with flexible bronchoscopy for diagnosing tracheomalacia. *Pediatr Pulmonol.* 47.1:63–67.
- Snijders D, Barbato A. (2015). An update on diagnosis of tracheomalacia in children. *European Journal of Pediatric Surgery.* 25.4:333–335.
- Su SC, Masters IB, Buntain H et al. (2017). A comparison of virtual bronchoscopy versus flexible bronchoscopy in the diagnosis of tracheobronchomalacia in children. *Pediatric pulmonology.* 52.4:480–486.
- Walner DL, Donnelly LF, Ouanounou S et al. (1999). Utility of radiographs in the evaluation of pediatric upper airway obstruction. *Annals of Otolaryngology & Laryngology.* 108.4:378–383.

Сведения об авторах:

Руденко Евгений Олегович — к. мед. н., доц. каф. детской хирургии НМУ имени А.А. Богомольца, врач-хирург детский отделения хирургии новорожденных НДСЛ «ОХМАТДЕТ». Адрес: г. Киев, ул. Черновола, 28/1.

Статья поступила в редакцию 27.09.2017 г.

УДК 616.36-008.51

В.С. Березенко^{1,2}, М.Б. Дыба^{1,2}, Ю.П. Резников¹**Клінічні особливості перебігу синдрому Дабіна—Джонсона у дітей (клінічний випадок)**¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.2(90):66-70; doi 10.15574/SP.2018.90.66

Вроджені порушення білірубінового обміну, які переважно мають сімейний характер, викликають найбільше діагностичних труднощів у педіатрів, лікарів загальної практики через можливість дебютування у різні вікові періоди. Клінічна настороженість, поширеність і доступність специфічних тестів (у тому числі молекулярно-генетичного дослідження) сприяють вчасній верифікації непрямой гіпербілірубінемії, у той час як при прямій гіпербілірубінемії існує складність із підтвердженням діагнозу (відсутність доступних специфічних тестів, необхідність проведення морфогістологічного дослідження).

У статті наведено клінічний випадок синдрому Дабіна—Джонсона (СДД), який маніфестував неонатальною формою і мав подальший ремітуючий перебіг помірної жовтяниці. Ключові симптоми, які можуть вказувати на СДД: гіпербілірубінемія за рахунок прямої фракції, маніфестація у пубертатному віці, наявність неонатальної форми (як в описаному клінічному випадку). Для верифікації діагнозу рекомендоване проведення визначення рівня копропорфірину сечі з фракціями.

Ключові слова: синдром Дабіна—Джонсона, діти, гіпербілірубінемія, копропорфірини.

Clinical features of Dubin-Johnson syndrome in children (a case report)*V.S. Berezenko^{1,2}, M.B. Dyba^{1,2}, Yu.P. Reznikov¹*¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²SI "Institute of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology of NAMS of Ukraine", Centre of Pediatric Hepatology, Kyiv, Ukraine

Congenital disorders of bilirubin metabolism, which are mostly of a familial nature, cause more diagnostic difficulties for paediatricians and general practitioners due to the possibility of onset in different age periods. Clinical suspicion, prevalence and availability of specific tests, including molecular genetic studies, contribute to the timely verification of indirect hyperbilirubinaemia; while in direct hyperbilirubinaemia, there is a difficulty in confirming the diagnosis due to the lack of available specific tests and the need of morphohistological examination.

The article presents a clinical case of Dubin-Johnson syndrome, which was manifested in the neonatal period with a relapsing course in the form of moderate jaundice. The key symptoms indicating DJS are as follows: hyperbilirubinaemia due to the direct fraction, manifestation at pubertal age, presence of neonatal form (as in the described clinical case). To verify the diagnosis, it is recommended to determine the level of urine coproporphyrin with fractions.

Key words: Dabin-Johnson syndrome, children, hyperbilirubinaemia, coproporphyrin.

Клинические особенности течения синдрома Дабина—Джонсона у детей (клинический случай)*В.С. Березенко^{1,2}, М.Б. Дыба^{1,2}, Ю.П. Резников¹*¹Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна²ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», г. Київ

Врожденные нарушения обмена билирубина преимущественно имеют семейный характер, вызывают большие диагностические сложности у педиатров, врачей общей практики из-за возможности дебютирования в разные возрастные периоды. Клиническая настороженность, распространенность и доступность специфических тестов (в том числе молекулярно-генетического исследования) способствуют своевременной верификации непрямой гипербилирубинемии, в то время как синдром прямой гипербилирубинемии является более сложным в подтверждении диагноза (отсутствие доступных специфических тестов, необходимость проведения морфогистологического исследования).

В статье приведен клинический случай синдрома Дабина—Джонсона (СДД), который дебютировал в периоде новорожденности (так называемая неонатальная форма) и имел ремиттирующее течение умеренной желтухи. Ключевые симптомы, которые могут указывать на СДД: гипербилирубинемия за счет прямой фракции, манифестация в пубертатном возрасте, наличие неонатальной формы (как в описанном клиническом случае). Для верификации диагноза рекомендовано определение уровня копропорфирина мочи с фракциями.

Ключевые слова: синдром Дабина—Джонсона, дети, гипербилирубинемия, копропорфирин.

Останніми десятиріччями науковцями та практичними лікарями розробляються та активно впроваджуються у систему охорони здоров'я програми ранньої діагностики захворювань, що має особливе значення в педіатричній гепатології. Вроджені порушення білірубінового обміну, які переважно мають спадковий характер, викликають найбільше діагностичних труднощів у педіатрів та лікарів загальної практики. Відсутність ранніх клінічних ознак ураження гепатобіліарної системи у дітей сповільнює діагностичний пошук та затримує початок лікування. Дані пацієнти тривало лікуються та спостерігаються у інфекціоні-

стів, алергологів, дерматологів. Така несвоєчасна діагностика призводить до неефективної витрати коштів на постійно повторювані, високортисні обстеження, прийом медикаментів, які маскують природний перебіг захворювання. Причиною цього переважно є недостатня інформованість практичних лікарів про епідеміологію, клінічний перебіг, діагностичний алгоритм вроджених гіпербілірубінемій.

Вроджені порушення обміну білірубину прийнято класифікувати на синдроми:

- з переважанням непрямой фракції білірубину (синдром Жильбера, Криглера—Найяра, Люсі—Дрісколл);

- з переважанням прямої фракції білірубіну (синдром Ротора, Дабіна—Джонсона).

В основі цих синдромів лежать наступні патогенетичні механізми: порушення кон'югації УДФ-глюкуронової кислоти з білірубінном (синдром Жильбера, синдром Криглера—Найяра, синдром Люсі—Дріскол, жовтяниця грудного вигодовування), що призводить до внутрішньопечінкового накопичення некон'югованого білірубіну; надлишкова екскреція білірубіну із гепатоцитів у жовчні каналці (синдром Дабіна—Джонсона); кон'юговане повторне поглинання білірубіну (синдром Ротора) [1,2].

З усіх перерахованих вище синдромів тільки синдром Криглера—Найяра має переважно важкий перебіг, і у частини (25%) новонароджених може мати несприятливий перебіг з летальними наслідками [3]. Решта синдромів мають доброякісний перебіг і не становлять загрози життю дитини.

Незважаючи на різні патогенетичні механізми порушень обміну білірубіну, хворі мають схожі клінічні симптоми (жовтяниця шкіри та склер) та відсутність патоморфологічних змін в печінці. Основними клінічними ознаками доброякісних гіпербілірубінемій є наявність переміжного іктеричного забарвлення шкіри та склер, без свербіння шкіри, інколи незначна гепатомегалія, відчуття важкості у правому підбер'ї, астеновегетативний синдром [3,11]. Найчастіше дебютують у пубертатному періоді (67%), мають аутосомно-рецесивний тип успадкування, виявляються переважно у хлопчиків (1:7–1:9 залежно від регіону проживання).

Значна поширеність (1:3000 – 1:20000) [3], спадковий анамнез, клінічна настороженість і доступність специфічних тестів (у тому числі молекулярно-генетичного дослідження) сприяють вчасній верифікації спадкової непрямой гіпербілірубінемії, у той час як у випадку з прямою гіпербілірубінемією існує складність у підтвердженні діагнозу (відсутність доступних специфічних тестів, необхідність проведення морфогістологічного дослідження) [3].

Синдром Дабіна—Джонсона (СДД) вперше описаний у 1954 р. Dubin та співавт. і Sprinz та співавт., які повідомили про випадки хронічної рецидивної жовтяниці з чорним забарвленням печінки за відсутності інших ознак хронічного дифузного захворювання печінки [5]. Більшість пацієнтів не мають інших симптомів, крім епізодів важкості у правому підбер'ї, швидкої втомлюваності та загальної слабкості. Точні дані поширеності СДД відсутні. Най-

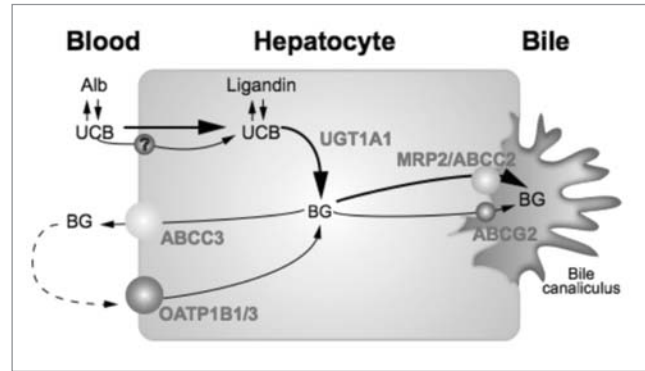


Рис. Схема обміну білірубінном у гепатоциті [7]

частіше виявляється у популяції іранських євреїв (1 випадок на 3000 населення), з однаковою частотою в осіб обох статей [5].

Молекулярним механізмом СДД є відсутність або дефіцит мультиспецифічного органічного аніонного транспортера людини MRP2/сМОАТ, викликаного гомозиготною або складною гетерозиготною мутацією в гені ABCC2 (ID гена: 1244) на хромосомі 10q24. Більшість мутацій (пропуски та делеції екзонів) призводять до зупинки кодонів та неповноцінної транскрипції MRP2 (рис.). Ультрамікроскопічно це може виявитись транслокаціями мембран ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів [6].

Синдром Дабіна—Джонсона зазвичай дебютує у юнацькому віці епізодами помірної жовтяниці. Рівні білірубіну можуть досягати 100 мкмоль/л, прямий білірубін становить 30–60%. Рідкісним є СДД у періоді новонародженості. Описано лише декілька випадків. Неонатальна форма СДД вирізняється наявністю важкого синдрому холестазу та значної гепатомегалії і потребує дезінтоксикаційної терапії. Підвищена важкість у новонароджених пояснюється виразними дефектами MRP2. З віком важкість епізодів жовтяниці поступово загасає. Даних з приводу важкого перебігу СДД у майбутньому у таких дітей немає [10].

Синдром Дабіна—Джонсона переважно не потребує лікування. Водночас важливим є встановлення точного діагнозу, який є діагнозом-виключенням інших захворювань гепатобіліарної системи. У таких хворих, окрім підвищеного рівня білірубіну, нормальними є інші показники печінкових проб (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, лужна фосфатаза, гаммаглутамілтранспептидаза, тимолова проба). В аналізі сечі виявляється підвищення рівня уробіліну, нормальні рівні копропорфіринів, проте має місце підвищення

Таблиця

Диференційно-діагностичні особливості синдрому Дабіна—Джонсона у дітей

Ознака	Синдром Дабіна—Джонсона	Синдром Ротора
Вік дебюту	Юнацький (переважно 12–20 років), зустрічаються неонатальні форми; з однаковою частотою в осіб обох статей	Молодий (старше 15 років), переважно хлопчики (1:8)
Мутація гена	MRP2/ABCC2	Не виявлена
Патогенетичні особливості	Неефективна екскреція білірубину з гепатоцитів у жовчні каналці	Зворотне захоплення гепатоцитами кон'югованого білірубину
Рівні білірубину	До 100 мкмоль/л (прямий 30–60%)	До 70 мкмоль/л (прямий 40–65%)
Гістологічні зміни печінки	Морфологічно інтактна. Накопичення пігменту	Морфологічно інтактна
Копропорфірини у сечі	Загальний рівень нормальний, підвищення I фракції	Загальний рівень підвищений

фракції копропорфірину I та зниження III фракції. Даний показник є патогномонічним, оскільки копропорфірин I є метаболічним побічним продуктом синтезу гема, а також ендogenous субстратом MRP2, а отже рівень його у крові та сечі збільшується за наявності дефектного MRP2. Гістологічне дослідження печінки, хоча і не є необхідним для встановлення діагнозу, підтверджує діагноз у спірних питаннях за наявності інтеркурентних захворювань, що мають вплив на обмін порфіринів — виявляє наявність темних лізосомальних меланінових пігментних відкладень — «темно-шоколадна печінка» [8,9]. Можливим є генотипування гена ABCC2, проте через значну вартість використання цього методу обмежене. Діагностичні особливості вроджених гіпербілірубінемій з переважанням прямої фракції наведені у таблиці. Прогноз сприятливий для життя, здоров'я; водночас пацієнтам необхідно з обережністю застосовувати препарати естрогенів [3,11].

Наводимо власне спостереження випадку СДД у дитини.

Пацієнтка М., 2000 р. н., госпіталізована у Центр дитячої гепатології ДУ «ІПАГ НАМН України» 6 грудня 2017 року зі скаргами на періодичне пожовтіння шкірних покривів, збільшення рівня загального білірубину (переважно за рахунок прямої фракції) у біохімічному аналізі крові. Пряма гіпербілірубінемія та синдром холестазу виявлені ще у періоді новонародженості. До 6-місячного віку перебувала на стаціонарному лікуванні з діагнозом: «Внутрішньоутробна інфекція. Вроджений гепатит» (максимальні значення загального білірубину — 366,4 мкмоль/л). Дитина обстежена на вірусні гепатити В та С, TORCH-інфекції — аналізи негативні. У віці 2-х років встановлено діагноз «CMV-гепатит». Періодично підвищу-

вались рівні загального білірубину (максимальні цифри до 120 мкмоль/л) за рахунок прямого білірубину (56%).

З анамнезу життя відомо, що дитина від 3-ї вагітності, 2-х пологів, доношена. При народженні виявлено вроджену ваду розвитку «Транспозиція магістральних судин, дефект міжпередсердної та міжшлуночкової перетинки, відкрита артеріальна протока, субаортальний стеноз». Оперована у Центрі дитячої кардіохірургії у 2006 р., виконана операція Лекомпта. Перебуває під диспансерним наглядом у кардіолога за місцем проживання. На момент госпіталізації дитина компенсована по серцево-судинному захворюванню.

Об'єктивно. Загальний стан дитини відносно задовільний. Клінічні прояви астеновегетативного синдрому. Дитина активна. Свідомість збережена. Фізичний розвиток нижче середнього (за центильним методом), гармонійний. Шкіра чиста, блідо-рожева, суха, рясно вкрита ластовинням. Тургор та еластичність задовільні. Видимі слизові оболонки чисті, вологі. Склери субіктеричні. Лімфатичні вузли за групами не збільшені, безболісні при пальпації. Язик вологий, чистий, з білим нашаруванням біля кореня. Мигдалики не збільшені, без патологічного секрету. Дихання через ніс вільне. Легені: перкуторно — ясний легеневий звук, аускультативно — везикулярне дихання. Серце: ЧСС 98 уд/хв. Тони звучні, гучні, ритм правильний. Грубий систолічний шум по всій поверхні, що проводиться. Акцент II тону над легеневою артерією. Межі серця відповідають віку. Живіт не збільшений у розмірах, у ділянці мечовидного відростка — рубець від кардіохірургічного втручання. Печінка не збільшена. Край печінки гострий, м'яко-еластичної консистенції. Селезінка не пальпується. Фізіологічні відправлення: регу-

лярні, випорожнення коричневого забарвлення, без патологічних домішок, оформлені, схильність до запорів. Сечовиділення вільне, сеча світла, діурез достатній.

Враховуючи скарги, анамнез захворювання, дані дослідження, в план диференційної діагностики синдрому гіпербілірубінемії за рахунок прямої фракції включені СДД та синдром Ротора. Диференційну діагностику проводили також із автоімунним гепатитом, вірусними гепатитами В та С (враховуючи проведення кардіохірургічного втручання), хворобою Вільсона—Коновалова.

У Центрі дитячої гепатології проведено комплексне обстеження. За результатами отриманих даних: у загальному аналізі крові змін не виявлено (гемоглобін 136 г/л, еритроцити — $4,34 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $5,82 \times 10^9$ /л, тромбоцити — 253×10^9 /л, ШОЕ — 12 мм/год); у біохімічному аналізі крові — гіпербілірубінемія (загальний білірубін 33,0 мкмоль/л: пряма фракція 20,0 мкмоль/л, непряма — 13 мкмоль/л), інших порушень не виявлено (АлАТ — 18 од/л (норма 8,0–40 од/л), АсАТ — 16 од/л (норма 10–41 од/л), загальний білок — 84,8 г/л (норма 60–80 г/л), тимолова проба — 2,0 (норма до 4,0 од.).

Скринінг на вірусні гепатити В та С негативний. Аутоантитіл, характерних для автоімунного гепатиту (ANA, anti-LKM-1, anti-SMA), не виявлено. Рівень церулоплазміну сироватки крові нормальний — 35,23 мг/дл (норма 22,0–61,00 мг/дл).

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: печінка збільшена в розмірах, ПЗР правої долі 124 мм, товщина лівої долі 58 мм, край округлений, контури рівні, чіткі, ехогенність паренхіми не змінена, структура дифузно неоднорідна. При доплерометрії спектр кровотоку у печінкових венах трьохфазний. Портальна вена — без особливостей. Жовчний міхур овальної форми, розмірами 63x20 мм, стінка ущільнена, не потовщена, вміст анехогенний. Підшлункова залоза не збільшена, ехогенність тканини нерівномірно підвищена, структура однорідна. Селезінка в розмірах 116x43 мм, структура без особливостей. Нирки розташовані типово, овальної форми, контури рівні, чіткі, не збільшені, ехо-

генність паренхіми звичайна, ЧЛС помірно ущільнена. Вільна рідина у черевній порожнині не візуалізується. Висновки: ультразвукові ознаки дифузних змін паренхіми печінки, реактивних змін паренхіми підшлункової залози.

Проведена еластографія печінки методом зсувної хвилі: середній показник еластичності (модуль жорсткості) — 3,9 кПа, що відповідає нормальній жорсткості печінки.

Для верифікації діагнозу проведено аналіз порфіринів сечі. Порфобіліноген 0,8 мг/л (норма до 2,0 мг/л), порфірини 61,0 мг/добу (норма до 100 мг/добу): порфірин I — 40 мг/добу (норма до 10 мг/добу), порфірин III — 12 мг/добу (норма до 43 мг/добу), пентапорфірин 6 мг/добу (норма до 10 мг/добу), гексапорфірин 3 мг/добу (норма до 5 мг/добу). Заключення: підвищення рівня порфірину I при нормальному рівні загального копропорфірину (патогномонічна ознака для СДД).

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 дитини.

На основі проведеного комплексного обстеження встановлено діагноз «Синдром Дабіна—Джонсона». Дитина виписана зі стаціонару у задовільному стані. Рекомендовано дотримання дієти у межах столу №5, режим праці та фізичних навантажень, урсодезоксихолева кислота курсами по 500 мг двічі на рік, обережне вживання препаратів естрогену.

Таким чином, наведений приклад СДД, попри його маніфестування у дитячому віці (з так званої неонатальної форми), мав ремітуючий перебіг помірної жовтяниці. Ключовими симптомами, які можуть вказувати на СДД, є гіпербілірубінемія за рахунок прямої фракції, маніфестація у пубертатному віці, наявність неонатальної форми (як в описаному клінічному випадку). Для верифікації діагнозу необхідне проведення визначення рівня копропорфірину сечі з фракціями за неможливості проведення молекулярно-генетичного обстеження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрыпник ИН, Маслова АС. (2012). Доброкачественные гипербилирубинемии. Новости медицины и фармации. 419.
2. Sebecauerova D, Jirasek T, Budisova L, Mandys V, Volf U, Novotna Z et al. (2005). Dual hereditary jaundice: simultaneous occurrence of mutations causing Gilbert's and Dubin-Johnson syndrome. Gastroenterology. 129(1): 135–320.
3. Dubin IN, Johnson FB. (1954). Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells: a new clinicopathologic entity with a report of 12 cases. Medicine (Baltimore). 33(3): 155–97.
4. Lee JH, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Chang MH. (2006). Neonatal Dubin-Johnson syndrome: long-term follow-up and MRP2 mutations study. Pediatr Res. 59(4 Pt 1): 584–9.
5. Naureen M, Weinberger B, Hegyi T, Aleksunes L-M. (2016). Inherited Disorders of Bilirubin Clearance. Pediatr Res. 79 (3): 378–386.
6. Nedeljko Radlovi?. (2014). Hereditary Hyperbilirubinemias. Srp Arh Celok Lek. 142(3–4): 257–260.
7. Neil Crittenden. (2014). Hereditary hyperbilirubinemia. Presentation of Louisville Medical School.
8. Sobaniec-Lotwska ME, Lebensztejn DM. (2006). Ultrastructure of Kupffer cells and hepatocytes in the Dubin-Johnson syndrome: a case report. World J Gastroenterol. Feb.
9. Stapelbroek JM, Van Erpecum KJ, Klomp LWJ, Houwen RHJ. (2010). Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. Journal of Hepatology. 52(2): 258–71.
10. Strassburg CP. (2010). Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). Best Pract Res Clin Gastroenterol. 24(5): 555–71.
11. Zakim, Boyer (Eds.) (2003). Hepatology: a Textbook of Liver Disease (4th ed.). Philadelphia: Saunders: 1765.

Сведения об авторах:

Березенко Валентина Сергеевна — д.мед.н., ст.н.с., руководитель Центра детской гепатологии, учений секретарь ДУ «ИПАГ НАМН Украины»; зав. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Резников Юрий Петрович — ст. лаборант каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Дыба Марина Борисовна — к.мед.н., ст.н.с., ДУ «ИПАГ НАМН Украины»; ассистент каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: м. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Статья поступила в редакцию 02.11.2017 г.

НОВОСТИ

Найдено соединение, которое оказалось эффективным против устойчивых к антибиотикам бактерий в экспериментах на лабораторных животных

Группа исследователей из США, Сингапура и Китая синтезировала соединение, которое способно бороться с рядом патогенных бактерий, устойчивых к существующим антибиотикам. Результаты испытаний на культурах клеток и лабораторных животных свидетельствуют о том, что это вещество не токсично по сравнению с другими препаратами, а возбудители заболевания не вырабатывают резистентность к нему. Об этом говорится в публикации Nature Communications.

Применение антибиотиков в свое время стало одним из крупнейших прорывов в истории медицины. Они значительно облегчили борьбу со многими болезнями, которые раньше было сложно лечить или вообще невозможно. Но впоследствии бактерии вырабатывали устойчивость к антибиотикам, а те уже были не такими эффективными, а то и вовсе не действовали. Появились новые поколения антибиотиков, но и к ним бактерии со временем вырабатывали резистентность.

Эту «гонку вооружений» стимулирует неправильное использование антибиотиков, в частности, их массовое применение в животноводстве. В результате появились штаммы бактерий, с которыми можно бороться только с помощью «антибиотиков последней линии», очень вредных для организма, а также штаммы, вообще не чувствительные к любым антибиотикам. О некоторых успехах и сложностях, связанных с поиском новых антибиотиков, «Дому инноваций» рассказывал Евгений Кунин.

В упомянутом исследовании ученые работали с молекулой, содержащей гуанидиновые группы. Гуани-

дин как сильное основание используют для денатурации белков. Иными словами, он способен изменять структуру белков таким образом, что они теряют свои нормальные свойства и функции.

Эффективность соединения исследователи проверили на культурах пяти разных патогенных бактерий, в частности, синегнойной палочки и золотистого стафилококка. Удалось выяснить, что молекулы активного вещества попадают внутрь бактерии без разрушения ее оболочки, а там денатурируют белки цитоплазмы (внутренняя среда клетки) и вызывают гибель бактериальной клетки. Оказалось, что эффективность соединения в борьбе с этими видами бактерий составляет 99–100%. В опытах с лабораторными мышами новое вещество показало как минимум такую же эффективность против бактериальных инфекций, как и современные антибиотики, с которыми его сравнивали.

Кроме того, исследователи проверили токсичность вещества на клетках эмбриональных почек человека. Оказалось, что оно менее токсично, чем эффективный антибиотик полимиксин В, который негативно влияет на почки.

Наконец, ученые проверили, не возникает ли со временем у бактерий резистентность к новому веществу. Выяснилось, что за 30 поколений этого не происходит. В то же время в контрольном эксперименте бактерии выработали резистентность к антибиотику в течение восьми поколений.

Следует отметить, что даже если на основе этого соединения удастся создать коммерческий препарат, это произойдет не ранее чем через 10–15 лет.

Источник: <https://med-expert.com.ua/news/17980/>

УДК 616.72-002-053.2-073.584

В.В. Бережной, Ю.И. Бондарец

Использование лучевых и радиоизотопных методов для диагностики ювенильных артритов (аналитический обзор)

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.2(90):71-80; doi 10.15574/SP.2018.90.71

Ювенильный ревматоидный артрит — одно из наиболее частых инвалидирующих ревматических заболеваний у детей, для диагностики которого используются различные лучевые методы исследования: рентгенографическое, ультразвуковое, магнитно-резонансное. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. Часто возникает необходимость использования одновременно нескольких методов лучевой диагностики для ранней, своевременной постановки диагноза и назначения базисной терапии. Одним из самых доступных методов диагностики суставного синдрома является рентгенография, с помощью которой чаще всего можно выявить эрозии, остеопороз, кисты, вывихи, подвывихи в суставах, однако для выявления поражения мягких тканей этот метод малоинформативен. В настоящее время широкое распространение получила ультразвуковая диагностика суставов, с помощью которой можно обнаружить поражения синовиальной оболочки, хряща, эрозии на ранней стадии заболевания, тендовагиниты и синовиты. Однако оценка визуализации суставов с помощью ультразвука также имеет свои недостатки: субъективизм врача, отсутствие стандартных протоколов. Более точным методом исследования для диагностики ювенильного ревматоидного артрита является магнитно-резонансная томография, однако высокая стоимость и ограничения для детей раннего возраста не позволяют широко использовать данное исследование в практической деятельности врача.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, лучевые методы диагностики, радиоизотопные методы диагностики.

Usage of radiological and radioisotope methods for juvenile arthritis diagnosis (analytical review)

V.V. Berezhnoy, Yu.I. The Bondar

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Juvenile rheumatoid arthritis is one of the most frequent disabling rheumatic diseases in children, for diagnosis of which various radiological methods are used: X-ray imaging, ultrasound, magnetic resonance. Each of these methods has both positive properties and drawbacks. Often there is a need to use several radiological methods at the same time for early, timely diagnosis and administration of appropriate basic treatment. One of the most affordable diagnostic tools of articular syndrome is X-ray imaging that allows in most cases identifying erosion, osteoporosis, cysts, dislocations, incomplete dislocation in joints, however, for the detection of soft tissue lesions this method yields little information. At the present time, ultrasound of joints has become widespread that makes it possible to detect lesions of the synovial membrane, cartilage, erosion detection at an early stage of the disease, tendovaginitis and synovitis. However, evaluating the visualization of joints with ultrasound also has drawbacks: subjectivism of physician and absence of standard protocols. A more accurate diagnostic method for the diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis is magnetic resonance imaging. However, high cost, limitations for young children do not allow using it widely in the doctor's practice.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, radiological diagnostic methods, radioisotope diagnostic methods.

Використання променевиx і радіоізоxопних методів для діагностики ювенільних артритів (аналітичний огляд)

В.В. Бережний, Ю.І. Бондарець

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

Ювенільний ревматоїдний артрит — одне з найчастіших інвалідизуючих ревматичних захворювань у дітей, для діагностики якого використовуються різні променеві методи дослідження: рентгенографічне, ультразвукове, магнітно-резонансне. Кожний з цих методів має свої переваги і недоліки. Часто виникає необхідність використання одночасно декількох методів променевої діагностики для ранньої, своєчасної постановки діагнозу і призначення базисної терапії. Одним з найдоступніших методів діагностики суглобового синдрому є рентгенографія, за допомогою якої найчастіше можна виявити ерозії, остеопороз, кісти, вивихи, підвивихи в суглобах, проте для виявлення уражень м'яких тканин цей метод малоінформативний. Сьогодні значне поширення отримала ультразвукова діагностика суглобів, за допомогою якої можна виявити ураження синовіальної оболонки, хряща, ерозії на ранній стадії захворювання, тендовагініти і синовіти. Проте оцінка візуалізації суглобів за допомогою ультразвуку також має свої недоліки: суб'єктивізм лікаря, відсутність стандартних протоколів. Більш точним методом дослідження для діагностики ювенільного ревматоїдного артриту є магнітно-резонансна томографія, однак висока вартість, обмеження для дітей раннього віку не дозволяють широко використовувати це дослідження у практичній діяльності лікаря.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, променеві методи діагностики, радіоізоxопні методи діагностики.

Введение

Одним из наиболее частых инвалидирующих ревматических заболеваний у детей является ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА).

Ювенильный ревматоидный артрит (код M08 по МКБ-10) — это системное заболевание соединительной ткани с преимущественной локализацией в опорно-двигательном аппара-

те, которое входит в группу ювенильных артритов, с возникновением патологического процесса у детей до 16 лет, продолжительностью 6 и более недель. В странах Европы используется название «ювенильный идиопатический артрит» (ЮИА) (International League of Associations for Rheumatology — ILAR), который включает все формы артритов неизвестной

этиологии и характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов.

Рентгенологическое исследование

Традиционным методом диагностики костно-суставной патологии у детей является рентгенография. Основными рентгенологическими симптомами ревматоидного артрита (РА) являются остеопороз, кистовидные просветления костной ткани (кисты), сужение суставной щели, эрозии суставов, костные анкилозы, деформации костей, остеолиз, вывихи, подвывихи и сгибательные контрактуры суставов [12].

Кроме рентгенологических симптомов артрита большое значение имеют изменения в мягких тканях (диффузное периартикулярное утолщение и уплотнение мягких тканей), которые служат ранними признаками артрита и редко выявляются. Все же эти изменения чаще можно обнаружить в мелких суставах кистей и дистальных отделов стоп, что косвенно подтверждает наличие жидкости в суставах [12]. Изменения в мягких тканях неспецифичны и лучше определяются другими лучевыми методами диагностики — ультразвуковым исследованием (УЗИ), магнитно-резонансной томографией (МРТ) суставов.

Рентгенологической находкой может быть также остеопения, чаще вокруг суставов, и диффузная на поздней стадии заболевания, что связано с другими причинами (снижение физической активности, длительное использование кортикостероидов).

Одним из наиболее важных признаков ЮРА является синовит, а также ранние эрозивные изменения в суставах. Рентгенологическое выявление ранних эрозивных изменений у детей ограничено значительным хрящевым компонентом скелета ребенка. Кроме того, дозревание скелета в процессе наблюдения за больным осложняет стандартизацию рентгенологической оценки ЮРА. Доэрозивные признаки воспаления (синовит, остит) на рентгенограммах не выявляются.

Эрозии при ЮРА менее распространены по сравнению со взрослыми пациентами, так как дети имеют больший эпифизарный хрящ. Для того, чтобы это стало рентгенологически заметным, должна разрушиться значительная часть хряща и костной ткани, кроме того, васкуляризация незрелого хряща обеспечивает его репарацию, которой нет у взрослых.

Сужение суставной щели и распространенность эрозий у детей больше при полисуставной

форме ЮРА, чем при олигоартрите. Эрозии чаще находятся в области синовиальных складок и в месте прикрепления связок, где меньше защитного хряща. Однако они могут возникать в любом месте вдоль суставной поверхности.

Рентгенологические признаки заболевания, такие как костные эрозии, сужение суставной щели при разрушении хряща, нарушение роста, выявляются на поздних стадиях заболевания и необратимы.

Ранние проявления воспаления суставов нельзя точно определить рентгенологически, они неочевидны клинически. Поэтому раннее, до рентгенологическое, выявление воспалительного процесса при ЮРА и раннее назначение базисной терапии может приостановить процесс разрушения суставов.

Рентгенологическое обследование полезно для оценки состояния нижних конечностей в положении стоя под давлением собственного веса, но не в лежачем положении, что дает возможность лучше оценить сужение суставной щели и несоответствие длины конечностей, особенно при вовлечении в патологический процесс коленного сустава [40].

Обладая рядом достоинств, рентгенография не может полностью удовлетворять раннюю диагностику воспалительных изменений мягких тканей, сухожильного и связочного аппарата. Одним из главных недостатков этого метода при ЮРА является невозможность визуализации синовиальной гиперплазии внутри сустава, а значит, адекватной оценки степени воспалительных изменений. На ранних сроках развития ЮРА суставы на рентгенограмме могут быть без изменений или иметь неспецифические изменения. Чувствительность рентгенографии на ранних стадиях РА низкая, так как она не позволяет определить изменения в мягких тканях суставов, синовиальной оболочке и периартикулярных мягких тканях [20].

Одним из проявлений ЮИА является вовлечение в патологический процесс шейного отдела позвоночника, клинические признаки которого диагностируются у более половины пациентов [33]. Шейный отдел позвоночника чаще поражается у детей с полисуставной или системной формой ЮИА, чем у пациентов с олигоартритом [33,37]. Клиническими симптомами поражения шейного отдела позвоночника являются «скованность» шеи и ограничение диапазона движения, особенно при растяжении и боковом сгибании. Характерным рентгенологическим признаком поражения

шейного отдела позвоночника являются анкилоз апофизарных позвонков, который обычно развивается на уровне С2–3, хотя возможно поражение нескольких уровней [46]. Тело позвонков гипоплазировано в передне-заднем и поперечных размерах с сопутствующим сужением межпозвоночного дискового пространства. При полисуставном ЮИА на рентгенограммах можно выявить также эрозии зубо-подобного отростка.

Рентгенологическое обследование показано для выявления артрита височно-нижнечелюстного сустава у детей с ЮИА, воспаление которого может привести к нарушению роста, неблагоприятным эстетическим и функциональным последствиям [19,50,60]. Следует отметить, что такой клинический симптом, как боль, может отсутствовать даже при тяжелом эрозивном процессе в височно-нижнечелюстном суставе [38,56,65]. Рентгенография показана также для выявления хронических эрозий височно-нижнечелюстного сустава, но не помогает определить активность синовиального воспаления, остита или наличия выпота. «Золотым стандартом» в таких случаях является контрастная МРТ, которая может использоваться в качестве скринингового метода, при изменении тактики лечения [15,18,52].

Использование рентгенографии для диагностики сакроилеита у детей при ЮИА ограничено в связи со значительным различием интерпретаций результатов несколькими специалистами, которые оценивают данную рентгенограмму, а также поздней выявляемостью изменений. В одном когортном исследовании детей с болью в спине у 80% на МРТ обнаружено острое воспаление крестцово-подвздошных суставов, тогда как ни у одного пациента не было изменений на рентгенограмме [55].

Для рентгенологической оценки основных симптомов ЮРА важно знать также сроки их появления:

— при остром начале и активном течении РА околосуставной остеопороз и единичные кисты обнаруживаются в течение одного месяца заболевания, множественные кисты и сужение суставной щели — в период от 3 до 6 месяцев; первая эрозия — в течение первого года заболевания;

— более типичным считается появление первых симптомов РА через несколько месяцев (до года) от начала заболевания, эрозии выявляют на 2–3 год от начала заболевания;

— костный анкилоз суставов запястий может быть обнаружен через 4–5 лет и более,

в зависимости от течения эрозивного артрита и суставных запястий;

— никогда анкилозы не формируются в межфаланговых суставах кистей и стоп, в первых запястно-пястных и плюснефаланговых суставах [12].

Для диагностики артритов используются модифицированные рентгенологические стадии РА по Штейнброку [12]:

- Стадия 1. Небольшой околосуставной остеопороз. Единичные кистовидные просветления костной ткани. Незначительное сужение суставной щели.
- Стадия 2. Умеренный (выраженный) околосуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Разной выраженности сужение суставной щели. Единичные эрозии (1–4 суставных поверхности). Небольшая деформация костей.
- Стадия 3. Умеренный (выраженный) околосуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Множественные выраженные сужения суставной щели. Множественные эрозии суставных поверхностей (5 и более). Множественные деформации кости. Подвывихи и вывихи суставов.
- Стадия 4. То же, что и при 3 стадии. Костные анкилозы.

Применяемые у взрослых пациентов с РА методы количественной оценки, основанные на степени сужения суставной щели и наличии эрозий в области лучезапястного сустава и суставов кисти, не могут использоваться у детей. Однако у детей с ЮРА имеются трудности в диагностике эрозий в связи с возрастными особенностями развития костной системы (потеря хряща, развитие окостенения), изменчивостью суставной щели [61]. Для подсчета изменений в суставах (эрозии, сужение суставной щели) более простым является метод SENS (Simple Erosion Narrowing Score), основанный на методе Sharp van der Heijde [23]. Эрозии определяются в 32 суставах кистей и 12 суставах стоп. Каждому симптому присваивается 1 балл. Общее количество баллов должно быть в диапазоне от 0 до 86.

Для улучшения качества рентгенологического исследования используется цифровая рентгенография, которая улучшает качество изображения при значительном снижении лучевой нагрузки. Диагностика с помощью цифровой рентгенографии более точная, про-

цент правильно поставленных диагнозов выше по сравнению с классической рентгенографией. С помощью специального программного обеспечения изображение можно корректировать, увеличивать и подробно рассматривать мелкие структуры. Достоинством цифровой системы изображения является быстрота его получения, длительное хранение в базе данных, возможность перенесения на диск.

Рентгенографические признаки на ранней стадии ЮИА часто неспецифические (отек мягких тканей, выпот в сустав, остеопения). Остеопения на ранней стадии заболевания околоуставная, на поздней стадии — диффузная, в связи с уменьшением физической активности или использованием стероидов [29,30].

Французские авторы (S. Voini, F. Guillemin) рассматривали многочисленные способы рентгенологической оценки РА с учетом степени надежности, основных систем подсчета поврежденных суставов, сравнения свойств их измерений, преимуществ и ограничений. Поиск статей в Medline позволил провести оценку различных рентгенологических методов исследования суставов (наличия эрозий, разрушения суставов). Одни авторы дают глобальную оценку для всех суставов организма пациента, другие оценивают отдельные суставы, используя методы Sharp, Larsen и их модификации, SENS [23,64].

Недостатком радиологического метода исследования суставов при РА у детей является отсутствие общепринятой методики обследования с многими модификациями. Воспроизводимость результатов зависит от технического качества рентгенограмм, точного позиционирования, использования стандартных posteroanterior положений. В диагностике раннего выявления эрозий важно высокое качество разрешения рентгенограмм. Даже незначительные изменения ротации сустава вызовут модификацию в снимке. Точность интерпретации рентгеновских снимков зависит от соответствующего позиционирования, экспонирования пленки, которая использовалась, и воспроизводимости рентгеновского производства. Предпочтительнее также использовать паре-порядок или паре-чтения рентгенограмм (чтение нескольких снимков одновременно или в разное время исследования).

Ультразвуковое исследование

В оценке изменений суставного синдрома у детей с ЮРА широко используется доступный метод диагностики поражения суставов — ультразвуковая эхография. УЗ-исследование

кистей достоверно чаще выявляет ранние эрозивные изменения в суставах, чем рентгенография.

Для выявления выпота в суставе, утолщения синовиальной оболочки, трещины хряща, хрящевых и костных эрозий, тендовагинита, синовиальных кист используется УЗИ. Метод более чувствителен, чем радиография, прост, доступен, относительно недорог, отсутствует радиационное облучение. Диагностическая точность УЗИ повышается за счет использования высокочастотных (12–15 МГц) линейных датчиков. Наличие цветового доплера позволяет оценить степень синовиальной гипертрофии, синовиальную васкуляризацию. Изменения (эрозии, тендовагинит и энтезит) должны быть визуализированными и задокументированными в двух плоскостях.

Ультразвуковое исследование используется для мониторинга активности заболевания суставов, оценки ответа пациента на терапию. Уменьшение объема синовиальной жидкости соответствует клиническому улучшению. Не менее важным является выявление с помощью УЗИ субклинического синовиита для ранней диагностики вовлечения в патологический процесс новых суставов у больных ЮРА [10]. По данным первичного УЗИ у больных ранним РА наиболее часто выявлялось поражение сухожилий общих мышц-сгибателей и разгибателей кистей (69,3% и 30,7% соответственно).

Клиническое обследование больных с ранним ЮРА во многом уступает по чувствительности УЗИ, с помощью которого выявляются следующие морфологические изменения: выпот в сустав, тендосиновиит, утолщение синовиальной оболочки и ее гипervasкуляризация, что дает возможность диагностировать активность воспалительного процесса с помощью оценки кровотока синовиальной оболочки [4,14].

Ультразвуковое исследование суставов может использоваться для дифференциальной диагностики деформирующего остеоартроза и РА при поражении коленного сустава у взрослых пациентов [5]. Разработаны критерии дифференциальной диагностики с использованием различных признаков заболевания (отек мягких тканей суставов, истончение гиалинового хряща, наличие кист, эрозий, утолщение синовиальной оболочки, выпот в суставную сумку и завороты, выпот в суставную полость, изменения суставных поверхностей, наличие краевых костных остеофитов).

Ультрасонография имеет большое значение для ранней диагностики поражения тазобе-

дренного сустава при ЮРА [61]. Рентгенографические изменения обнаружены только у 10 (18,9%) пациентов из 53 обследованных, у которых были клинические проявления прогрессирующего заболевания тазобедренного сустава, в то время как УЗИ выявляли изменения у 47,2% бессимптомных больных, у которых были нормальные рентгенограммы. Это касалось, прежде всего, детей с системным и полиартикулярным типом ЮРА в возрасте до 5 лет.

Рентгенография малочувствительна для диагностики РА. По данным А.С. Сенаторовой и соавт. (2016), чувствительность метода составляет 40%, в то время как на УЗИ выявляют изменения в 100% случаев [11].

Ультразвуковое исследование очень эффективно для обнаружения суставных выпотов, особенно в области тазобедренных суставов у детей с ювенильным хроническим артритом, в том числе с доплеровским эффектом, для оценки синовиальной гипертрофии и активности воспалительного процесса синовия [47]. Однако для раннего выявления суставного повреждения, определения активности заболевания более полезна и чувствительна МРТ, так как традиционная рентгенография не может удовлетворять потребности ранней диагностики поражения коленного сустава.

Так, И.В. Долгова и Н.В. Осипова (2008), показали, что у 30% детей с ЮРА отсутствовали рентгенологические изменения коленного сустава, в то время как эхографическая картина выявила начальные изменения (умеренное неравномерное истончение гиалинового хряща и незначительное количество жидкости, неровности и размытость контуров кортикального слоя, утолщение кортикального слоя надколенника). При УЗ-ангиографии отмечалась гипervasкуляризация. Ультразвук позволяет визуализировать клинически не обнаруживаемые подколенные кисты у детей с суставными и пауциартикулярными формами ЮРА [27].

При обследовании костно-мышечных структур ультразвук имеет некоторые преимущества в диагностике РА по сравнению с МРТ: хорошая переносимость пациентами и сканирование многих суставов за короткий промежуток времени. Однако для этого необходимы данные о стандартизации методологии сканирования [66].

При сравнении чувствительности УЗИ и МРТ у 38 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с ЮИА показано большое значение УЗИ при оценке вариации суставного выпота, кист, подколенных лимфатических узлов и в меньшей

степени — поражения суставного хряща [68]. МРТ, особенно после усиления контрастом, превосходит УЗИ в информативности при оценке степени синовиальной пролиферации (паннуса), повреждения и эрозий суставного хряща, гипоплазии менисков и связок.

Учитывая низкую чувствительность физического обследования для выявления активного синовита, бессимптомные суставы должны быть обследованы с помощью УЗИ у пациентов, как минимум, с одним активным воспалением сустава. Ультразвуковое исследование является простым, недорогим и информативным методом в оценке начальных этапов ЮИА. На более поздних стадиях ЮИА, а также для мониторинга прогрессирования патологического процесса и эффективности терапии, МРТ доказала свое превосходство в оценке суставного поражения.

Большое значение имеет УЗИ для диагностики энтезита (воспаления сухожилий или связок в месте их прикрепления к кости). УЗИ-признаки энтезита характеризуются гипеохогенным утолщением, потерей нормальной фибриллярной структуры сухожилия или связки в месте ее прикрепления. На УЗИ могут выявляться кальцификаты и костные изменения (энтезиофиты, эрозии или неровности костного вещества) [66]. По сравнению с рентгенографией УЗИ является более чувствительным методом для выявления выпота в суставах и синовиального утолщения. Ультразвуковое исследование особенно полезно для оценки состояния мягких тканей и суставов кистей и стоп. Несколько исследований показали, что при помощи УЗИ можно точно обнаружить субклинический синовит, а также оценить реакцию на внутрисуставную терапию [58,62]. Своевременное выявление субклинического синовита особенно важно при ЮИА.

Большую роль играет УЗИ в диагностике тендовагинита, который наиболее часто встречается вокруг голеностопного сустава и вдоль сухожилия разгибателей запястья.

Однако оценка визуализации суставов с помощью УЗИ имеет свои недостатки: субъективизм врача, выполняющего исследование, отсутствие стандартных протоколов, что ограничивает воспроизводимость, интерпретацию и сравнение исследований. В больших суставах ограничена визуализация всей суставной поверхности в связи с угасанием звуковой волны при исследовании глубоких анатомических структур. Ультразвуковое исследование

нельзя использовать для оценки крестцово-подвздошных суставов и отека костного мозга [66].

Магнитно-резонансная томография

Одним из эффективных методов диагностики поражения суставов при РА является МРТ. По данным многих авторов, МРТ превосходит по чувствительности УЗИ и обычную радиографию при диагностике воспалительных изменений в суставах и повреждений хряща [63]. При этом может быть использована конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), МРТ. В основе получения изображения при КЛКТ лежит сканирование исследуемой области импульсным конусным рентгеновским пучком. При КЛКТ сравнительно низкая лучевая нагрузка на пациента — от 40 до 120 мкЗв, в то время как при мультисрезовой мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) она варьирует от 410 до 600 мкЗв.

В одной из первых работ, выполненной в России, А.В. Васильевым и соавт. (2012) применялась КЛКТ для оценки формы и структуры анатомических образований кисти и лучезапястных суставов у взрослых пациентов с воспалительными и дегенеративными изменениями, что позволило выявить плотность мягкотканых структур, скопления избыточного количества жидкости в полости сустава, синовиальных сумках и сухожильных влагалищах. Высокое качество изображения дало основание авторам утверждать о приоритете КЛКТ на первом этапе диагностики, полностью заменяя стандартную рентгенографию.

Компьютерная томография оказывает значительное лучевое воздействие рентгеновскими лучами, поэтому ее нельзя использовать многократно. Для проведения МРТ важна подготовка пациента. Для обследования маленького и неконтактного ребенка может понадобиться седация или общая анестезия.

На КТ лучше видны кости и полые образования, на МРТ — мягкие ткани (хрящи, связки, сухожилия, мышцы и сосуды).

Для начальной оценки повреждения некоторых суставов, например активного сакроилеита или определения степени синовиальной гипертрофии в коленном суставе, рекомендуется в/в введение контрастных веществ — галидония.

Отличительной особенностью МРТ от других методов лучевой диагностики при РА являются наличие синдрома отека костного мозга, а также деструктивные изменения хряща в ранние сроки заболевания [7]. Эти изменения

лучше контрастируются после введения галидония.

Магнитно-резонансная томография является наиболее чувствительным методом для определения эрозивных изменений с четким обозначением хрящевого и костного дефекта [35,41,44,47]. На МРТ можно выявить расплывчатые участки отека костного мозга и околоуставных костей, которые лучше контрастируются после введения галидония. С помощью МРТ можно установить степень подвывиха и локализованную массу синовиальной ткани, которая наряду с ослаблением связочного аппарата часто отвечает за появление этого подвывиха [17,41,67].

Магнитно-резонансная томография более чувствительна к выявлению синовиальных кист и бурситов по сравнению с клинко-рентгенологическим обследованием. После введения галидония на МРТ-снимках появляется контрастирование стенки кисты, которая может возникать из суставной капсулы или сухожильного влагалища [22,39,48].

На МРТ можно обнаружить расширение суставной щели, а при хроническом течении заболевания и положительном ревматоидном факторе (РФ) — сужение суставной щели и костный анкилоз. Этот метод лучевой диагностики довольно эффективен при распознавании энтезита, бурсита с признаками воспаления синовиальной оболочки вокруг сухожильных влагалищ, а также субклиническом разрыве хорд [35].

По данным некоторых авторов, МРТ является более чувствительным методом определения сакроилеита по сравнению с клинической оценкой [24,25].

Контрастная МРТ является эталоном оценки височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС) при ЮРА [45,51].

В литературе имеются сообщения о том, что такой клинический симптом, как боль, может отсутствовать даже при наличии тяжелого эрозивного заболевания ВНЧС, что может привести к недооценке степени тяжести воспаления [38,56,65]. Исследования Мюллер и соавт. показали, что несмотря на то, что УЗИ является наиболее распространенным методом визуализации участия ВНЧС, уровень его чувствительности недостаточный [52]. На УЗИ можно выявить только тяжелые изменения ВНЧС, такие, как разрушение и дислокация диска, поэтому метод не рекомендуется для наблюдения за ВНЧС у пациентов с ЮИА.

Сравнение МРТ со стандартной рентгенографией показало большую чувствительность МРТ в отношении выявления эрозий костей запястий и пястно-фаланговых суставов у пациентов с РА [31].

Несмотря на то, что рентгенография суставов кистей и стоп считается «золотым стандартом» для визуализации структурных изменений при РА, ее чувствительность в оценке ранних проявлений артрита недостаточна. Выявить изменения суставов на ранней стадии РА возможно с помощью МРТ, широкое использование которой ограничено большими трудностями методики и высокой стоимостью [1].

Некоторыми авторами установлено, что в половине случаев при МРТ у пациентов с РА в суставах обнаруживается увеличение толщины синовиальной оболочки при отсутствии видимых признаков артрита [54].

Магнитно-резонансная томография может помочь установить острое воспаление пояснично-крестцового сочленения раньше рентгенографии, которая выявляет изменения только через 5–10 лет после появления клинических симптомов [25,26].

Высокую диагностическую значимость МСКТ для выявления воспалительных изменений у пациентов с сакроилеитом показали исследования А.В. Левшаковой [6]. Совпадение данных рентгенограмм и МСКТ было у 8 из 20 пациентов с достоверным сакроилеитом, а у 12 (60%) больных диагноз был установлен при помощи МСКТ впервые. Следовательно, с помощью МРТ можно выявить изменения крестцово-подвздошных суставов, которые отсутствуют на рентгенограммах.

При исследовании МРТ кистей у пациентов с ранним РА наличие синовиита суставов выявлено в 94,5% случаев, костные эрозии в этих же суставах — в 67,3% случаев, в то время как по данным рентгенографии эрозивный артрит в суставах кистей и дистальных отделах стоп обнаружен только у 20,9% пациентов [8]. При этом воспалительные изменения в суставах при МРТ обнаруживались в клинически интактных суставах в 20,8% случаев. Полученные данные позволили сделать вывод, что показатели МРТ могут явиться дополнительными и независимыми признаками воспалительной активности РА на ранней стадии болезни.

Выявление при контрастной МРТ суставного выпота, усиление контрастности синовиальной оболочки и отек костного мозга указывают

на необходимость использования системно или местно кортикостероидов [57].

По данным И.Е. Обраменко, МРТ рассматривается как эффективный метод в диагностике изменений в суставах при реактивных артритах, в то время как стандартная рентгенография малоинформативна [7].

Для оценки активности ЮРА у детей МРТ Трауд и соавт. использовали балльную оценку структурных изменений коленных суставов (стандартизованные критерии). Выявлена статистически значимая ($p < 0,02$) корреляционная связь ($r = 0,6$) между баллами, характеризующими утолщение синовиальной оболочки и степень активности ЮИА [13].

Использование радиоизотопных методов

В 70–80-х годах прошлого века появились сообщения о применении меченых технецием фосфатсодержащих препаратов для получения изображения скелета. Было обнаружено повышенное накопление этих радиофармпрепаратов в области воспалительных суставов при артрите, сакроилеите различного генеза. Проведенные исследования показали повышенное накопление различных препаратов на основе фосфата в области крестцово-подвздошных сочленений, которые предшествовали появлению рентгенологических признаков сакроилеита [9].

Появились новые технологии в ядерной медицине: однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭТГ), которая была совмещена с компьютерной томографией (ОЭТГ/КТ), позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) и с новыми радиофармпрепаратами.

Преимуществом сцинтиграфии явилась способность с высокой специфичностью и чувствительностью выявлять целый ряд поражений позвоночника (костные метастазы, дисциты, компрессионные переломы позвоночника).

Значительный интерес представляло использование радиоизотопных методов в диагностике и дифференциальной диагностике артритов. Так, при различных полиартритах выявлено повышенное накопление пирофосфата, меченого $Tc-99m$, в том числе при отсутствии клинических проявлений артрита (боль, болезненность при пальпации, припухлость), количественная оценка накопления пирофосфата, меченого $Tc-99m$, в различных суставах позволила различать РА, псориатический артрит, инфекционные артриты, остеоартроз, анкилозирующий спондилит [9,34,42,43].

Дальнейший прогресс использования сцинтиграфии с $Tc-99m$ анти-CD3 был связан

с диагностикой РА, ЮИА, остеоартрита и подагрического артрита. С этой целью были использованы меченный $Tc-99m$ человеческого поликлонального иммуноглобулина, а также антитела к фактору некроза опухоли ($ФНО-\alpha$) [9,49,59].

Использование скintiграфии эффективно для диагностики очень ранней стадии РА, изменения при котором не видны на МРТ, а также бруцеллезного артрита, диагностики воспаления височно-нижнечелюстных суставов. Скintiграфия суставов может быть использована для оценки активности сакроилита [9,16,21,28,32].

Высокая информативность скintiграфии с использованием методики меченых лейкоцитов коллоидными РФП (99 т нанокolloид) в диагностике суставного синдрома с яркой и стертой клинической картиной показана О.Ю. Килиной. У 74% пациентов с латентно протекающими артритами по данным скintiграфии имела место локальная гиперфиксация радиопрепарата с избыточной фиксацией в макрофагах. Автором также показана возможность скintiграфии в оценке степени активности воспалительного процесса в суставах при ЮРА. В двойном слепом исследовании у 36 пациентов с РА диагностическое значение имела скintiграфия кистей с $Tc-99m$ пирофосфатом. Сильные корреляционные связи были выявлены между накоплением индикатора и степенью болезненности сустава, отечностью, утренней скованностью, СОЭ, индексом DAS28. Установлена также эффективность использования результатов скintiграфических проявлений активности артрита, в том числе и клинических, в динамике лечения пациентов лефлунамидом, что открывает перспективы ее использования с коллоидными комплексами в качестве метода диагностики активности артритов [3].

Материал и методы исследования

Проведено обследование опорно-двигательного аппарата с использованием лучевых методов диагностики (рентгенография, УЗИ и МРТ) у 22 детей обоего пола (12 (54,5%) — девочек, 10 (45,5%) — мальчиков): 15 (68%) с ЮРА, 6 (27,3%) с РА и 1 (4,5%) ребенок с болезнью Легга—Кальве—Пертеса. Средний возраст составил $8\pm 1,2$ года и средняя продолжительность заболевания $1,36\pm 0,3$ года. Иссле-

дование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Результаты обследования и их обсуждение

При рентгенографии суставов были выявлены изменения структуры кости в виде остеопороза в 2 (9%) случаях и в 1 (4,5%) — консолидации головки бедренной кости. Изменение размера суставного пространства регистрировались у 7 (31,5%) детей на рентгенограмме, у 22 (100%) — по данным УЗИ и МРТ ($p=0,05$). Суставной выпот выявлен у 5 (22,7%) пациентов на рентгеновском снимке и у 22 (100%) — при помощи УЗИ и МРТ ($p=0,05$). Только при УЗИ было выявлено утолщение синовиальной оболочки у 10 (45,5%) детей, усиление кровотока — у 18 (82%). Снижение высоты хряща мы наблюдали у 1 (4,5%) ребенка на МРТ. Энтезит был диагностирован с помощью УЗИ у 1 (4,5%) пациента, а уплотнение мягких тканей обнаруживалось у 8 (36%) детей на рентгенограмме. В нашем исследовании мы не обнаружили ни одного случая эрозии и паннуса.

Выводы

Дополнением в клинической диагностике ЮРА является визуализация суставного синдрома с помощью лучевых и радиоизотопных методов исследования, которые способствуют ранней диагностике заболевания, существенно улучшают мониторинг прогрессирования процесса и оценку эффективности лечения.

Выбор радиологического метода (рентгенография, УЗИ, МРТ) зависит от многих факторов: возможностей лечебно-профилактических учреждений, наличия специалистов, чувствительности метода для диагностики поражения того или иного сустава, возможных осложнений, лечебной тактики и др.

Ранняя диагностика воспалительных изменений суставов при ЮРА с использованием лучевых методов у пациентов с доклиническими его проявлениями дает возможность раннего назначения базисной терапии с целью оценки эффективности лечения и предотвращения хронизации патологического процесса.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева ОГ, Северинова МВ, Смирнов АВ и соавт. (2016). Взаимосвязь ультразвуковых признаков воспаления и рентгенологического прогрессирования у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 3 (54): 304—311.
2. Васильев АЮ, Блинов НН, Егорова ЕА. (2012). Возможности конусно-лучевой компьютерной томографии в оценке состояния костей и суставов кисти. Радиология — практика. 6: 54—61.
3. Килина ОЮ. (2009). Радионуклидная диагностика воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Томск.
4. Коваленко ВА, Борткевич ОП, Терзов КА. (2006). Ураження дрібних суглобів у хворих на ревматоїдний артрит на ранній стадії розвитку захворювання за даними УЗД. Проблеми остеології. 9: 55—56.
5. Курзанцева ОМ, Мурашковский АЛ, Трофимов АФ и соавт. (2005). Дифференциальная диагностика деформирующего остеоартроза и ревматоидного артрита при поражении коленного сустава с использованием УЗИ. Sono Ace International. 13: 78—81.
6. Левшакова АВ. (2011). Лучевая диагностика сакроилеита. Радиология — практика. 3: 33—41.
7. Обраменко ИЕ. (2014). Методика магнитно-резонансного исследования у пациентов с реактивными артритами. Радиология — практика. 4: 50—62.
8. Погожева ЕЮ. (2009). Значение магнитно-резонансной томографии для оценки активности раннего ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 1: 24—29.
9. Прохорова ЕГ, Жилев ЕВ. (2008). Количественная сцинтиграфия суставов как метод оценки выраженности воспаления. Медицинский вестник МВД. 37(6): 39—44.
10. Рекалов ДГ, Борткевич ОП. (2011). Ранні інструментальні маркери ревматоїдного артриту як предиктори прогресування хвороби. Український медичний часопис. 4(84): 104—107.
11. Сенаторова АС, Гончарь МА, Пугачева ЕА. (2016). Информативность рентгенологического и ультразвукового методов исследования в диагностике реактивных артритов у детей. Здоровье ребенка. 3(71): 45—48.
12. Смирнов АВ. (2009). Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита. Москва: ИМА-Пресс.
13. Траудт АК, Завадовская ВД, Кайлина АН. (2015). Оценка активности ювенильного идиопатического артрита по данным магнитно-резонансной томографии коленных суставов. Радиология — практика. 5(53): 61—72.
14. Шуба НМ, Борткевич ОП, Мазуренко ОВ. (2003). Оптимізація моніторингу перебігу ревматоїдного артриту на основі ультразвукового дослідження та магнітно-резонансної томографії. Український медичний часопис. 5(37): 61—64.
15. Abramowicz S, Cheon JE, Kim S, Bacic J, Lee EY. (2011). Magnetic resonance imaging of temporomandibular joints in children with arthritis. J Oral Maxillofac Surg. 69(9): 2321—2328.
16. Al-Eissa YA, Kambal AM, Alrabeeah AA et al. (1990). Osteoarticular brucellosis in children. Ann Rheum Dis. 896—900.
17. Ansell BM, Kent PA. (1977). Radiological change in juvenile chronic polyarthritis. Skeletal Radiol. 1: 129—144.
18. Argyropoulou MI, Margariti PN, Karali A et al. (2009). Temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: clinical predictors of magnetic resonance imaging signs. Eur Radiol. 19(3): 693—700.
19. Bache C. (1964). Mandibular growth and dental occlusion in juvenile rheumatoid arthritis. Acta Rheumatol Scand. 10: 142—153.
20. Backhaus M, Kamradt T, Golybig S et al. (1999). Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Arthritis Rheum. 42(6): 1232—45.
21. Berghs H, Remans J, Driessens L et al. (1978). Diagnostic value of sacroiliac joint scintigraphy with 99m Tc technetium pyrophosphate in sacroiliitis. Ann Rheum Dis. 37: 190—194.
22. Bloom BJ, Tucker LB, Miller LC. (1995). Bicipital synovial cysts in juvenile rheumatoid arthritis: clinical description and sonographic correlation. J Rheumatol. 22: 1953—1955.
23. Boini S, Guillemin F. (2001). Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. Ann Rheum Dis. 60: 817—827.
24. Bollow M, Biedermann T, Kannenberg J et al. (1998). Use of dynamic magnetic resonance imaging to detect sacroiliitis in HLA-B 27 positive and negative children with juvenile arthritides. J Rheumatol. 25: 556—564.
25. Bollow M, Braun J, Biedermann T et al. (1998). Use of contrast-enhanced MR imaging to detect sacroiliitis in children. Skeletal Radiol. 27: 606—616.
26. Bollow M, Braun J, Hamm B et al. (1995). Early sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. Radiology. 194 (2): 529—536.
27. Cellerini M, Salti S, Trapani S et al. (1999). Correlation between clinical and ultrasound assessment of the knee in children with mono-articular or pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatr Radiol. 29: 117—123.
28. Chamlers IM, Chamlers IM, Lentle BC, Percy JS et al. (1979). Sacroiliitis detected by bone scintiscanning: a clinical, radiological, and scintigraphic follow-up study. Ann Rheum Dis. 38: 112—117.
29. Damassio MB, Malattia C, Martini A, Toma P. (2010). Synovial and inflammatory disease in childhood: role of new imaging modalities in the assessment of patients with juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Radiol. 40(6): 985—998.
30. Doria AS, CC de Castro, Kiss MH et al. (2003). Inter- and intrareader variability in the interpretation of two radiographic classification systems for juvenile rheumatoid arthritis. Pediatr Radiol. 33(10): 673—681.
31. Duer-Jensen A, Vestergaard A, Dohn UM et al. (2008). Detection of rheumatoid arthritis bone erosions by 2 different dedicated extremity MRI units and conventional radiography. Ann Rheum Dis. 67(7): 998—1003.
32. Dunn NA, Manida BH, Merrick MV et al. (1984). Quantitative sacroiliac scintiscanning as a sensitive and objective method for assessing efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with sacroiliitis. Ann Rheum Dis. 43: 157—159.
33. Espada G, Babini JC, Maldonado-Cocco JA, Garcia-Morteo O. (1988). Radiologic review: the cervical spine in juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 17(3): 185—195.
34. Geasimou G, Muralidis E, Papanastasiou E. (2011). Radionuclide imaging with human polyclonal immunoglobulin 99mTc-HIG) and bone scan in patients with rheumatoid arthritis and serum-negative polyarthritis. Hippokratia. 15(1): 37—42.
35. Glyls-Morin VM. (1998). MR imaging of pediatric musculoskeletal inflammatory and infectious disorders. Magn Reson Imaging Clin. 6: 537—559.
36. Hemke R, Lavini C, Nusman CM et al. (2014). Pixel-by-pixel analysis of DCE-MRI curve shape patterns in knees of active and inactive juvenile idiopathic arthritis patients. Eur Radiol. 686—1693.
37. Hensinger R, DeVito PD, Ragsdale CG. (1986). Changes in the cervical spine in juvenile rheumatoid arthritis. J Bone Joint Surg Am. 68(2): 189—198.
38. Hu YS, Schneiderman ED, Harper RP. (1996). The temporomandibular joint in juvenile rheumatoid arthritis. II. Relationship between computed tomographic and clinical findings. Pediatr Dent. 18(4): 312—319.
39. Iversen JK, Nelleman H, Buss A et al. (1996). Synovial cysts of the hips in seronegative arthritis. Skeletal Radiol. 25: 396—399.
40. Johnson K. (2006). Imaging of juvenile idiopathic arthritis. Pediatric radiology. 8: 743—758.
41. Jonson K. (2002). Childhood arthritis: classification and radiology. Clin Radiol. 57: 47—58.

42. Kim JY, Cho S-K, Han M et al. (2010). The role of bone scintigraphy in the diagnosis of rheumatoid arthritis to the 2010 ACR/EULAR classification criteria. *J Korean Med Sci.* 29: 204–209.
43. Kim J-Y, Kim Y-K, Kim S-G et al. (2012). Effectiveness of bone scan in the diagnosis of osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Dentomaxillofacial Radiology.* 41: 224–229.
44. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE et al. (2000). Magnetic resonance imaging, radiography and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 59: 521–528.
45. Kuseler A, Pedersen TK, Herlin T, Gelineck J. (1998). Contrast enhanced magnetic resonance imaging as a method to diagnose early inflammatory changes in the temporomandibular joint in children with juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol.* 25(7): 1406–1412.
46. Laiho K, Hannula S, Savolainen A, Kautiainen H, Kauppi M. (2001). Cervical spine in patients with juvenile chronic arthritis and amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol.* 19(3): 345–348.
47. Lamer S, Sebag GH. (2000). MRI and ultrasound in children with juvenile chronic arthritis. *Eur J Radiol.* 33: 85–93.
48. Lang IM, Hughes D, Williamson JB et al. (1997). MRI of popliteal cysts in childhood. *Pediatr Radiol.* 22(1): 130–132.
49. Lopes F, de Azevedo M, Marchiori E et al. (2010). Use of 99mTc-anti-CD3 scintigraphy in the differential diagnosis of rheumatic diseases. *Rheumatology.* 49: 933–939.
50. Martini G, Bacciliero U, Tregnaghi A, Montesco MC, Zulian F. (2001). Isolated temporomandibular synovitis as unique presentation of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 28(7): 1689–1692.
51. Mayne JG, Hatch GS. (1969). Arthritis of the temporomandibular joint. *J Am Dent Assoc.* 79(1): 125–130.
52. Muller L, Kellenberger C, Cannizzaro E et al. (2009). Early diagnosis of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study comparing clinical examination and ultrasound to magnetic resonance imaging. *Rheumatology (Oxford).* 48(6): 680–685.
53. Olsen N, Halberg P, Halskov O et al. (1988). Scintimetric assessment of synovitis activity during treatment with disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 47: 995–1000.
54. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Lorenzen I. (1996). Quantitative assessment of the synovial membrane in the rheumatoid wrist: an easily obtained MRI score reflects the synovial volume. *Br J Rheumatol.* 3: 965–971.
55. Pagnini I, Savelli S, Matussi-Cerinic M et al. (2010). Early predictors of juvenile sacroiliitis in enthesitis-related arthritis. *J. Reumatol.* 37 (11): 2395–2401.
56. Pedersen TK, Kuseler A, Gelineck J, Herlin T. (2008). A prospective study of magnetic resonance and radiographic imaging in relation to symptoms and clinical findings of the temporomandibular joint in children with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 35(8): 1668–1675.
57. Ravelli A, Martini A. (2007). Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 369 (9563): 676–778.
58. Rebollo-Polo M, Koujok K, Weisser C, Jurecnak R, Broun A. (2011). Ultrasound findings in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission. *J Roth — Arthritis Care Res (Hoboken).* 63(7): 1013–1019.
59. Roimicher L, Lopes FPPL, de Souza SAL et al. (2011). 99m Tc-anti-TNF- α scintigraphy in RA: a comparison pilot study with MRI. *Rheumatology.* 50: 2044–2050.
60. Ronchezel MV, Hilario MO, Goldenberg J et al. (1995). Temporomandibular joint and mandibular growth alterations in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 22(10): 1956–1961.
61. Rossi F, Fiorella D, Galipo O et al. (2006). Use of the Sharp and Larsen Scoring Methods in the Assessment of Radiographic Progression in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis and Rheumatology.* 5(55): 717–723.
62. Scott C, Meiorin S, Filocamo G et al. (2010). A reappraisal of intra-articular corticosteroid therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 28(5): 774–781.
63. Sheybani EF, Khanna G, White AJ, Demertzis JL. (2013). Imaging of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Multimodality Approach. *RadioGraphics.* 33: 1253–1273.
64. Spasovski D. (2015). Comparison Aspect of Scoring Indexes between Osteoarticular Scores, Sharps Radiographic Indexes in Patients with Rheumatoid Arthritis Patients. *International J of Inflammation, Cancer and Integrative Therapy.*
65. Svensson B, Adell R, Kopp S. (2000). Temporomandibular disorders in juvenile chronic arthritis patients: a clinical study. *Swed Dent J.* 24(3): 83–92.
66. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M et al. (2005). Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 32(12): 2485–2487.
67. Wilkinson RH, Weissman BN. (1988). Arthritis in children. *Radiol Clin North Am.* 26: 1247–1265.
68. Yasser M, Ilham H, Hisham M et al. (2001). Ultrasound versus MRI in the evaluation of juvenile idiopathic arthritis of the knee. *3(68): 222–230.*

Сведения об авторах:

Бережной Вячеслав Владимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шуплика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-16-70.

Бондарец Юлия Ивановна — аспирант каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шуплика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Статья поступила в редакцию 24.10.2017 г.

УДК 616.235-002-036.11-07-08:006.032

М.О. Гончарь¹, Г.Р. Муратов^{2,1}, О.Л. Логвинова^{1,2}, Н.В. Башкірова²

Світові стандарти діагностики та лікування гострих бронхіолітів у дітей

¹Харківський національний медичний університет, Україна
²КЗОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.2(90):81-87; doi 10.15574/SP.2018.90.81

В огляді наведені сучасні принципи діагностики, менеджменту та профілактики гострих бронхіолітів у дітей від 1 до 23 місяців життя, рекомендовані American Academy of Pediatrics (AAP) та National Institutes for Health and Care Excellence (NICE). Метою даної роботи було визначити парадигму діагностики та лікування гострих бронхіолітів у дітей для створення амбулаторної і стаціонарної допомоги дітям України за світовими стандартами, заснованими на доказовій базі. Автори висвітлюють основні критерії діагностики гострого бронхіоліту в Україні й інших країнах світу, пропонують уніфікацію критеріїв для ефективної реєстрації захворювання, можливості використання світових методів діагностики та лікування хворих. У роботі наведено класифікацію важкості та особливості менеджменту залежно від важкості гострого бронхіоліту у дитини, диференційну діагностику гострого бронхіоліту, що актуально для лікарів загальної практики, педіатрів та дитячих пульмонологів. Терапія дітей із гострим бронхіолітом представлена в ракурсі амбулаторного та стаціонарного лікування і має покрокові рекомендації щодо особливостей роботи з батьками дитини, годування малюка та логістики хворого. У роботі обґрунтована, з визначенням рівня доказовості, неефективність більшості ліків, застосовуваних у рутинній практиці менеджменту гострого бронхіоліту. Наведений сучасний світовий моніторинг хворих. Дані рекомендації не належать до менеджменту дітей із синдромом рецидивного свистячого дихання (wheezing), бронхолегеневою дисплазією, нейроми'язовими захворюваннями, муковісцидозом та гемодинамічно значущими природженими вадами серця, а також імунodefіцитом, включаючи хворих, інфікованих вірусом імунodefіциту людини.

Ключові слова: діти, гострий бронхіоліт, діагностика, лікування.

Global standards for the diagnosis and treatment of acute bronchiolitis in children

M.O. Gonchar¹, G.R. Muratov^{2,1}, O.L. Logvinova^{1,2}, N.V. Bashkirova²

¹Kharkiv Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Communal Health Protection Institution «Kharkiv Oblast Children's Clinical Hospital», Kharkiv, Ukraine

The review provides modern guidelines for the diagnosis, management and prevention of an acute bronchiolitis in children aged from 1 to 23 months recommended by the American Academy of Pediatrics (AAP) and National Institutes for Health and Care Excellence (NICE). The work objective is to determine the paradigm of diagnosis and treatment of the acute bronchiolitis in children for the development of outpatient and inpatient care of children of Ukraine according to the global standards grounded on evidence-based criteria. The authors highlight the key criteria for the diagnosis of bronchiolitis in Ukraine and other countries of the world, suggest the unification of criteria for effective registration of the disease, the potential for use of the global methods of diagnosis and treatment of patients. Classification of severity and management peculiarities depending upon the severity of acute bronchiolitis in a child, the differential diagnosis of acute bronchiolitis, which is the topical issue for general practitioners, paediatricians and paediatric pulmonologists are presented in the paper. The therapy of children with the acute bronchiolitis is shown in terms of the out- and inpatient treatment and includes a step-by-step guidance on the peculiarities of awareness-raising activities with the child's parents, patient's feeding and logistics. The ineffectiveness of most drugs used in the routine management of acute bronchiolitis is substantiated in the paper according to the level of evidence. The current global monitoring of patients is presented. These recommendations should not be applied to the management of children with recurrent wheezing syndrome, bronchopulmonary dysplasia, neuromuscular diseases, cystic fibrosis and haemodynamically significant congenital heart defects, and immunodeficiency, including those with human immunodeficiency virus.

Key words: children, acute bronchiolitis, diagnosis, treatment.

Мировые стандарты диагностики и лечения острых бронхитов у детей

М.А. Гончарь¹, Г.Р. Муратов^{2,1}, О.Л. Логвинова^{1,2}, Н.В. Башкирова²

¹Харковский национальный медицинский университет, Украина

²КЗОЗ «Харьковская областная детская клиническая больница», Украина

В обзоре представлены современные принципы диагностики, менеджмента и профилактики острых бронхитов у детей от 1 до 23 месяцев жизни, рекомендованные American Academy of Pediatrics (AAP) и National Institutes for Health and Care Excellence (NICE). Целью данной работы было определить парадигму диагностики и лечения острых бронхитов у детей для создания амбулаторной и стационарной помощи детям Украины по мировым стандартам, основанными на доказательной базе. Авторы освещают основные критерии диагностики острого бронхита в Украине и других странах мира, предлагают унификацию критериев для эффективной регистрации заболевания, возможности использования мировых методов диагностики и лечения больных. В работе представлена классификация тяжести и особенности менеджмента в зависимости от тяжести острого бронхита у ребенка, дифференциальная диагностика острого бронхита, что актуально для врачей общей практики, педиатров и детских пульмонологов. Терапия представлена в ракурсе амбулаторного и стационарного лечения и имеет пошаговые рекомендации по особенностям работы с родителями ребенка, кормлению малыша и логистики больного. В работе обоснована, с определением уровня доказательности, неэффективность большинства лекарств, принятых в рутинной практике менеджмента острого бронхита. Представлен современный мировой мониторинг больных. Данные рекомендации не относятся к менеджменту детей с синдромом рецидивирующего свистящего дыхания (wheezing), бронхолегочной дисплазией, нейромышечными заболеваниями, муковисцидозом и гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, а также иммунодефицитом, включая больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека.

Ключевые слова: дети, острый бронхит, диагностика, лечение.

Гострий бронхіоліт — це гостре запалення дрібних дихальних шляхів, зазвичай викликане вірусними інфекціями, у немовлят віком від 1 до 23 місяців (85% захворілих молодші за 12 місяців), яке проявляється гіперсекрецією, набряком та некрозом епітеліальних клітин [18]. За критеріями Європейського респіраторного товариства, вікові критерії менші <12 місяців [6]. За стандартами в Україні (наказ МОЗ України від 13.01.2005 р. №18 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія»), більшості малюків у віці <12 місяців за наявності тахіпноє, дрібноміхурцевих хрипів, участі допоміжних м'язів в акті дихання та роздування крил носа діагностується гострий обструктивний бронхіт, а не гострий бронхіоліт, визначений критеріями Європейського респіраторного товариства та American Academy of Pediatrics (AAP) [2,6,18]. Тому госпіталізованих дітей з гострим бронхіолітом у рази менше, ніж в інших країнах світу. Вирішити це питання можливо шляхом перегляду критеріїв діагностики гострого бронхіоліту, що сприяє уніфікації діагностики та лікування даного захворювання в Україні.

Захворювання зазвичай починається з риніту і доволі швидко прогресує до ураження нижніх дихальних шляхів, з тахіпноє, дрібноміхурцевими хрипами, участю допоміжних м'язів в акті дихання та роздуванням крил носа.

Епідеміологія. Гострий бронхіоліт є частою причиною госпіталізації дітей на першому році життя.

Етнічні особливості. З даним діагнозом у Сполучених Штатах Америки щорічно госпіталізується приблизно 100 тис. дітей. Частота госпіталізованих дітей з бронхіолітом у Новій Зеландії у період 2009–2013 рр. складала 6000 на рік. Більш важкий перебіг гострого бронхіоліту мають діти Азіатсько-Тихоокеанського регіону. Мешканці Європи хворіють рідше [2–4,6,9,12–14,17,18].

Соціальні особливості. Діти із країн, що розвиваються, у 4 рази частіше вимагають стаціонарного лікування, ніж пацієнти розвинених країн [13].

Фактори фізичного розвитку. Найчастіше стаціонарного лікування потребують діти, що народились від вагітності <30 тижнів (18,7 на 1000 дітей) та малюки віком 30–60 днів (25,9 на 1000 дітей) [13].

Економічні фактори. Розрахункова вартість лікування гострого бронхіоліту становить 17,3 тис. доларів на одного пацієнта.

Етіологія. Гострий бронхіоліт викликають віруси. Найбільш поширеним етіологічним фактором бронхіоліту є респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) — 75%, з високою захворюваністю в період із жовтня по березень. Можливі регіональні варіації. Первинне зараження RSV реалізується протягом перших двох років життя, з них понад 40% у нижніх дихальних шляхах. Постійний або довготривалий імунітет до RSV відсутній. Риновірус (39%), метапневмовірус (3%), аденовірус, віруси грипу (10%), парагрипу (1%) і коронавірус (2%) можуть також бути збудниками гострого бронхіоліту. Часто зустрічаються комбінації вірусної контамінації, що ускладнює перебіг та лікування захворювання [15].

Клінічні прояви. Хворіють діти перших двох років життя. Захворювання часто починається з клініки вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів (ринорея, кашель), згодом з'являється задишка та свистяче дихання (wheezing). Звичайно через три доби від початку ринореї або кашлю з'являються тахіпноє, свистяче дихання, хрипи та задишка з роздуванням крил носа, міжреберною ретракцією та втягуванням нижніх відділів грудної клітки під час дихання. Температура тіла часто субфебрильна. Перебіг бронхіоліту дуже динамічний, може швидко з'являтися апное (особливо у передчасно народжених дітей) та прогресувати до респіраторного дистрес-синдрому, що супроводжується порушенням психічного стану, дегідратацією та енергетичною недостатністю. Може розвиватися синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону на тлі респіраторного дистрес-синдрому, який характеризується гіпонатріємією, гіпоосмолярністю плазми крові та виведенням гіперосмолярної сечі (≥ 300 мОсм/кг).

При огляді дитини педіатру важливо оцінити важкість захворювання за ступенем втягування нижніх відділів грудної клітки і сатурації кисню (табл. 1).

Факторами ризику важкого перебігу бронхіоліту вважаються [15]:

- недоношеність (<37 тижня гестації);
- вік дитини <10 тижнів;
- коморбідні стани (серцева недостатність, хронічне захворювання легень, імунодефіцит, трисомія за 21 хромосомою, нейром'язові розлади);
- пасивне куріння;
- раннє штучне вигодовування (раніше 2 місяців життя);
- незадовільні соціальні та економічні умови проживання.

Діагностика. Бронхіоліт встановлюється за респіраторної вірусної інфекції у дітей <24 місяців, яка проявляється ураженням верхніх та обструкцією нижніх дихальних шляхів. За критеріями Європейського респіраторного товариства діагноз правомірний тільки у дітей віком <12 місяців, що обумовлено переважною більшістю гострого бронхіоліту у цій віковій групі (до 90%).

Додаткові методи дослідження: пульсоксиметрія, вірусологічні дослідження, рентгенологічне дослідження, клінічний аналіз, аналіз газового та кислотного складу крові.

Усім госпіталізованим пацієнтам та іноді амбулаторно рекомендовано проводити *пульсоксиметрію (слабка рекомендація, рівень доказовості C)*. Тривала $SpO_2 < 92\%$ вважається показанням до респіраторної підтримки. SpO_2 вимірюється протягом чотирьох годин за відсутності апное, брадикардії, ознак респіраторного дистрес-синдрому та потреби у $\geq 50\%$ кисні. Пульсоксиметрія є зручним методом для оцінки процентного вмісту кисню в гемоглобіні, проте в діапазоні 76–90% неточна. Окрім того транзиторна десатурація — це нормальне явище у здорових дітей, і у віці від 2 тижнів до 6 місяців у 60% цих дітей є періодичне зниження SpO_2 до 83–90%.

Вірусологічні дослідження. Враховуючи високу частоту RSV бронхіолітів (75%), експрес-діагностику респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції бажано проводити усім пацієнтам з гострим бронхіолітом (*помірна рекомендація, рівень доказовості C*). Якщо у передчасно народженої дитини проводилась профілактика палівізумабом і виявлена інфекція RSV, щомісячну профілактику респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції припиняють. Полімеразна ланцюгова реакція часто проводиться для ідентифікації RSV. Рутинні вірусологічні дослідження інших збудників не обов'язкові, що пов'язано з більш легким та менш тривалим перебігом. Слід обережно інтерпретувати результати вірусологічних досліджень у зв'язку з можливістю довготривалої персистенції вірусів після попередньої респіраторної інфекції.

Рутинне *рентгенологічне дослідження* органів грудної клітки для діагностики не рекомендоване. Проведення рентгенографії бажане у дітей з важким перебігом гострого бронхіоліту для діагностики таких коморбідних станів та ускладнень, як пневмонія, ателектаз, пневмоторакс, та уточнення діагнозу «Респіраторний дистрес-синдром».

Дослідження *клінічного аналізу та аналізу газового і кислотного складу крові* рекомендоване у дітей з важким перебігом бронхіоліту. Контроль електролітів проводиться перед початком внутрішньовенної інфузії рідини, а потім принаймні щодня, відповідно до результатів та клінічної ситуації. Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону є ускладненням гострого бронхіоліту та проявляється гіпонатріємією, гіпоосмолярністю плазми крові та виведенням гіперосмолярної сечі (≥ 300 мОсм/кг).

Диференціальний діагноз. Гострий бронхіоліт звичайно диференціюють з пневмонією, аспірацією стороннього тіла, синдромом рецидивного свистячого дихання, серцевою недостатністю та дебютом бронхіальної астми (табл. 2). Рідше проводиться диференціальна діагностика з муковісцидозом, імунною недостатністю тощо.

Лікування (AAP-2014; NICE-2016; PREDICT-2017)

1. Визначення місця лікування хворого. Рішення, де дитина буде лікуватися, залежить від наступних факторів [7,8]:

- важкість захворювання за клінічним обстеженням;
- необхідність проведення клінічного обстеження для визначення тактики лікування хворого;
- наявність факторів ризику важкого перебігу захворювання;
- можливість забезпечити належний догляд за немовлям;
- можливість швидко доїхати до лікарні;
- умови проживання дитини (наприклад, чи живе дитина в холодному або переповненому будинку, чи є курці в домі, чи має сім'я телефон).

2. Амбулаторне лікування [11,16]

Лікування в амбулаторних умовах:

1. Досягнення комплаєнсу з батьками в моніторингу стану дитини.

2. Заохочення припинення куріння в сім'ї для одужання дитини.

3. Більш часте годування дитини дрібними порціями.

4. 0,9% NaCl інтраназально та «неглибока» аспірація слизу з носа (при заважанні годуванню).

5. За показаннями використання ібупрофену, парацетамолу.

6. Оксигенотерапія вдома. Киснева терапія може бути надана через носові канюлі, якщо немає густого секрету, що його обтурує, зі

швидкістю потоку 2,5 л/хв. Американська академія педіатрії та Європейське респіраторне товариство допускають домашню кисневу терапію через кисневі концентратори у дітей >2 місяців, за адекватної нутритивної підтримки і гідратації, відсутності ціанозу, очікуваного задовільного комплаєнсу лікування.

На жаль, *ліки або втручання*, які можуть *запобігти розвитку бронхіоліту у малюків, що захворіли на гостре респіраторне захворювання, відсутні*. Тому прийом монтелукасту, інгаляцій фізіологічного розчину, бронходилататорів або адреналіну, використання кортикостероїдів перорально або інгаляційно неефективні при перших проявах захворювання. Малюки з гострим бронхіолітом (100% вірусної етіології) мають менше 1% шансів бактеріальної ко-інфекції. Застосування антибіотиків у новонароджених з бронхіолітом не знижує частоту ускладнень або тривалість хвороби [11,16].

На амбулаторному етапі лікарю бажано *забезпечити «мережу безпечності» пацієнта*, що полягає в обговоренні з батьками/опікунами дитини наступних питань: догляд за дитиною та ознаки погіршення хвороби, подальші дії та додаткові контакти. Батьків навчають верифікації апное, моніторингу частоти дихання та ознак збільшення дихальних зусиль, кількості споживання їжі, а також визначенню тривалості і частоти роздратованості або загальмованості дитини. Результати батьківського моніторингу повідомляються лікарю щонайменше 1 раз на добу та при критичних змінах стану дитини (наприклад, появи тахіпное (див. примітки до табл.1), збільшенні дихальних зусиль, зменшенні кількості споживання їжі <75%, появі епізодів апное). Деякі батьки/опікуни можуть висловлювати занепокоєння тим, що їх «відправляють додому» з хворою дитиною без достатнього клінічного втручання чи обстеження. Підхід до таких сімей, окрім визначення важкості захворювання, включає оцінку можливості забезпечити належний догляд за немовлям, швидко доїхати до лікарні, умови проживання дитини. Якщо лікар впевнений у відсутності показань до госпіталізації, тактика лікаря включає пояснення того, що у дитини відсутні фактори ризику важкого перебігу захворювання, тому лабораторні аналізи або рентгенографія грудної клітки не рекомендована, антибіотики не є належним лікуванням вірусу. Важливо інформувати опікунів про те, що симптоми зазвичай тривають від одного до двох тижнів, а дитина може

мати кашель, який триває до трьох тижнів [11,16].

Більш часте годування дрібними порціями допомагає немовлятам з легкою формою захворювання підтримувати достатню гідратацію та прийом їжі.

Заохочення припинення куріння в сім'ї для одужання дитини.

За необхідності можна застосовувати парацетамол або ібупрофен для немовлят з гарячкою та дискомфортом.

Віруси, які викликають бронхіоліт, високо вірулентні, тому часте миття рук з милом до і після маніпуляцій з дитиною або контакту з предметами, такими як іграшки, є найважливішим кроком щодо припинення розповсюдження хвороби.

Батьки/опікуни повинні негайно звернутися по допомогу, якщо у немовляти: протягом 12 годин немає вологих пелюшок або дитина споживає 50% денної норми їжі, з'явилися епізоди нерегулярного дихання або апное, виник ціаноз губ або язика.

Стаціонарне лікування [11,16]

Лікування в стаціонарних умовах:

1. Притримування логістики госпіталізації.
2. Досягнення комплаєнсу з батьками щодо моніторингу стану дитини.
3. Пероральне вигодовування. 0,9% NaCl інтраназально та «неглибока» аспірація слизу з носа (при заважанні годуванню). За неефективності — годування через зонд. При вкрай важкому стані — перентеральна регідратація.
4. Оксигенотерапія.
5. Небулайзерна терапія гіпертонічним розчином (3% NaCl).
6. Гігієнічні заходи.

Госпіталізація. Діти з однаковим інфекційним агентом можуть бути госпіталізовані в одну палату. Дітям <12 місяців, з патологією серцево-судинної системи, хронічними захворюваннями органів дихання та які знаходяться в стані імуносупресії рекомендована госпіталізація в палати на одне місце.

Адекватна нутритивна підтримка та гідратація. Розрахунок об'єму проводиться, виходячи зі ступеня тахіпное, виснаження та характеру і кількості виділень з носа. При зниженні об'єму циркулюючої рідини <2/3 виникає потенційний ризик синдрому невідповідної антидіуретичної гормональної секреції та утримання рідини.

Пероральне харчування може бути продовжено, якщо дитина може приймати >50% зви-

Таблиця 1

Класифікація важкості та особливості менеджменту залежно від важкості гострого бронхіоліту у дитини, PREDICT-2017

Показник	Ступінь важкості		
	Легкий	Середній	Важкий
Поведінка	Норма	Роздратованість постійна чи тимчасова	Підвищена роздратованість або загальмованість. Слабкість
Частота дихання	Норма ² або помірне тахіпноє ³	Тахіпноє ³	Тахіпноє ³ або брадіпноє
Ознаки збільшення дихальних зусиль	Відсутні або помірні	Ретракція грудної клітки, втягіння трахеї, роздування крил носа	Значна ретракція грудної клітки, втягіння трахеї, роздування крил носа
Сатурація кисню при диханні кімнатним повітрям	> 95% ⁵	90-95%	<90%
Епізоди апное	Відсутні	Дуже рідко	Часті, довготривалі апное
Дегідратація та енергетична недостатність	Відсутні	Помірна (наприклад, <75% нормального споживання їжі)	Відмова від їжі, дегідратація (<50% нормального споживання рідини та їжі, відсутність вологих пелюшок протягом 12 годин)
Логістика щодо хворого	Доцільне амбулаторне лікування. Проте стан може погіршуватися	Пріоритетна госпіталізація, можливе лікування вдома. Якщо немовля знаходиться в сільській місцевості або існує імовірність затримки доїзду до лікарні, рекомендовано обговорити варіанти лікування з дільничним педіатром або лікарем швидкої допомоги	Госпіталізація дитини машиною швидкої допомоги

Примітки: 1. Класифікація важкості та особливості менеджменту гострого бронхіоліту адаптовані за результатами Педіатричного міжнародного дослідження в відділеннях невідкладної терапії (Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT)), закінченого в 2017 році; 2. Нормальна частота дихання: 0–6 міс. – 30–50 дих. рух. / хв.; 6–18 міс. – 25–40 дих. рух. / хв.; 18–24 міс. – 20–35 дих. рух./у хв; 3. Тахіпноє: 0–6 місяців – >60 дих. рух. / хв.; 6–18 міс. – >50 дих. рух. / хв.; 18–24 міс. > 45 дих. рух. / хв. 4. Ознаки дегідратації: сухість шкіри та слизових, симптом «білої плями», втягування тім'ячка та зміна еластичності шкіри; 5. Критерії рекомендовані Європейським респіраторним товариством. За рекомендаціями Американської академії педіатрії легкий ступінь важкості визначається за SpO₂ <92%.

чайного об'єму їжі без істотного збільшення роботи дихання та розподіленого на менші проміжки часу зі зменшеним разовим об'ємом до 50%. Якщо добовий об'єм пероральним харчуванням досягти неможливо, дитину годують через назогастральний зонд. Якщо у дитини розвивається дихальна недостатність і вона не може переносити пероральне годування, потрібно починати введення рідини внутрішньовенно. Препаратами вибору для нутритивної підтримки дітей з гострим бронхіолітом є 2,5% розчин глюкози та 0,45% фізіологічного розчину та дотація калію, яка залежить від рівня калію у крові і розраховується за формулою.

Оксигенотерапія. Киснева терапія повинна бути розпочата при SpO₂ <92% та/або якщо у дитини є важка дихальна недостатність (див. ознаки важкого бронхіоліту у табл. 1.). Якщо SpO₂ >92%, дитина добре їсть та не виявляє занепокоєння, киснева терапія не потрібна. Киснева терапія може бути проведена через носові канюлі, якщо немає густого секрету, що його обтурує, зі швидкістю потоку 2,5 л/хв. *В умовах стаціонару* проводиться оксигенація

через носові канюлі. За відсутності ефекту – за наявності ознак дихального виснаження, рецидивів апное, потреби в кисню $\geq 50\%$ – дитина переводиться на дихальну підтримку з безперервним позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP). За відсутності ефекту від цих заходів рекомендований початок неінвазивної вентиляції. Слід уникати інвазивної вентиляції.

Гіпертонічний розчин (3% NaCl) рекомендований у якості небулайзерної терапії у госпіталізованих дітей, що за концепцією регідратації поверхневої рідини в дихальних шляхах підвищує мукоциліарний кліренс (*слабка рекомендація, рівень доказовості B*). Інгаляції 3% NaCl дозволяють зменшити клінічні прояви легкого та середньоважкого бронхіоліту через 24 години використання. Тривалість лікування становить три доби. Однак у дітей у важкому стані, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії, використання 3% NaCl не знижує частоту ускладнень та тривалість госпіталізації, тому неефективне (*помірна рекомендація, рівень доказовості B*). При використанні гіпер-

Диференційна діагностика гострого бронхіоліту

Показник	Бронхіоліт	Стороннє тіло	Пневмонія	Бронхіальна астма	Синдром рецидивного свистячого дихання ²	Серцева недостатність
Вік дитини	<2 років	Частіше дошкільний	0–18 років	Частіше старші за 2 роки	<3 років	0–18 років
Анамнез та клінічні симптоми	Перші симптоми — ринорея, кашель, через 3 доби — задишка та свистяче диханням (wheezing)	Аспірація дрібними іграшками, горішками, насінням тощо	Частіше температура тіла >38,0 та локальні хрипи, крепітації, wheezing рідше	Сімейний або індивідуальний анамнез atopії, wheezing, що повторюється та має зворотний розвиток при використанні бронходилататорів	>3 епізодів wheezing на рік, частіше обумовлених вірусною інфекцією, за відсутності симптомів у період ремісії	Серцевий шум, ознаки набряку легень
Додаткові методи дослідження для уточнення діагнозу	Вірусологічні дослідження	Рентгенографія, бронхоскопія	Рентгенографія	Пневмотахометрія, спірографія	Диференційна діагностика в структурі синдрому	ДпЕХОКГ, ЕКГ

Примітки: 1. Наявність або відсутність свистячого дихання (wheezing) недостатні для диференційної діагностики бронхіоліту і пневмонії. 2. Раніше використовували діагноз «Рецидивний бронхіоліт» у країнах Євросоюзу та США, у пострадянських країнах — «Рецидивний обструктивний бронхіт».

тонічного розчину можливе виникнення побічних явищ у вигляді свистячого дихання або гіперсекреції.

Незважаючи на те, що проведена велика кількість досліджень щодо менеджменту гострого бронхіоліту, немає даних, які демонструють достатню ефективність бронходилататорів, кортикостероїдів та антибіотиків.

Бронходилататори. Для лікування гострого бронхіоліту лібератори α - або β -адренергічних рецепторів (наприклад, сальбутамол, адреналін) рутинно не використовуються (*сильна рекомендація, рівень доказовості B*). Якщо дитина >6 місяців, існує сімейний анамнез астми або діагностовано синдром рецидивного свистячого дихання (wheezing), можна одноразово провести пробу із сальбутамолом (2,5 мг через небулайзер) зі спостереженням за відповіддю. Якщо немає відповіді, подальше введення сальбутамолу не показано. Немає даних щодо рутинного небулайзерного використання фізіологічного розчину, адреналіну, кофеїну, амінофіліну (*сильна рекомендація, рівень доказовості B*).

Кортикостероїда терапія. Хоча системні кортикостероїди показали ефективність лікування бронхіальної астми, а інгаляційні глюкокортикостероїди у дітей із синдромом рецидивного wheezing зменшували частоту епізодів свистячого дихання, при бронхіоліті використання кортикостероїдів неефективне (*сильна рекомендація, рівень доказовості B*).

Антибактеріальна терапія. Рутинне використання антибіотиків у дітей з гострим бронхіолітом не показано, якщо не діагностовано

супутню бактеріальну інфекцію та немає підозри на неї (*сильна рекомендація, рівень доказовості B*). За даними систематичних літературних оглядів, серйозна бактеріальна інфекція (*serious bacterial infections (SBIs)*) у дітей віком від 30 до 90 діб життя з фебрильною лихоманкою та бронхіолітом очікувана, проте випадки бактеріємії або менінгіту у таких дітей надзвичайно рідкісні. Бактеріальна інфекція ймовірна при температурі тіла >38°C, за наявності змін у клінічному аналізі крові (лейкоцитоз, нейтрофілїоз) та можлива при госпіталізації у відділення інтенсивної терапії. У цих випадках призначення антибактеріальної терапії доцільне. Водночас мультицентрові дослідження у дітей із фебрильною температурою демонструють тільки в 7% бактеріальну етіологію захворювання.

Противірусна терапія. Специфічна терапія RSV знаходиться на стадіях клінічного випробування і в рутинній практиці поки що не використовується (*слабка рекомендація, рівень доказовості C*).

Фізіотерапевтичне лікування у дітей із гострим бронхіолітом не показано, окрім зниження стресу у дитини під час лікування. Набряк слизової дихальних шляхів, гіперінфляція та недостатність компенсаторної вентиляції обумовлюють ризик розвитку ателектазів. У дітей з бронхіолітом нерідко діагностуються субсегментарні ателектази, тому звичайно призначають різноманітні види фізіотерапії. У багатоцентрових дослідженнях не показано ефективність вібрації, перкусії.

Гігієнічні заходи. Миття рук та використання спиртового гелю до та після кожного контакту

Таблиця 3
Періоди інфікування респіраторними вірусами [11]

Вірус	Період інфікування
Грип А та В	24 години до та 14 днів після появи симптомів
Парагрип 1,2	4 доби до та 14 днів після появи симптомів
Парагрип 3	4 доби до та 28 днів після появи симптомів
RSV, метапневмовірус	3 доби до та 21 доба після появи симптомів
Аденовірус	2 доби до та 14 днів після появи симптомів

з пацієнтом чи його середовищем. Одягання персоналом халата, рукавичок, костюмів при роботі з хворим. Обробка інструментарію та використання одноразових матеріалів.

Пацієнт продовжує бути ізольованим до виписки із стаціонару для запобігання ре-інфікування. У таблиці 3 показані періоди інфікування респіраторними вірусами, що необхідно врахувати при логістиці хворого.

Виписка із стаціонару. Дитина може бути виписана з лікарні, коли $SpO_2 > 92\%$, їсть $> 75\%$ звичайного об'єму, сім'я може забезпечити транспортування додому та догляд за дитиною. Батьки повинні бути поінформовані, що

у їхньої дитини можуть зберігатися деякі симптоми бронхіоліту (переважно кашель) протягом ще чотирьох тижнів [16].

Профілактика. Протягом першого року життя немовлятам з гемодинамічно значущою хворобою серця або хронічним захворюванням легенів недоношеності, < 32 тижня гестації при народженні, слід призначати паливізумаб у дозі 15 мг/кг/дозу щомісяця протягом п'яти місяців зимового періоду (*помірна рекомендація, рівень доказовості В*) [16].

Висновки

Огляд літературних даних підтвердив необхідність перегляду менеджменту хворих з гострим бронхіолітом в Україні за світовими стандартами. У результаті аналізу визначені рекомендації з високим рівнем доказовості, що, на нашу думку, допоможе педіатрам, сімейним лікарям та дитячим пульмонологам надавати якісну допомогу пацієнтам. Водночас ми впевнені, що індивідуальні клінічні ситуації можуть бути складними, і судження фахівця має важливе значення для оптимізації клінічного мислення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Охотнікова, О.М., Шарикадзе, О.В. (2014). Гострий бронхіоліт у дітей: нагальні питання діагностики і лікування. Сучасна педіатрія, 7 (63), 53–62.
- Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю Дитяча пульмонологія: наказ МОЗ України №18 від 13.01.2005. (2005). <http://www.moz.gov.ua>.
- Amber K. Haynes, Prill Mila, M., Iwane Marika, K., Gerber Susan, I. (2014). Respiratory syncytial virus activity — United States, July 2012 — January 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep., 63 (48), 1133–1136.
- Barnard, L.T., Zhang, J. et al. (2016). The impact of respiratory disease in New Zealand: 2016 update. Asthma and Respiratory Foundation of New Zealand. <http://www.asthmafoundation.org.nz/research/the-impact-of-respiratory-disease-in-new-zealand-2016-update>.
- Destino, L., Weisgerber, M.C., Soung, P. et al. (2012). Validity of respiratory scores in bronchiolitis. Hosp Pediatr., 2 (4), 202–209.
- Eber, E., Midulla, F. (2013). Paediatric respiratory medicine. Hermes.
- Fernandes, R.M., Bialy, L.M., Vandermeer, B. et al. (2013). Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Cochrane Database Syst. Rev., 16, 6.
- Gadomski, A.M., & Scribani, M.B. (2017) Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database Syst. Rev., 17, 6.
- Greenough, A., Cox, S., Alexander, J. et al. (2001). Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. Arch Dis Child., 85(6), 463–468.
- Hall, C.B., Weinberg, G.A., Blumkin, A.K. et al. (2013). Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. Pediatrics, 132 (2), 123–126.
- Mcnamarr, D. (2017). Bronchiolitis: when to reassure and monitor, and when to refer CHILD. <https://bpac.org.nz/2017/bronchiolitis.aspx>.
- Miller, E.K., Gebretsadik, T., Carroll, K.N. et al. (2013). Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. Pediatr Infect Dis J., 32 (9), 950–955.
- National Institutes for Health and Care Excellence (NICE). Bronchiolitis in children: diagnosis and management (2015). <http://www.nice.org.uk/guidance/ng9>
- Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT). Australasian bronchiolitis guideline (2017). <http://www.predict.org.au/download/>
- Ricart S., Marcos, M.A., Sarda, M. et al. (2013). Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity. Pediatr Pulmonol., 48 (5), 456–463.
- Shawn L. Ralston, Lieberthal Allan, S., Cody Meissner, H., & Alverson Brian, K. (2014). Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. Pediatrics. 134, 1471–1502.
- Simpson, J., Reddington, A., Craig, E. et al. (2016). The determinants of health for children and young people in New Zealand. <http://ourarchive.otago.ac.nz/handle/10523/6383>.
- Valerie, J., King, Viswanathan, Meera, Clayton Bordley, W. et al. (2014). Pharmacologic Treatment of Bronchiolitis in Infants and Children A Systematic Review. Arch Pediatr Adolesc Med, 158 (2), 127–137.

Сведения об авторах:

Гончарь Маргарита Александровна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 і неонатології Харківський НМУ. Адрес: г. Харків, ул. Муранова, 5.
 Муратов Г.Р. — доц. каф. педіатрії №1 і неонатології Харківського НМУ. Адрес: г. Харків, ул. Муранова, 5.
 Логвинова Ольга Леонидовна — д.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 і неонатології Харківського НМУ. Адрес: г. Харків, пр-т Науки, 4.
 Башкирова Н.В. — КЗОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня». Адрес: г. Харків, ул. Муранова, 5.

Статья поступила в редакцию 27.09.2017 г.

Твоє горло – твоя сила



Для комплексного лікування
болу в горлі:

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

Септолете тотал. Містить бензидаміну гідрохлориду та цетилпіридинію хлориду. Застосовується для симптоматичного лікування інфекції горла та ротової порожнини. Побічні реакції: порушення з боку шлунково-кишкового тракту, реакції підвищеної чутливості.

www.krka.ua

Септолете® TOTAL

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

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

При боли в горле важно устранить два фактора*

Возбудители респираторных инфекций циркулируют в окружающей среде круглый год. Одним из главных симптомов, который вызывает сильный дискомфорт и у детей, и у взрослых, является боль в горле.

О том, как с этим справиться, мы беседуем с Анатолием Косаковским, заведующим кафедрой детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика.

— Анатолий Лукьянович, считается, что заболеваемость ОРВИ и ОРЗ остается довольно высокой во многом потому, что организм может быть ослаблен вследствие многих причин. Насколько справедлива такая точка зрения?

— Да, вирусы, которые являются возбудителями острого вирусного риносинусита (ОВРС) или, как раньше называли это заболевание, ОРВИ, постоянно циркулируют в окружающей среде. При этом многие люди ослаблены респираторными заболеваниями, перенесенными ранее. К снижению защитных сил организма сейчас ведет и усилившаяся тенденция нерационального питания населения, а также то, что овощи и фрукты вследствие хранения утрачивают значительную часть витаминов. Все это способствует заболеванию ОВРС (ОРВИ). Поэтому такие симптомы простуды, как першение и боль в горле, беспокоят людей круглый год. В теплое время года их часто вызывает уже не вирусная инфекция, а бактериальная, активизацию которой провоцирует переохлаждение слизистой оболочки воздухом из кондиционеров, употребление мороженого и ледяных напитков.

— Какие заболевания чаще всего сопровождаются болью в горле?

— Среди заболеваний, которые сопровождаются болью в горле, в первую очередь следует назвать острый тонзиллит, или ангину. Это заболевание сопровождается сильная боль в горле, причем больнее глотать слюну, чем пищу и воду. Часто боль в горле беспокоит пациентов и при фарингите, который в большинстве случаев является проявлением ОРВИ, но может протекать и как самостоятельное

заболевание. Реже встречаются паратонзиллярный, заглоточный и парафарингеальный абсцессы, которые также сопровождаются болью. Для уточнения диагноза следует обратиться к педиатру, семейному врачу или отоларингологу.

— А какие новинки появились для лечения заболеваний, сопровождающихся болью в горле?

— Их довольно много, но внимание отоларингологов в последнее время привлек препарат местного действия, содержащий цетилпиридиния хлорид и бензидамина гидрохлорид.

Первый компонент — это антисептическое вещество группы четвертичных соединений аммония. Цетилпиридиний связывается с поверхностью микробной клетки, проникает сквозь нее, и в результате она становится проницаемой для низкомолекулярных ингредиентов, главным образом ионов калия. Иными словами, этот антисептик нарушает функции патогенных микроорганизмов настолько, что они гибнут. Он оказывает широкий спектр противомикробного действия в отношении многих распространенных респираторных патогенов, в частности против гемолитического стрептококка, патогенных стафилококков. Наиболее выраженным является его бактерицидное действие на грамположительные бактерии. Кроме того, цетилпиридиния хлорид обладает противогрибковой активностью против кандид и сахаромикетов, а также противовирусной относительно некоторых вирусов с оболочкой, в том числе возбудителей гриппа.

Второй компонент препарата — бензидамина гидрохлорид — это НПВП. Механизм его действия связан с ингибированием синтеза

* Опубликовано: «Мистер Блистер». — 2017. — №3. — С. 26–27.

простагландинов и, следовательно, с уменьшением выраженности таких признаков воспаления, как боль, гиперемия, припухлость, жар. Бензидамина гидрохлорид обладает также умеренно выраженными обезболивающими свойствами.

Комбинация двух этих веществ в составе одного препарата местного действия очень рациональна и эффективна. Дело в том, что для боли в горле всегда характерно наличие двух факторов: инфекции и воспаления слизистой оболочки. Важно устранить и то, и другое, что и делает препарат такого состава. Антисептик препятствует распространению инфекции и уничтожает ее, а НПВС снимает воспаление и облегчает боль.

— Такое средство будет эффективно при сильной боли?

— Да, его рекомендуется принимать при боли в горле любой интенсивности, которая характерна для различных ОРВИ. Механизм ее развития общий при респираторных инфекционно-воспалительных заболеваниях. Однако интенсивность боли зависит от преимущественного месторасположения участка отека и гиперемии. Если он находится в зоне небных миндалин, где расположены постоянно подвижные глотательные мышцы гортани, то боль будет довольно сильной. В случае же воспаления лимфоидной ткани на задней стенке глотки, больше выражено першение, царапанье, сухость в горле или ощущение там комка, который мешает глотать. Следует помнить, что даже слабая боль может через день усилиться,

ждать этого не надо, а сразу следует применять комбинацию антисептика цетилпиридиния хлорида и НПВС бензидамина гидрохлорида.

— В каких формах выпуска этот препарат представлен в аптеках?

— В виде спрея и леденцов. И то, и другое можно применять для лечения боли в горле у детей старше шести лет и взрослых. Эффект обычно ощущается уже через 2–3 дня, а максимальная длительность терапии должна быть не более недели. Это оптимальные и современные формы выпуска, поскольку и при мелкодисперсном распылении жидкости, и при рассасывании леденца активные вещества препарата одинаково хорошо проникают в очаг воспаления в глотке. А вот лекарственные средства в виде традиционных растворов для полоскания его, как правило, не достигают, поэтому их применение в медицине в последнее время сокращается и постепенно сводится в основном к лечению поражений ротовой полости.

Препарат относится к категории безрецептурных, входит в состав линейки, которая давно представлена в Украине европейским производителем и хорошо себя зарекомендовала. Переносится препарат обычно хорошо, не вызывая каких-либо побочных реакций. Дело в том, что из двух его активных веществ всасывается только бензидамин, поэтому фармакокинетическое взаимодействие на системном уровне не возникает. Кроме того, количество бензидамина, которое проникает в слизистую оболочку рта и глотки, настолько мало, что недостаточно для проявления системного эффекта.

УДК 616.284-002-053.2-035.276:615.357

Ю.В. Гавриленко

Ефективність застосування топічного кортикостероїдного препарату «Флікс» при лікуванні секреторного середнього отиту у дітей

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.2(90):91-96; doi 10.15574/SP.2018.90.91

Мета: підвищення якості ранньої діагностики та ефективності комплексного лікування хворих на секреторний середній отит (ССО) дітей із застосуванням мометазону фуорату (препарат «Флікс»).

Матеріали і методи. Проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження 40 дітей, хворих на ССО. Діти основної групи (20 хворих) отримували стандартне лікування та додатково мометазону фуорат. Контрольну групу склали 20 хворих, яким призначалося стандартне лікування в комплексі з назальними деконгестантами.

Результати. Результати клініко-лабораторного дослідження показали, що більш ефективною була схема лікування ССО, коли поряд зі стандартною терапією призначали топічний кортикостероїдний препарат ендоназально протягом двох тижнів, з подальшою пролонгацією терапії один раз на день 14 днів.

Висновки. Доведено високу ефективність розробленого комплексу лікування ССО у дітей із застосуванням мометазону фуорату («Флікс»).

Ключові слова: секреторний середній отит, діти, мометазону фуорат.

Topical GCS Drug «Flix» Efficacy in the Treatment of Secretory Otitis Media in Children

Yu.V. Gavrylenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Objective: to improve the quality of early diagnosis and efficacy of complex treatment of secretory otitis media (SOM) in children by using mometasone furoate (drug «Flix»).

Material and methods. Clinical laboratory and instrumental examination of 40 children with SOM was carried out. Children of the treatment group (20 patients) were administered standard therapy along with mometasone furoate. In the control group were enrolled 20 patients, who were prescribed standard therapy combined with nasal decongestants.

Results. The clinical and laboratory study results showed that the SOM management regimen was more efficient in case of standard therapy and two week topical SCS nasally combination, followed by therapy prolongation once daily during 14 days.

Conclusions. The high efficacy of the developed combined therapy of SOM in children with the use of mometasone furoate (drug «Flix») is proved.

Key words: secretory otitis media, children, mometasone furoate.

Эффективность применения топического кортикостероидного препарата «Фликс» при лечении секреторного среднего отита у детей

Ю.В. Гавриленко

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

Цель: повышение качества ранней диагностики и эффективности комплексного лечения больных секреторным средним отитом (ССО) детей с применением мометазона фуората (препарат «Фликс»).

Материалы и методы. Проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження 40 дітей, хворих на ССО. Діти основної групи (20 хворих) отримували стандартне лікування та додатково мометазону фуорат. Контрольну групу склали 20 хворих, яким призначалося стандартне лікування в комплексі з назальними деконгестантами.

Результаты. Результати клініко-лабораторного дослідження показали, що більш ефективною була схема лікування ССО, коли разом зі стандартною терапією призначали топічний кортикостероїдний препарат ендоназально в течение двох тижнів, з подальшою пролонгацією терапії один раз в день 14 днів.

Выводы. Доказана высокая эффективность разработанного комплекса лечения ССО у детей с применением мометазона фуората («Фликс»).

Ключевые слова: секреторный средний отит, дети, мометазона фуорат.

Вступ

Лікування гострих захворювань верхніх дихальних шляхів, особливо у дитячому віці, залишається невирішеною проблемою сучасної оториноларингології. Висока частота їх виникнення при різних патологічних процесах, у тому числі алергічних, у приносних пазухах та інших відділах дихальних шляхів, особливо при малоефективній терапії, вимагає пошуку нових підходів з метою підвищення

ранньої діагностики та ефективності лікування цих захворювань [6,9].

Секреторний середній отит (ССО) — одна з форм негнійного запалення середнього вуха, яка проявляється зниженням слухової функції, наявністю випоту і збереженням трансудату в барабанній порожнині. За останні 20 років кількість дітей, хворих на ССО, зросла у 2,5 разу [4,10].

На думку більшості вчених і практичних лікарів, отоскопічні зміни при ССО, особливо у

Таблиця 1

Результати тимпанометрії у дітей основної і контрольної груп до лікування

Тип тимпанометрії	Кількість пацієнтів основної групи	Кількість пацієнтів контрольної групи
В/С	2	3
В/В	18	17
Усього	20	20

дитячому віці, дуже різноманітні, але мало виражені та майже не мають характерних клінічних ознак у дітей раннього віку. При отоскопії барабанна перетинка (б/п) мутна, втягнута або випнута, світловий рефлекс змінюється і часто повністю зникає. Втягнута б/п малорухлива, що можна визначити за допомогою лійки Зігле або при мікроотоскопії. Рухливість її можна бачити під час проведення проби Вальсальви [1,3].

За наявності рідкого трансудату в барабанній порожнині характерними є флюктуація слуху, відчуття «переливання рідини», тиску при відсутності болю. При желеподібному вмісті відмічається наростаюча приглухуватість, яка не призводить до глухоти, але може виникнути порушення слуху за змішаним типом, тобто приєднується сенсоневральний компонент [7].

Більшість авторів вважають, що порушення слуху у хворих на ССО має звукопровідний характер (до 40–45 дБ), проте у деяких з них спостерігається значне зниження слуху — до 50–60 дБ. Кісткова провідність, як правило, не порушується.

Для діагностики негнійних захворювань середнього вуха широко застосовується тимпанометрія з метою виявлення трансудату в барабанній порожнині — крива типу «В». Проте цей метод не завжди показує наявність рідини в барабанній порожнині. За даними різних авторів, чутливість методу становить від 10,9% до 85% [8].

Актуальності набувають дослідження особливостей перебігу у дитячому віці гострих риносинуситів, ССО із застосуванням сучасних імунологічних методів дослідження [2,5]. Це пов'язано, з одного боку, з тим, що в дитячому організмі ще недостатньо сформовані імунологічні механізми захисту. Значною мірою вікова недостатність системи імунітету може бути скоригована за допомогою сучасних лікарських засобів, особливо топічних кортикостероїдних препаратів (ТКС), ефективність яких доведена та рекомендована міжнародними протоколами лікування.

Мета роботи: підвищення якості ранньої діагностики та ефективності комплексного

лікування хворих на ССО дітей при застосуванні ТКС препарату «Флікс» (мометазону фураат).

Матеріал і методи дослідження

Було проведено клініко-лабораторне дослідження 40 дітей, хворих на ССО, що у 2017 р. проходили стаціонарне та амбулаторне лікування у ЛОР-відділенні міської дитячої клінічної лікарні №1 м. Києва, на базі якого розташована кафедра дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Серед обстежених дітей хлопчиків було 21, дівчаток — 19, віковий діапазон становив від 4 до 11 років, середній вік — $7,1 \pm 0,6$ року.

Критеріями включення хворих у дослідження були діагностований ССО, згода пацієнта брати участь у дослідженні і виконувати його вимоги. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Дослідження включало такі етапи: скринінг (період набору пацієнтів) та період лікування (14 днів) з подальшим спостереженням за хворими протягом шести місяців. Хворим для уточнення діагнозу до початку лікування проводилась комплексна тимпанометрія (табл. 1).

Залежно від обраної тактики лікування ССО усі діти були розподілені на дві групи.

Основну групу склали 20 пацієнтів, котрі отримували стандартне лікування, яке включало промивання носових ходів ізотонічним розчином («Хьюмер») 2 рази/добу, пневмовібромасаж б/п — 7–10 процедур по 5 хвилин, продування за Політцером слухових труб — 7–10 процедур. Поряд зі стандартною терапією, усі обстежувані діти цієї групи отримували ендоназально ТКС «Флікс» по 1 вприскуванню 2 рази/добу протягом 14 діб.

Контрольну групу склали 20 хворих, яким призначалося стандартне лікування в комплексі з назальними деконгестантами (анемізація слизової оболонки порожнини носа та носової

частини глотки розпилюванням 0,05–0,1% розчину ксилометазоліну протягом п'яти днів).

Клінічний діагноз ССО у дітей встановлювався на основі скарг, анамнестичних даних, результатів загального оториноларингологічного обстеження, ендоскопічного обстеження порожнини носа та глоткового отвору слухової труби (ГОСТ), рентгенографії приносових пазух і комп'ютерної томографії (КТ) — за необхідності, акустичної імпедансометрії (АІ), аудіометрії.

Ендоскопічне обстеження порожнини носа здійснювали за допомогою апаратури фірми KARL STORZ. Починали ендоскопічний огляд з оцінювання стану слизової оболонки носа, носових раковин, характеру назального секрету, зміни архітектоники перегородки носа, середнього носового ходу, хоан, стану глоткового мигдалика (ГМ) та змін ГОСТ.

Аудіометричне дослідження проводилося на серійному клінічному аудіометрі «МА 31» (Німеччина), АІ — на Otometrics (Данія).

Покращання або погіршення показників аудіологічних досліджень при повторних обстеженнях дітей, хворих на ССО, визначали таким чином:

- тональна порогова аудіометрія — при зменшенні/збільшенні середньої величини порогів сприйняття на 10 дБ і більше;
- динамічна комплексна імпедансометрія (у стані спокою і при пробах Тойнбі та Вальсальви) — при зміні в позитивний (наприклад В — С) / негативний (наприклад С — В) бік типу або підтипу тимпанограми;
- визначення кількісних показників тимпанограми: значення компліансу та градієнта.

Для статистичної обробки отриманих результатів застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу за допомогою персонального комп'ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями і формами Microsoft Excel.

Статистичну обробку матеріалу здійснювали із застосуванням однобічних непараметричних критеріїв «U» (Вілкінсона—Манна—Вітні), а також параметричного критерію Стьюдента та точного методу Фішера. Результати вважались вірогідними у тому випадку, коли коефіцієнт достовірності був меншим або дорівнював 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Захворювання ССО у пацієнтів обох груп спостереження проявлялося місцевими та

загальними клінічними симптомами. Аналізуючи основні скарги обстежених дітей із ССО до лікування, слід зазначити, що найбільше (78%) пацієнтів або їхніх батьків турбувало тривале зниження слуху, яке не так часто могли помічати безпосередньо самі діти, а також їхні батьки. Крім того, хворі скаржилися на відчуття закладання у вусі (63%) чи важкість у вусі та в голові (25%), утруднення носового дихання — незначне (38%), помірне (32%), виразне (30%).

Серед клінічного перебігу ССО у хворих дітей обох клінічних груп до лікування спостерігались наступні об'єктивні ознаки: потовщення б/п — 76%, укорочення або зникнення світлового рефлексу — 90%, аутофонія — 24%.

Найдавніший термін захворювання на ССО становив до одного місяця — 40%, а 60% хворих дітей до госпіталізації у клініку спостерігалися з приводу даного захворювання протягом 2–3 тижнів.

До 7-го дня лікування у дітей обох груп спостерігалася позитивна динаміка суб'єктивних симптомів захворювання, що виявлялося у суттєвому покращанні носового дихання. Однак якщо в основній групі відновлення носового дихання мало достовірний характер, то в контрольній групі намітилися лише тенденції до позитивних змін. На 14-у добу лікування кількість дітей з даною скаргою в основній групі була майже утричі меншою, ніж у контрольній групі (рис.).

Оцінка динаміки скарг на порушення носового дихання та слуху у дітей обстежуваних груп під впливом різних способів лікування



Рис. Динаміка відновлення носового дихання у групах спостереження

Таблиця 2

Динаміка зміни отоскопічної картини у процесі лікування в групах спостереження

Симптом		Група хворих					
		Основна (n=20)			Контрольна (n=20)		
		до лікування	7 доба	14 доба	до лікування	7 доба	14 доба
Місцеві зміни барабанної перетинки	Укорочення (відсутність) світлового рефлексу	20	8	1	20	12	2
	Утягнутість барабанної перетинки	19	7	0	18	10	4
	Потовщення барабанної перетинки	18	6	0	17	11	2

дала підстави вважати, що найбільш сприятливі зміни зазначених показників відмічалися в основній групі, що підтверджується даними статистичного аналізу отриманих результатів.

До 7-го дня лікування в обох групах спостереження суттєво зменшилась кількість дітей зі зниженням слуху, однак достовірно зменшення відчуття закладеності вуха виявлено лише в основній групі, у якій комплексна терапія лікування ССО була доповнена ендоназальним ТКС «Флікс».

Таким чином, при аналізі динаміки суб'єктивних показників у дітей, хворих на ССО, виявлено зменшення інтенсивності прояву основних симптомів в обох групах спостереження без достовірної різниці, але наприкінці лікування (14-й день) відмічалася достовірно краща динаміка в основній групі, де застосовувалася комплексна терапія з використанням препарату «Флікс».

Аналізуючи динаміку об'єктивних симптомів захворювання, можна зазначити, що на початку лікування укорочення (або відсутність) світлового рефлексу та потовщення б/п відмічались у дітей із ССО обох клінічних груп. До 7-го дня лікування спостерігалась позитивна динаміка цих симптомів захворювання, проте лише в основній групі кількість пацієнтів з потовщенням, мутністю б/п достовірно зменшувалася, тоді як в контрольній групі мала місце лише тенденція до зменшення частоти виявлення цього симптому.

На 14-й день дослідження відбувалося суттєве зменшення кількості хворих з наявністю місцевих змін б/п. Слід зазначити, що порушення реєструвалися порівняно як з показниками до лікування, так і на 7-й день після його початку.

Таким чином, в основній групі спостереження, на відміну від контрольної, відбувалося більш раннє достовірно зменшення кількості випадків потовщення б/п, а лікування протягом 14 днів лише в основній групі призводило

до повної відсутності виявлення у пацієнтів даного симптому.

Додатково у всіх дітей, хворих на ССО, проведено АІ з визначенням типу тимпанограми та акустичного рефлексу при іпсі- та контралатеральній стимуляції. Перед початком лікування практично всі пацієнти (80 вух) мали характерну тимпанометрію типу В із відсутнім АР (-).

Відновлення рухливості б/п та функції слухової труби встановлювалося на основі зареєстрованих змін тимпанограм (В-С-А) з діапазоном інтратимпанального тиску (ІТТ) від -51 daPa до -320 daPa та кількісних показни-

Таблиця 3

Тип тимпанограми у дітей із секреторним середнім отитом у динаміці лікування

Тип тимпанограми	Кількість хворих основної групи		Кількість хворих контрольної групи	
	через 2 тижні	через 4 тижні	через 2 тижні	через 4 тижні
Тип В	–	–	6	2
Тип С	12	3	9	10
Тип А	8	17	5	8
Усього	20	20	20	20

Таблиця 4

Динаміка показників тимпанометрії у дітей, хворих на секреторний середній отит, на тлі застосування різних схем лікування (M±m)

Група	Показник тимпанометрії		
	Компліанс, см3 (M±m)	Градiєнт (M±m)	Діапазон інтратимпанального тиску, daPa
Основна (14-й день)	0,51±0,04	0,62±0,02	від -50 до -275
Контрольна (14-й день)	0,36±0,07	0,28±0,04	від -75 до -295
Основна (1 міс.)	0,62±0,03	0,73±0,02	від -45 до +50
Контрольна (1 міс.)	0,41±0,04	0,35±0,03	від -100 до -25
t ₀	4,8**	4,1**	
t _k	1,8	2,3*	

Примітки: t₀, t_k – коефіцієнт достовірності відповідно у основній та контрольній групах на 14-й день та через 1 міс. після лікування; *достовірність відмінностей p<0,05; ** достовірність відмінностей p<0,01.

Таблиця 5

Кількісні показники тимпанометрії у дітей через місяць після лікування секреторного середнього отиту (M±m)

Група	Компліанс, смЗ (M±m)	Градiєнт (M±m)	Діапазон інтратимпанального тиску, даПа
Основна група	0,62±0,03	0,73±0,02	від -50 до +50
Контрольна група	0,41±0,04	0,35±0,03	від -51 до -320
t	4,1*	9,8*	

Примітка: t – коефіцієнт достовірності в групах; * достовірність відмінностей (p<0,01).

ків тимпанометрії – значення компліансу та градієнта. Зміни тимпанограм у дітей обох груп спостереження у динаміці лікування показано в табл. 3.

Кількісні показники тимпанометрії – значення компліансу та градієнта можна застосувати в якості об'єктивних тестів оцінки ефективності відновлення функціональної активності слухової труби у дітей, хворих на ССО.

Як видно з таблиці 4, протягом лікування достовірна позитивна динаміка компліансу відмічалася лише у пацієнтів основної групи, у схемі лікування яких використовувався «Флікс» (p<0,01), тоді як у контрольній групі виразної та достовірної різниці не було.

Порівняльний аналіз кількісних показників тимпанометрії через місяць лікування наведено у табл. 5. У дітей основної групи після застосування препарату «Флікс» значення кількісного показника компліансу (0,62±0,03) достовірно відрізняються (p<0,01) від таких у дітей контрольної групи (0,41±0,04). Аналогічна ситуація спостерігалась і при визначенні градієнта з достовірністю відмінностей p<0,01. Даний кількісний показник тимпанограми у дітей контрольної групи (0,35±0,03) був у понад двічі меншим за значення градієнта порівняно з дітьми основної групи, що підтверджує більш швидке відновлення рухливості б/п та слухової функції у хворих при комплексному лікуванні із застосуванням ТКС «Флікс».

Таким чином, порівняльний аналіз кількісних показників тимпанометрії обох груп дітей, яким призначались різні схеми лікування, підтвердив високу клінічну ефективність застосування препарату «Флікс» поряд зі стандартною терапією.

При дослідженні місцевого імунітету дітей, хворих на ССО, було встановлено, що концентрація секреторного імуноглобуліну класу А (sIgA) у ротоглотковому секреті (РГС) була

Таблиця 6

Концентрація імуноглобулінів класів А і G у дітей, хворих на секреторний середній отит

Група спостереження	Імуноглобуліни, г/л		
	Секреторний IgA	Мономерний IgA	IgG
Здорові	1,6 (0,5–2,5)	0,1 (0–0,3)	0,35 (0–0,5)
Хворі на ССО	1,1 (0–1,6)*	0,2 (0–0,6)	1,2 (0,6–3,0)*

Примітки: 1. У дужках вказані межі коливань значень (мінімальне-максимальне). 2. *Достовірність відмінностей за класами імуноглобулінів p<0,05.

Таблиця 7

Результати імунологічного дослідження ротоглоткового секрету дітей, хворих на секреторний середній отит

Група спостереження	Показник місцевого імунітету	
	sIgA (г/л)	IL-1β (пг/мл), M±m
Хворі на ССО (до лікування)	1,1*	24,5±1,4*
Основна група (після лікування)	1,5	15,5±1,1
Контрольна група (після лікування)	1,15*	26,6±1,7*

Примітка: * – p<0,05 по відношенню до контролю.

нижчою, ніж у пацієнтів без ССО. Концентрація мономерної форми IgA істотних відмінностей не мала, а рівень IgG був вищим у хворих на ССО (табл. 6).

Паралельно з клінічними ознаками та даними тимпанометрії у дітей з ССО було проаналізовано зміни локального імунологічного статусу в РГС – sIgA, інтерлейкін-1 β (IL-1β). Встановлено, що тільки у дітей основної групи («Флікс») достовірно нормалізувались значення sIgA та IL-1β у РГС (табл. 7).

Протягом 3–6 місяців після лікування в основній групі не відмічалось повторних випадків захворювання. Натомість у контрольній групі спостерігалось 1–2 випадки загострень ССО, однак клінічний перебіг був нетривалим і без значного порушення функції слухової труби, що підтверджено даними акустичної тимпанометрії.

Отже, результати клініко-лабораторного дослідження показали, що більш ефективною була схема лікування ССО, коли поряд зі стандартною терапією призначали препарат «Флікс» ендоназально протягом двох тижнів, з подальшою пролонгацією терапії один раз на день 14 днів. Застосування даного препарату сприяло швидшому одужанню дітей різних вікових груп, хворих на ССО, що підтверджено результатами клініко-лабораторних аналізів.

Відновлення прохідності слухової труби та одночасно слуху, а також трансформації тимпанограм з типу «В» в тип «С» на тлі ліку-

вання з використанням препарату «Флікс» (основна група) вдалося досягти в 37 вухах (93%). Однак повне відновлення слуху з трансформацією тимпанометричної кривої в тип «А» через чотири тижні лікування зафіксовано в усіх випадках.

В інших клінічних спостереженнях відмічено поліпшення аудіометричних показників — скорочення кістково-повітряного інтервалу (КПІ) у середньому на 0–5 дБ і тимпанограма типу «С1» (у 5 вухах), скорочення КПІ у середньому на 5–10 дБ і тимпанограма типу «С1» і «С2» (у 7 вухах), скорочення КПІ у середньому на 10–20 дБ зафіксовано також у 3 вухах. Відсутність змін з боку органів слуху зафіксовано у двох випадках (КПІ та тимпанограма типу «В» у контрольній групі).

Висновки

Таким чином, у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку надзвичайно важливим методом діагностики ССО є акустична (ком-

плексна) тимпанометрія, яку доцільно проводити в динаміці — у стані спокою і при пробах Тойнбі та Вальсальви.

На ефективність лікування негнійних захворювань середнього вуха у дітей вказує нормалізація даних тимпанометрії — компліансу та градієнта, а також відновлення рівня sIgA у РГС та зниження концентрації прозапального цитокину IL-1β.

Застосування неінвазивних методів лікування ССО за допомогою ТКС препарату «Флікс» дозволяє знизити частоту виникнення негнійних захворювань середнього вуха, а також запобігти розвитку патологічних процесів у середньому вусі та підвищити ефективність лікування ССО, зменшити кількість таких хірургічних втручань, як аденотомія, тимпанопункція, шунтування б/п у дитячому віці.

Розроблений комплексний метод лікування дітей, хворих на ССО, із застосуванням ТКС «Флікс» підтвердив його високу ефективність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гавриленко ЮВ. (2009). Діагностика запалення слухової труби у дітей. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика.18.2:542–546.
2. Казмирчук ВЕ. (2003). Дисфункції імунної системи у дітей та їх класифікація. Імунологія та алергологія.3:15–20.
3. Лайко АА, Заболотний ДІ, Мельников ОФ, Гавриленко ЮВ, Заболотна ДД, Молочек ЮА, Шух ЛА. (2009). Запалення слухової труби у дітей. Київ: Логос.
4. Лайко АА, Косаковський АЛ, Заболотна ДД, Борисенко ОМ, Синяченко ВВ, Тимчук СМ, Косаківська ІА, Шух ЛА, Сегал ВВ, Гавриленко ЮВ. (2013). Дитяча оториноларингологія. Київ: Логос.
5. Мельников ОФ, Гавриленко ЮВ. (2010). Дослідження місцевого імунного статусу у дітей хворих на запалення слухової труби. Імунологія та алергологія: наука і практика. 1:161.
6. Мельников ОФ, Заболотный ДИ. (2003). Диагностика иммунодефицитов при патологии слизистой оболочки на основе определения иммуноглобулинов в секретах (новая концепция). Киев: Институт отоларингологии имени проф. А.И. Коломийченко АМН Украины.
7. Тимен ГЭ, Кудь ЛА. (2011). Препарат «Синупрет» у комплексному лікуванні дітей з секреторним середнім отитом. Журнал вушних, носових і горлових хвороб.1:49-53.
8. Тимен ГЭ, Кузык ИВ. (2001). Диагностика и лечение секреторных средних отитов у детей. Журнал вушних, носових і горлових хвороб.5:58-59.
9. Greenberger P. (2003). Therapy in the management of the rhinitis & asthma complex. Allergy & Asthma Proc.24,6:403-407.
10. Miura M, Takahashi H, Honjo I et al. (1997). Influence of the upper respiratory tract infection on tubal compliance in children with otitis media with effusion. Acta Otolaryngol. (Stockh.).117,4:574-577.

Сведения об авторах:

Гавриленко Юрий Владимирович — к.мед.н., ассистент каф. детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии НМАПО имени П.Л. Шупика.
Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.
Статья поступила в редакцию 05.11.2017 г.

Флікс ^{Flix}

Спрей назальний, суспензія
Мометазону фуорату 50 мкг

ПРОТИАЛЕРГІЧНИЙ ЕФЕКТ
ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМНОЇ ДІЇ
ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ



ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ:

- **гострого та загострення хронічного риносинуситу**
- **алергічного риніту з 2-х років**

ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ

- **сезонного алергічного риніту**

Флікс. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1

Показання: лікування симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту у дорослих і дітей віком від 2 років; профілактичне лікування сезонного алергічного риніту середнього та важкого перебігу у дорослих і дітей віком від 12 років; як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками гострих епізодів синуситів у дорослих (у тому числі пацієнтів літнього віку) і дітей віком від 12 років; лікування симптомів гострого риносинуситу без ознак тяжкої бактеріальної інфекції у дорослих і дітей віком від 12 років; лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів, включаючи закладеність носа та втрату нюхових відчуттів, у пацієнтів віком від 18 років. **Протипоказання:** відома гіперчутливість до одного з інгредієнтів препарату, наявність невилікуваної локалізованої інфекції з ураженням слизової оболонки носа, нещодавно перенесені хірургічні втручання на носі або травми носа. Спосіб застосування та дози: тривалість курсу лікування визначає лікар. Перед кожним застосуванням слід ретельно очистити ніс від слизу. **Застосування для лікування і профілактики сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 12 років.** Дорослим (у тому числі пацієнтам літнього віку) і дітям віком від 12 років рекомендована профілактична і терапевтична доза препарату становить 2 впорскування (по 50 мкг кожне) у кожному ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 200 мкг). Після досягнення лікувального ефекту для підтримуючої терапії доцільно зменшити дозу до 1 впорскування в кожному ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 100 мкг). Якщо послаблення симптомів захворювання не вдається досягти шляхом застосування препарату в рекомендованій терапевтичній дозі, добову дозу можна збільшити до максимальної: по 4 впорскування у кожному ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Після послаблення симптомів захворювання рекомендується зниження дози. Препарат продемонстрував клінічно значущий початок дії протягом 12 годин після першого застосування деяким пацієнтам із сезонним алергічним ринітом. Однак повну користь від лікування не можна отримати у перші 48 годин, тому пацієнту необхідно продовжувати регулярно застосування для досягнення повного терапевтичного ефекту. Для дітей віком 2–11 років рекомендована терапевтична доза становить 1 впорскування (50 мкг) у кожному ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 100 мкг). Лікування пацієнтів з відомим сезонним алергічним ринітом слід розпочинати з профілактичного застосування препарату протягом 2–4 тижнів до сезону цвітіння. **Допоміжне лікування гострих епізодів синуситів.** Дорослим (у тому числі пацієнтам літнього віку) і дітям віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впорскування (по 50 мкг) у кожному ніздрю 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Якщо послаблення симптомів захворювання не вдається досягти шляхом застосування препарату в рекомендованій терапевтичній дозі, добову дозу можна збільшити до 4 впорскувань у кожному ніздрю 2 рази на день (загальна добова доза – 800 мкг). Після послаблення симптомів захворювання рекомендується зниження дози. **Гострий риносинусит.** Дорослим і дітям віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впорскування (по 50 мкг) у кожному ніздрю 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). **Назальні поліпи.** Для пацієнтів віком від 18 років (у тому числі для пацієнтів літнього віку) рекомендована доза становить 2 впорскування (по 50 мкг) у кожному ніздрю 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Після досягнення клінічного ефекту рекомендовано зменшити дозу до 2 впорскувань у кожному ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 200 мкг). Побічні реакції: під час клінічних досліджень відзначалися головний біль (8%), носові кровотечі (8%), фарингіт (4%), відчуття печіння та подразнення (по 2%), виразкові зміни (1%) тощо. Докладний перелік побічних реакцій та застережень дивіться у інструкції до застосування.

Інформація про рецептурний лікарський засіб Флікс. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1.

Р.п. № UA/13463/01/01 від 19.05.2014.

Представник: Представництво "Дельта Медіка Промоушн АГ" (Швейцарія) в Україні.
Україна, 08132, м.Вишневе, вул. Чорновола, 43, тел.: +380(44)585-00-41.

УДК 616-053.4:543.635.35(048.8)

Л.В. Квашніна, Т.Б. Ігнатова

Забезпеченість організму дітей дошкільного віку довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами і можливості корекції їх дефіциту (огляд наукових публікацій та результати власних досліджень)

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.2(90):98-108; doi 10.15574/SP.2018.90.98

Мета — вивчення стану ліпідного обміну та рівня жирних кислот у дітей дошкільного віку.

Матеріали і методи. Обстежено 28 здорових дітей віком 3–6 років — мешканців міста Києва. Проведено дослідження показників ліпідного обміну з визначенням у сироватці крові концентрації загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), коефіцієнта атерогенності (КА); а також оцінку рівня ω -3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) та співвідношення ω -6/ ω -3 ПНЖК.

Результати. У здорових дітей виявлений дефіцит важливих для дитячого організму складових з переважанням кількості насичених жирних кислот (39,6%), рівень поліненасичених складає 32,6% та мононенасичених — 25,6%. Незважаючи на досить високий рівень ПНЖК, виявлені ознаки різкого дисбалансу основних класів ПНЖК з високим рівнем ω -6 та дефіцитом ω -3. Співвідношення ПНЖК у дітей становило від 1:6 до 1:85, середнє співвідношення — 1:23, тобто виявлено дисбаланс у бік різкого зниження ω -3 ПНЖК (норма 1:4, максимальне допустиме співвідношення — 1:9). Вивчення ліпідного спектра крові показало порушення у вигляді різних дисліпідемій: у 76,9% дітей рівень ХС був вищим від норми, у 38,4% дітей були граничні та високі показники. У 23,07% дітей виявлено підвищення рівня ЛПНЩ, 15,3% мали граничні та 7,6% — високі значення. Підвищення рівня ЛПДНЩ виявлено у 61,5% дітей. Рівень ТГ був вищим за норму у 61,53% дітей, у 7,6% відмічались граничні та у 53,8% — високі показники. Усім дітям до основного раціону харчування додавали ПНЖК у вигляді капсул «Смарт Омега для дітей» у дозі 1 капсула на добу протягом двох місяців. Дані ліпідного обміну після лікування свідчили про позитивний вплив вживання ПНЖК — рівень ХС знизився у 64,6%, ЛПНЩ — у 54,8%, ТГ — у 18,9% дітей.

Висновки. Здорові діти дошкільного віку мають певні порушення ліпідного спектра крові за рахунок дисбалансу важливих ω -3 і ω -6 ПНЖК у бік різкого зниження ω -3 та підвищення рівня ω -6. У здорових дітей дошкільного віку вже виявлені різні порушення ліпідного обміну: граничне значення середніх показників загального ХС та ТГ, високі значення ЛПНЩ та ЛПДНЩ порівняно з нормою, що підтверджують показники високого кореляційного зв'язку між ω -3 (доказагексаєнова) і ω -6 (ленолева і гексадекадієнова) та ЛПДНЩ і ТГ. На тлі прийому Смарт Омега для дітей відбулося покращання показників ліпідного спектра крові у 86,2% дітей та якості складу ПНЖК у бік підвищення ω -3 та зниження ω -6, що привело до нормалізації співвідношення ω -3: ω -6 до 1:5,7.

Ключові слова: діти, поліненасичені жирні кислоти, ліпідний обмін, Смарт Омега для дітей.

Provision of preschool children with long-chain polyunsaturated fatty acids and correctability of their deficiency (a literature review and the results of the authors' researches)

L.V. Kvashnina, T.B. Ihnatova

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

Objective — to study the state of lipid metabolism and the level of fatty acids in preschool children.

Material and methods. In total 28 apparently healthy children aged 3–6 years, who are the city-dwellers of Kyiv, were examined. A study of lipid metabolism parameters, including the serum concentrations of total cholesterol (CH), triglycerides (TG), low density lipoproteins (LDL), very low density lipoproteins (VLDL), high density lipoproteins (HDL), atherogenic index (AI) as well as the ω -3 PUFA level and the ω -6/ ω -3 PUFA ratio, was provided.

Results. In the apparently healthy children, a deficiency of the important for the child's organism components was found with a predominance of saturated fatty acids (39.6%), the level of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) was 32.6% and monounsaturated — 25.6%. Despite the sufficiently high level of PUFAs, signs of a severe imbalance of the main PUFAs with high level of ω -6 and deficiency of ω -3 were revealed. The ratio of PUFAs in children ranged from 1:6 to 1:85, the average ratio was 1:23, that is, an imbalance towards a sharp decrease in ω -3 PUFA was found (the normal value is 1:4 and the maximum allowable ratio is 1:9). The blood lipids showed violations in the form of various dyslipidaemia: the level of total cholesterol was above the norm in 76.9% of children, there was revealed limit and high values in 38.4% of cases. There was an increase in LDL in 23.07% of cases, and in 15.3% -limit or in 7.6% of cases high values. An increase in VLDL was revealed in 61.5% of children. The level of TG was above the norm in 61.53% of cases, marginal in 7.6% and high values in 53.8%. Considering the revealed violations, all children were administered the PUFAs as a diet supplement «Smart Omega for Children» at a dose of 1 capsule per day for 2 month. Lipid metabolism parameters after treatment indicated a positive effect of diet supplement containing PUFAs, which was manifested in the decrease in the total cholesterol level in 64.6% of cases, LDL — in 54.8%, TG — in 18.9% of children.

Conclusions. Apparently healthy preschool children have certain violations of the blood lipids due to an imbalance of important ω -3 and ω -6 PUFAs towards a sharp decrease in ω -3 and increase in ω -6 level. In healthy preschool children, various violations of lipid metabolism were identified, which were as follows: the limits of the average values of TC and TG, the high LDL and VLDL values in comparison with the normal values that confirmed by the high correlation rela-

tionships between ω -3 (docosahexaenoic acid) and ω -6 (linoleic and hexadecadienoic acid), VLDL and TG. Against the background of taking the diet supplement «Smart Omega for Children», an improvement in the lipid profile of the blood in 86.2% of cases and quality of the PUFA composition towards an increase in ω -3 and a decrease in ω -6, which normalized the ω -3/ ω -6 ratio up to 1:5.7.

Key words: children, polyunsaturated fatty acids, lipid metabolism, «Smart Omega for Children».

Обеспеченность организма детей дошкольного возраста длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами и возможность коррекции их дефицита (обзор научных публикаций и результаты собственных исследований)

Л.В. Квашина, Т.Б. Игнатова

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

Цель — изучение состояния липидного обмена и уровня жирных кислот у детей дошкольного возраста.

Материалы и методы. Обследовано 28 здоровых детей в возрасте 3–6 лет — жителей города Киева. Проведено исследование показателей липидного обмена с определением в сыворотке крови концентрации общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), коэффициента атерогенности (КА); а также оценка уровня ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), соотношение ω -6/ ω -3 ПНЖК.

Результаты. У здоровых детей выявлен дефицит важных для детского организма составляющих с преобладанием количества насыщенных жирных кислот (39,6%), уровень полиненасыщенных составляет 32,6%, мононенасыщенных — 25,6%. Несмотря на достаточно высокий уровень ПНЖК, выявлены признаки резкого дисбаланса основных их классов с высоким уровнем ω -6 и дефицитом ω -3. Соотношение ПНЖК у детей составило от 1:6 до 1:85, среднее соотношение — 1:23, то есть отмечался дисбаланс в сторону снижения ω -3 ПНЖК (норма 1:4, максимально допустимое соотношение — 1:9). Липидный спектр крови показал нарушения в виде различных дислипидемий: у 76,9% детей уровень ХС был выше нормы, у 38,4% детей показатели имели пограничные и высокие значения. У 23,07% выявлено повышение уровня ЛПНП, 15,3% имели пограничные, 7,6% — высокие значения. Повышение уровня ЛПОНП выявлено у 61,5% детей. Уровень ТГ был выше нормы у 61,53% детей, у 7,6% — отмечались пограничные значения и у 53,8% — высокие. Всем детям к основному рациону питания добавили ПНЖК в виде капсул «Смарт Омега для детей» в дозе 1 капсула в сутки в течение 2-х месяцев. Данные липидного обмена после лечения свидетельствуют о позитивном влиянии приема ПНЖК — уровень ХС снизился у 64,6% детей, ЛПНП — у 54,8%, ТГ — у 18,9% детей.

Выводы. Здоровые дети дошкольного возраста имеют определенные нарушения липидного спектра крови за счет дисбаланса важных ω -3 и ω -6 ПНЖК в сторону резкого снижения ω -3 и повышения уровня ω -6. У здоровых детей дошкольного возраста уже выявлены различные нарушения липидного обмена: средние показатели общего ХС и ТГ находятся на пограничных значениях, высокие по сравнению с нормой значения ЛПНП и ЛПОНП, которые подтверждаются показателями высокой корреляционной связи между ω -3 (докозагексаеновая) и ω -6 (леноловая, гексадекадиеновая) и ЛПОНП и ТГ. Прием Смарт Омега для детей привел к улучшению показателей липидного спектра крови у 86,2% детей, улучшению качества состава ПНЖК в сторону повышения ω -3 и снижения ω -6, что способствовало нормализации соотношения ω -3: ω -6 к 1:5.7.

Ключевые слова: дети, полиненасыщенные жирные кислоты, липидный обмен, Смарт Омега для детей.

Являясь единственным источником веществ, из которых строятся клетки организма человека, пища во многом определяет состояние его здоровья и продолжительность жизни. Известно, что для нормальной жизнедеятельности организма в ежедневном пищевом рационе необходимо около 600 питательных компонентов, что соответствует применению 32 наименований пищевых продуктов.

С.А. Батечко, Н.А. Девеянко, 2006

Вступ

Полиненасыщені жирні кислоти (ПНЖК) є одними з найважливіших мікронутрієнтів, що забезпечують нормальний розвиток і підтримку балансу між фізіологічними і патологічними процесами в організмі [4,19,50]. До поліненасичених належать жирні кислоти з двома і більше подвійними зв'язками між вуглецевими атомами. Довголанцюгові ПНЖК (ДПНЖК) являють собою аліфатичні вуглеводні ланцюги, що містять 18 і більше атомів вуглецю і 2 або більше подвійних зв'язків.

Частина ПНЖК може синтезуватися у клітині з насичених, проте у зв'язку з відсутністю

в організмі людини ферментів, здатних формувати подвійні зв'язки далі 9-го атому вуглецю від карбоксильного залишку, деякі ДПНЖК є незамінними для людини. Найбільш вивчені ДПНЖК належать до сімейств ω -3 і ω -6, які відрізняються як за походженням, так і за своїм впливом на організм. Їх важливість для організму пов'язана з тим, що в процесі еволюції здатність до синтезу цих жирних кислот у ссавців, у тому числі у людини, була втрачена. Омега-3 ДПНЖК виробляються морськими водоростями і планктоном, що є їжею для риб та морських тварин, у зв'язку з цим основними джерелами ейкозапентаєнової кислоти

Таблиця 1

**Важливі довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти (ДЛПНЖК)
та їх основні харчові джерела до [26]**

Назва ДЛПНЖК	Міжнародна аббревіатура	Основні харчові джерела
<i>Сімейство ω-6</i>		
Лінолева кислота	18:2n-6 (LA)	більшість рослинних олій
γ -лінолева кислота	18:3n-6 (GLA)	олія примули вечірньої, бораго (огіркова трава) та чорної смородини
Дигомо- γ -лінолева кислота	20:3n-6 (DHGLA)	в дуже невеликих кількостях міститься у тканинах тварин
Арахідонова кислота	20:4n-6 (AA)	вершкове масло, тваринний жир, печінка, яйця
Докозатетраєнова кислота	22:4n-6	у невеликих кількостях міститься в тканинах тварин
Докозапентаєнова кислота	22:5n-6 (DPA)	в дуже невеликих кількостях міститься у тканинах тварин
<i>Сімейство ω-3</i>		
α -ліноленова кислота	18:3n-3 (ALA)	насіння льону чи лляна олія; рапсова, соєва олія, олія перили; темно-зелені листяні овочі
Стеаридонова кислота	18:4n-3 (SDA)	риб'ячий жир, олія чорної смородини, конопляна олія
Ейкозапентаєнова кислота	22:5n-3 (EPA)	риб'ячий жир, риба, особливо жирна (лосось, оселедець, хамса, корюшка, скумбрія), бурі водорості
Докозапентаєнова кислота	22:5n-3 (n-3DPA)	риб'ячий жир, риба, особливо жирна (лосось, оселедець, хамса, корюшка, скумбрія)
Докозагексаєнова кислота	22:6n-3 (DHA)	риб'ячий жир, риба, особливо жирна (лосось, оселедець, хамса, корюшка, скумбрія), бурі водорості

(ЕПК) – 6–10% – і докозагексаєнової кислоти (ДГК) – 10–15% – **для людини є риба та риб'ячий жир**. У рослинних жирах представлена переважно α -ліноленова кислота: лляна олія (35–65%), гірчична олія (30–42%), конопляна олія (14–28%), соєва олія (5–14%), олія зародків пшениці (4–10%). Профілактична добова доза ЕПК і ДГК для здорових дітей становить близько 300 мг (190–300 мг), що відповідає наявності у раціоні риби (жирні сорти) не менше двох разів на тиждень. За неможливості вживання риби (алергічні реакції, смакові переваги) альтернативою є вживання рослинних продуктів з адекватною кількістю α -ліноленової кислоти, 0,5–20% якої метаболізується у ЕПК [8], або використання якісних препаратів, які містять ω -3 ДПНЖК [3,4,11]. **Довголанцюгові ПНЖК ω -6 у достатній кількості надходять в організм людини з рослинною їжею:** вони містяться практично у всіх рослинних оліях і горіхах. Докозапентаєнова кислота присутня у рибі, м'ясі ссавців і птахів. Важливими відповідно до нутритивної дії ДПНЖК, згідно з останніми рекомендаціями міжнародної Продовольчої і Сільськогосподарської Організації ООН (Food and Agriculture Organization, FAO), слід вважати ще ряд менш вивчених ДПНЖК (табл. 1) [26]. До числа незамінних відносять лінолеву (18: 2n-6; LA), α -ліноленову (18: 3n-3; ALA) кислоти, а також ДГК [26].

Недостатнє споживання есенціальних жирних кислот в даний час розглядається як фактор, що сприяє формуванню різної патології [1,6,7]. Результати проведених популяційних

досліджень свідчать про недостатнє споживання продуктів, що містять ПНЖК [2,18], включаючи регіони з традиційно високим споживанням продуктів морського походження.

Незамінні жирні кислоти піддаються в організмі подальшим перетворенням: наприклад, ЕПК і ДГК можуть утворюватися з α -ліноленової кислоти, а арахідонова – з лінолевої. Довголанцюгові ПНЖК не можуть конвертуватися в жирні кислоти сімейства ω -6 і навпаки. У результаті жирні кислоти двох сімейств конкурують за одні й ті самі ферменти, які здійснюють елонгацію і десатурацію [14,34].

При «західному» типі харчування надмірне споживання з їжею ДПНЖК сімейства ω -6 (при якому 80–90% ПНЖК раціону представлені ω -6, γ -лінолевою кислотою) призводить до перевищення можливості дельта-6-десатурази, у результаті чого обмежується синтез ДПНЖК ω -3 – похідних α -ліноленової жирної кислоти, при цьому α -ліноленова кислота накопичується у крові і тканинних ліпідах. Відповідно, **для оптимізації балансу ДПНЖК в організмі необхідна не тільки дотація жирних кислот класу ω -3, але і зниження споживання жирів з високим вмістом ω -6 жирних кислот** [14,35].

Забезпеченість організму активними ДПНЖК залежить не тільки від надходження їх попередників або безпосередньо самих кислот з їжею, але й від активності десатураз, що обумовлено генетично.

Численні біологічні ефекти ДПНЖК можна умовно розділити на дві групи: перша – ефек-

ти, пов'язані з метаболічною активністю кислот; друга — пластична функція, яка обумовлена участю кислот у структурній організації клітини. Метаболічна роль ω -3 і ω -6 визначається різноманітністю біологічно активних речовин, що утворюються у процесі їх трансформації в організмі. **Так, ω -3 і ω -6 ДПНЖК є попередниками ейкозаноїдів, сигнальних гормонів з різноманітною біологічною активністю, молекул з про- та протизапальною, антитромботичною, вазоконстрикторною і вазодилатаційною активністю [11,14,30,47].**

Арахідонова кислота (АК), як правило, у достатній кількості надходить в організм з тваринною їжею. При надмірному надходженні АК підвищується її рівень у складі фосфоліпідів мембран клітин кишечника, що збільшує утворення простагландину E2. Докозагексаєнова кислота, на противагу АК, пригнічує вироблення простагландину E2, а також продукцію прозапальних інтерлейкінів 6, 8, 12, фактору некрозу пухлини α .

Слід зазначити, що ДГК, на відміну від АК, належить лише невелика частка від загальної кількості жирних кислот, що містяться в тканинах. Виняток становлять структури мозку і сітківки очей, що відображає активну участь ДГК у метаболізмі і структурній організації тканин цих органів.

Пластична функція ДПНЖК полягає в тому, що вони є ключовими структурними компонентами фосфоліпідів, вбудованих як у клітинні, так і у внутрішньоклітинні мембрани, та визначають цілий ряд властивостей біологічних мембран, включаючи їх плинність. Це, в свою чергу, впливає на функції усіх, без винятку, клітин організму. У клітинах і тканинах ДПНЖК зустрічаються не у вільному стані, а в складі ліпідів різних класів — триацилгліцеролів (тригліцеридів), фосфогліцеридів (фосфоліпідів), кардіоліпіну, сфінголіпідів, ефірів стеролов і жирних кислот (наприклад, ефіри холестерину, воску). Нарешті, жирнокислотний склад біомембран впливає на їх електрофізіологічні властивості [41], чим, мабуть, і визначається необхідність великої кількості АК і ДГК в органах, які проявляють високу електрофізіологічну активність у мозку і сітківці ока.

Вивчення численних функцій ДПНЖК призвело до того, що достатнє їх споживання з їжею останнім часом розглядається як один з найважливіших факторів, що визначає здоров'я дитини і значно впливає на дозрівання,

розвиток і функціонування нервової системи і зорового аналізатора.

Відомо, що ліпіди становлять близько 60% сухої речовини мозку, 20% загального вмісту жирних кислот у складі фосфоліпідів головного мозку припадає на АК і ДГК. Найвищий вміст ДПНЖК у мембранах нервових клітин [53]. На відміну від циркулюючої крові, де вміст ДПНЖК ω -6 у 10 разів вищий, ніж вміст жирних кислот ω -3, у нервових клітинах, а також у сітчастій оболонці ока, навпаки, вище концентрація ДГК. І саме ДГК переважає у невральних синапсах [28,48]. У фосфоліпідах мембран сітківки ока близько 60% ДПНЖК представлені ДГК, що пов'язано з її участю у фоторецепції через активацію зорового пігменту родопсину [21,53].

Довголанцюгові ПНЖК беруть участь у таких процесах, як нейрогенез, синаптогенез, міграція нейронів, мієлінізація нервових волокон, що забезпечує нормальний розвиток сенсорних, моторних, поведінкових функцій людини. Докозагексаєнова кислота, поряд з холіном та уридином, є найважливішим нутрієнтом, що бере участь в утворенні синапсів і їх функціонуванні за рахунок концентрації у синаптичних мембранах і модуляції нейропередачі. Відповідно, материнський, фетальний і неонатальний статус забезпеченості цим мікронутрієнтом — важливий фактор, що визначає здоров'я дитини у період раннього дитинства і всього подальшого життя [42,50].

В останній триместр вагітності відбувається посилений транспорт АК і ДГК через плаценту до плоду [16,25].

Показано наявність механізмів селективного транспорту цих сполук через плаценту, при цьому ДГК переважно вбудовується у мембрани клітин кори головного мозку дитини [16,21].

Забезпеченість ДПНЖК в антенатальному періоді залежить від дієти матері: рівень споживання матір'ю ДПНЖК впливає на вміст цих жирних кислот у складі фосфоліпідів крові і пов'язаний з вагою дитини при народженні. Жирнокислотний склад раціону вагітної жінки може мати віддалені результати щодо цілого ряду станів у дитини не тільки в період дитинства, але й у старшому віці. Так, показано, що надлишкове надходження ω -6 ДПНЖК під час вагітності може призвести до ожиріння у дітей [54].

Доведено, що зниження концентрації ДПНЖК у ліпідах мембран плода може призводити до порушення утворення специфічних

структур мозку, що розвивається, і незворотних змін у ньому. Так, дефіцит ДГК у внутрішньо-утробному періоді в подальшому пов'язаний зі зниженням функціональних можливостей сітківки ока і когнітивних функцій [46].

Останніми роками на основі проведених генетичних досліджень показано, що забезпеченість плоду АК і ДГК залежить не тільки від вмісту ДПНЖК у раціоні матері, але й від генетично обумовленої активності десатурази (відповідальний ген — FADS2) матері і самої дитини. Довголанцюгові жирні кислоти проходять плацентарний бар'єр не тільки шляхом пасивного транспорту, але й завдяки цілому ряду спеціалізованих транспортних білків, активність яких залежить від відповідних факторів транскрипції [39]. Відповідно, усі ці фактори можуть впливати на антенатальну забезпеченість ДПНЖК.

Крім впливу на розвиток мозку дитини, антенатальна недостатність ω -3 ДПНЖК впливає на перебіг вагітності, а також післяпологовий період у матері. Згідно з рекомендаціями ВООЗ (1999, 2003), вагітним і жінкам, що годують грудьми, потрібний щоденний додатковий прийом ω -3 ДПНЖК не менше, ніж 300 мг на добу.

Клас ω -3 і ω -6 жирних кислот привертає особливу увагу педіатрів і нутриціологів, оскільки у дітей першого року життя висока потреба в АК і ДГК у зв'язку із швидким ростом мозку, вага якого на першому році життя збільшується приблизно утричі. При цьому можливості синтезу активних форм ДПНЖК у перші місяці життя знижені: навіть при достатньому надходженні з харчуванням їх попередників у дитини може спостерігатися дефіцит метаболітів ω -3 (ДГК) і ω -6 (АК), причому дефіцит ДГК виявляється частіше через меншу активність процесів її синтезу.

Дослідження вмісту ДГК у материнському молоці у постнатальному періоді показало, що рівень цієї жирної кислоти збільшується між 3-м і 14-м днями лактації (зростає з 0,15 до 0,29 мас.%) і знижується до кінця перинатального періоду (до 29-го дня) до рівня 0,19 мас.% [35]. Рядом досліджень показано, що достатня кількість жирної риби (або риб'ячого жиру) у харчуванні матері в період лактації позитивно впливає на показники інтелекту дитини в подальшому [9,29,37].

Недоношені діти не отримують достатньої кількості ДПНЖК в антенатальному періоді: після народження ферментні системи недоно-

шених немовлят характеризуються особливо низькою здатністю метаболізувати есенціальні жирні кислоти в ДПНЖК. Цей факт науково обґрунтував необхідність збагачення ДПНЖК сумішей, призначених для харчування недоношених дітей.

Доведено ефективність збагачення молочних сумішей ДПНЖК: за результатами досліджень, діти, які одержували грудне молоко або дитячу суміш, збагачену ДПНЖК, мали значно кращі показники когнітивних функцій і гостроти зору порівняно з дітьми, які отримували незбагачені суміші. Був виявлений також позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією АК і ДГК у плазмі крові і фосфоліпідах еритроцитів та коефіцієнтом інтелекту (Intelligence Quotient, IQ) у дітей в подальшому [20,24,31-33].

Вплив ДПНЖК на функції нервової системи не обмежується раннім віком. Так, був проведений аналіз 41 рандомізованого плацебоконтрольованого дослідження, де вивчалася ефективність застосування ДПНЖК у хворих усіх вікових періодів з різними відхиленнями з боку нервової системи [17], а також 8 досліджень ефективності застосування есенціальних ДПНЖК у дітей із синдромом дефіциту уваги. Виявлено, що у дітей з подібними порушеннями визначається знижений рівень ПНЖК у крові. У подальших дослідженнях було показано вплив прийому ДПНЖК на ряд когнітивних функцій і поведінку у цій категорії дітей [5,12].

Позитивний вплив додаткового прийому ДПНЖК на когнітивні функції дітей віком 5–6 років показано також у дослідженні І.Я. Коня та співавт. [51]. У дослідженні Р. Montgomery і співавт., які вивчали рівень ДГК і ЕПК у крові 7–9-річних школярів [10], низька забезпеченість ДГК асоціювалася зі зниженням здатності до читання, емоційною гіперлабільністю і психологічними проблемами у спілкуванні з батьками. У ряді робіт показана ефективність дотації ДПНЖК для поліпшення здатності до навчання і корекції поведінкових реакцій у дітей шкільного віку [38,44,45].

Доведено вплив ДПНЖК на імунну систему. Поліненасичені жирні кислоти входять до складу мембран усіх імунокомпетентних клітин, впливаючи на спрямованість імунної відповіді [12,51]. Показано, що збільшення кількості ω -3 жирних кислот у мембрані змінює розташування білків-рецепторів в імунологічних синапсах і провідність сигналів через мембрану лімфоцитів, внаслідок чого зміню-

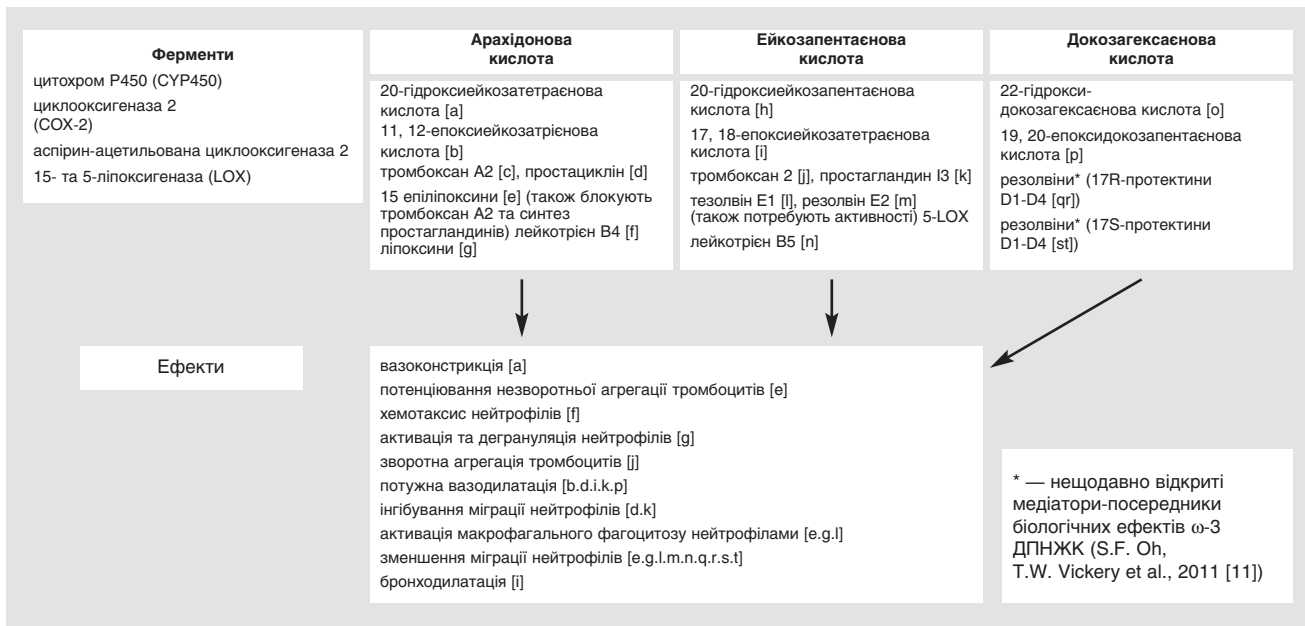


Рис.1. Метаболіти арахідонової, ейкозопентаєнової і докозагексаєнової кислот за участю цитохрому P450 (CYP450), циклооксигенази-2 (COX-2), аспірин-ацетильованої циклооксигенази (COX-2), 15- та 5-ліпоксигенази та їх біологічні ефекти [10]

ється продукція цитокінів, знижується активність клітин-кілерів та активність проліферації лімфоцитів [13].

Більш високий рівень ω-3 ДПНЖК у мембранах клітин знижує продукцію прозапальних ейкозаноїдів (простаглілін (PGI₂), лейкотриєн B₄ (LTB₄), тромбоксан A₂ (TXA₂)) з ω-6 і збільшує продукцію ейкозаноїдів з ω-3 жирних кислот (простаглілін I₃ (PGI₃), лейкотриєн B₅ (LTB₅)). Важливо відзначити, що ейкозаноїди, що утворюються з ω-3 ДПНЖК, перешкоджають дії прозапальних ω-6 ейкозаноїдів або мають аналогічну, але значно слабшу, дію [22]. Інший механізм можливого впливу ω-3 ДПНЖК на імунну відповідь — зміна експресії генів, індукована ω-3 жирними кислотами, що, мабуть, є результатом впливу жирних кислот на фактори транскрипції, відомі як рецептори, що активуються пероксисомними проліфераторами (Peroxisome Proliferator — Activated Receptors, PPARs). Відомо, що активація PPAR може пригнічувати активність макрофагів і продукцію фактора некрозу пухлини α, інтерлейкінів 1 і 6, а також активність NO-синтази [13,27,40].

Накопичені дані про вплив ДПНЖК на імунну відповідь стали додатковим аргументом для включення їх до складу гіпоалергенних лікувальних і профілактичних сумішей.

На рис. 1 наведені біологічно активні метаболіти ДЛПНЖК, які беруть участь у реалізації імунної відповіді.

Фізіологічна потреба для дорослих становить 8–10 г/добу ω-6 жирних кислот і 0,8–1,6 г/добу ω-3 жирних кислот, або 5–8% і 1–2% калорійності добового раціону відповідно. Оптимальне співвідношення в добовому раціоні ω-6 і ω-3 жирних кислот становить 5–10:1. Для дітей віком від 1 до 14 років фізіологічна потреба у ω-6 і ω-3 жирних кислотах становить 4–9% і 0,8–1% калорійності добового раціону, для дітей від 14 до 18 років — 5–8% і 1–2% відповідно [36]. Згідно з європейськими рекомендаціями, для підтримки здоров'я, на день необхідно отримувати сумарно, як мінімум, 0,45–0,50 г ЕПК і ДГК [15].

Враховуючи наведені вище дані, метою дослідження було визначення рівня ДПНЖК (ω-3 та ω-6) та показників ліпідного обміну у здорових дітей дошкільного віку.

Матеріал і методи дослідження

Було обстежено 28 здорових дітей віком 3–6 років, які мешкають у місті Києві. Усі діти були оглянуті педіатром та вузькими спеціалістами, на момент огляду не мали вроджених, гострих та хронічних захворювань, харчувалися відповідно до віку. Окрім цього, всім дітям проводилось лабораторне та інструментальне обстеження.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень було

отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Дослідження показників ліпідного обміну проводилось на біохімічному аналізаторі Star-DustFC та включало визначення у сироватці крові: концентрації загального холестерину (ХС); тригліцеридів (ТГ); ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ); ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ); ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ); коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова.

Проводилась оцінка рівня ω -3 та ω -6 ДПНЖК, співвідношення ω -6: ω -3 ДПНЖК та визначення індексу ненасиченості жирних кислот.

Методика дослідження включає декілька етапів: у дитини відбирається до 4 мл цільної крові, яка переноситься в пробірку та центрифугується протягом 7–10 хвилин при 3000 обертах на хвилину. Відділену від формених елементів сироватку відбирають у стерильну пробірку та заморожують при температурі -18 – 20°C .

Наступним етапом є екстрагування сироватки крові. Екстракція ліпідів проводиться за найбільш поширеним методом Блайя та Дайєра. За цим методом використовують однофазну систему розчинників хлорофор-метанол-вода (1:2:0,8 по об'єму), яка швидко та ефективно виділяє ліпіди. Екстракт розбавляють одним об'ємом води та одним об'ємом хлороформу. У результаті утворюється двофазна система, нижній шар у якій складається з хлороформу, а верхній — із суміші метанолу та води (1,0:0,9). Водорозчинні неліпідні домішки переходять у водно-метанольний шар, а в метанольному шарі залишаються ліпіди, майже чисті від домішок.

Другий етап — отримання метилових ефірів жирних кислот, для отримання яких аліквоту неомілюваного залишку жиру розчиняють у бензолі (0,5 мл) і переносять у скляну ампулу, куди попередньо додають 1,5–2,0 мл 3М HCl у метанолі. Ампулу запаюють на газовому пальнику та кип'ятять на водяній бані 50 хвилин. Після закінчення вказаного часу ампулу відкривають, вміст розводять водою 1:1 та екстрагують 2–3 рази перегнаним б/в гексаном. Гексанові витяжки промивають дистильованою водою H_2O та сушать б/в NaSO_4 . Сухі екстракти випарюють на роторному випалювачі та отримують метилові ефіри жирних кислот. Метилові ефіри жирних кислот розчиняють у бензолі та наносять на пластинки Sor-

bifil (пластинки для тонкошарової хроматографії). Пластинки розміщують у камері з розчинником (бензолом) та розганяють (40–50 хв.). Зону очищення метилових ефірів знімають з пластинки Sorbifil, екстрагують гексаном на фільтрі Шотта. Гексан випарюють на роторному випалювачі та отримують хроматографічно етилові ефіри жирних кислот.

Далі проводиться хроматографічний аналіз. Метилові ефіри жирних кислот розчиняють у гексані та проводять хроматографічний аналіз на хроматографі HRGC 5300 (Італія) на скляній набивній колонці 3,5 м, заповненій Chromosorb W/HP з нанесеною 10% рідкою фазою Silar 5CP при програмуванні температури 140 – 250°C з нарощування $2^{\circ}/\text{хв}$. Ідентифікацію жирних кислот проводять за допомогою стандартних наборів фірми Sigma, Serva. Вміст окремих жирних кислот вказують у відсотках від загальної суми.

Статистична обробка одержаних даних проводилася на комп'ютері з використанням прикладного пакету програм Statistica 10.0 for Windows методом варіаційної статистики та коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень були виявлені особливості забезпеченості дитячого організму насиченими та ненасиченими жирними кислотами. Співвідношення рівнів жирних кислот основних груп у здорових дітей відображено на рис. 2. На діаграмі видно, що у здорових дітей переважає кількість насичених жирних кислот (39,6%), рівень поліненасичених становить 32,6% та мононенасичених — 25,6%, тобто виявлений дефіцит важливих для дитячого організму складових.

Ненасичені жирні кислоти мають одну (мононенасичені) або декілька (поліненасичені) подвійних зв'язків. Залежно від положення подвійних зв'язків по відношенню до останньо-

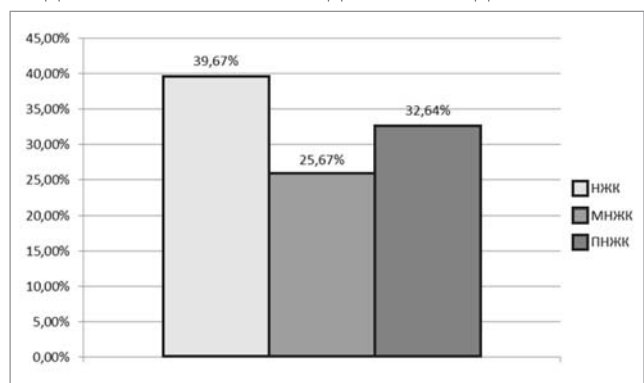


Рис.2. Співвідношення рівнів жирних кислот у здорових дітей, %

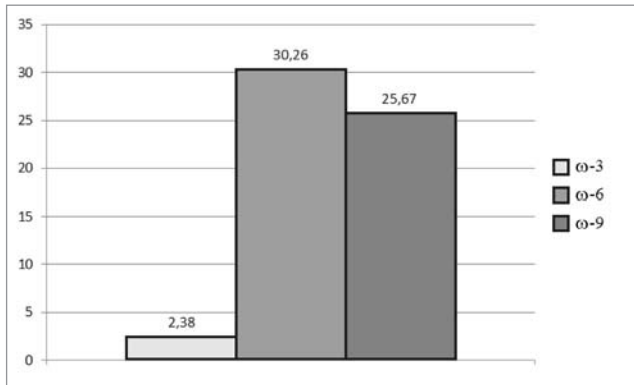


Рис. 3. Основні класи поліненасичених жирних кислот у здорових дітей, %

го вуглеводного атому метильної групи розрізняють декілька основних ненасичених жирних кислот: ω-9, ω-6 та ω-3. Незважаючи на достатній рівень ПНЖК, виявлено порушення дисбалансу основних класів ДПНЖК (рис. 3).

Поряд з високим рівнем ω-6 ДПНЖК у здорових дітей відмічається досить високий рівень мононенасичених жирних кислот (МНЖК) та виразний дефіцит ω-3 ДПНЖК. Серед виявлених ω-3 ДПНЖК переважала ейкозатрієнова кислота, серед ω-6 — лінолева кислота, серед ω-9 МНЖК — олеїнова (табл. 2). Дані таблиці свідчать про виразний дисбаланс у бік збільшення концентрації ω-6, що може призвести до станів, зумовлених їх надлишком, — запаль-

Таблиця 2

Середні значення показників довголанцюгових поліненасичених жирних кислот у крові дітей, % від загальної кількості

ДПНЖК	Значення
ω-3	
ліноленова	0,37±0,1
октадекатетраєнова	0,18±0,05
ейкозатрієнова	0,82±0,20
докозапантаєнова	0,42±0,16
докозагексаєнова	0,70±0,23
ω-6	
арахідонова	10,20±1,08
лінолева	17,34±3,24
дигомо-γ-ліноленова кислота	0,30±0,06
докозатрієнова	0,99±0,22
докозатетраєнова	0,65±0,13
гексадекадієнова	1,23±0,30
ейкозадієнова	0,30±0,27
ω-9	
лауролеїнова	1,11±0,31
мірістолеїнова	0,13±0,02
пальмітолеїнова	1,77±0,20
гептадеєнова	0,31±0,08
гондова	0,61±0,17
олеїнова	21,15±0,71
ерукова	0,57±0,17

Таблиця 3

Показники ліпідного спектра крові у здорових дітей дошкільного віку

Показник	Значення	Норма [44]
ХС, ммоль/л	4,60±0,65	<4,4
ЛПВЩ, ммоль/л	1,62±0,33	≥1,16
ЛПНЩ, ммоль/л	4,21±6,27	<2,8
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,49±0,18	<0,38
КА, у.о.	1,92±0,58	<3,28
ТГ, ммоль/л	1,07±0,39	<0,84

них процесів, звуження судин та бронхів, підвищення артеріального тиску, пригнічення різних ланцюгів імунітету, підвищення ризику розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, алергії, хвороб шкіри тощо.

Для оцінки показників дисбалансу ПНЖК використовується співвідношення ω-3:ω-6, яке у нормі становить 1:4–9 або 1:5–10 (за даними різних дослідників). При оцінці значення співвідношення ПНЖК у здорових дітей становило від 1:6 до 1:85, середнє значення співвідношення склало 1:23, що свідчить про наявність виразного дисбалансу.

У проведених раніше дослідженнях [43] виявлено, що група здорових дітей молодшого шкільного віку (70,5%) гетерогенна за рівнями різних фракцій ліпопротеїнів, які відрізняються від показників вікової норми, у зв'язку з цим була проведена оцінка ліпідного спектра крові у здорових дітей дошкільного віку. Як видно з табл. 3, у дітей цієї вікової групи виявлені різні порушення. Оцінка показників за середніми значеннями виявила збільшення загального ХС та ТГ до рівня граничних значень та підвищення рівня ЛПНЩ та ЛПДНЩ порівняно з нормою, значення ЛПВЩ зберігаються у межах норми.

Але більш детальна оцінка показала, що рівень ХС у 76,9% дітей був вищим за норму, при цьому у однакової кількості дітей (38,4%) виявлено граничні і високі показники. У 23,07% дітей виявлено підвищення рівня ЛПНЩ, при цьому 15,3% мали граничні значення та 7,6% — високі. Підвищення рівня ЛПДНЩ виявлено у 61,5% дітей. Рівень ТГ був вищим від норми у 61,53% дітей, у 7,6% дітей були граничні та у 53,8% — високі показники.

Відомо, що ω-3 ДПНЖК мають антиатерогенний ефект — зменшують кількість ЛПНЩ та збільшують ЛПВЩ за рахунок зниження синтезу аполіпропротеїну апоВ-100 ТГ внаслідок дії ω-3 ДПНЖК, що сприяє евакуації ЛПДНЩ із кровотоку печінки і периферичних тканин. Тому був проведений лінійний кореля-

Таблиця 4

Коефіцієнт кореляції між показниками ліпідного обміну та поліненасиченими жирними кислотами ($p < 0,05$)

ДПНЖК	ЛПДНЩ	Тригліцериди
ω -3: доказагексаснова	-0,79	-0,79
ω -6: лінолева гексадекадієнова	0,75 -0,77	0,76 -0,77

ційний аналіз за методом Пірсона для виявлення вірогідності зв'язків між показниками ліпідів та показниками ПЖК. При оцінці лінійної кореляції вважали, що значення коефіцієнта кореляції (r) більше 0,7 свідчить про високий ступінь зв'язку між величинами, від 0,3 до 0,7 — про середній ступінь зв'язку і менше 0,3 — про слабкий ступінь зв'язку (табл. 4).

За результатами дослідження виявлений зворотний зв'язок між ДГК (ω -3) та ЛПДНЩ і ТГ ($r = -0,79$). Також відмічався прямий кореляційний зв'язок між лінолевою кислотою та ЛПДНЩ ($r = 0,76$) та ТГ і зворотний зв'язок між гексадієною кислотою та ЛПДНЩ і ТГ ($r = -0,77$).

Враховуючи виявлені порушення, усім дітям до основного раціону харчування додавалися ДПНЖК у вигляді капсул «Смарт Омега для дітей». До складу Смарт Омега для дітей входять риб'ячий жир (285 мг), який містить ω -3 ПНЖК (ЕПК 18% (51,3 мг) і ДПК 12,0% (34,2 мг)), вітамін А — 500 МЕ, вітамін С — 3,8 мг, вітамін D3 — 120 МЕ. Усі діти приймали одну капсулу на добу протягом двох місяців. Після закінчення курсу лікування були проведені

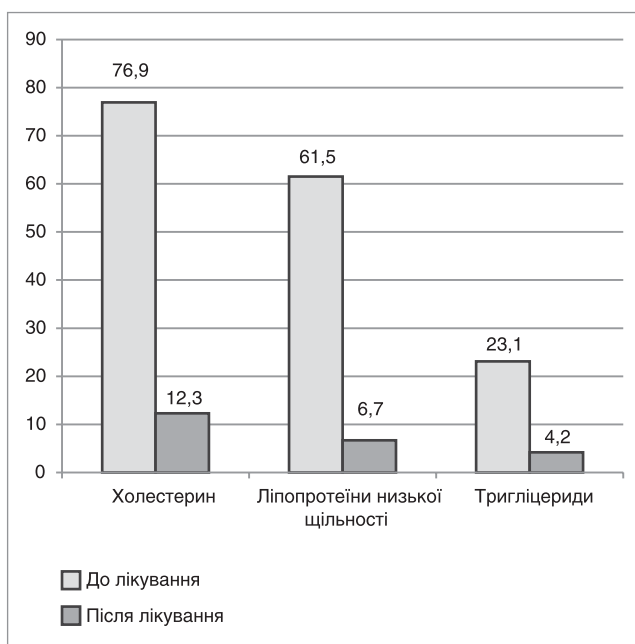


Рис. 4. Кількість дітей з порушеннями ліпідного спектра крові до та після корекції виявлених порушень, %

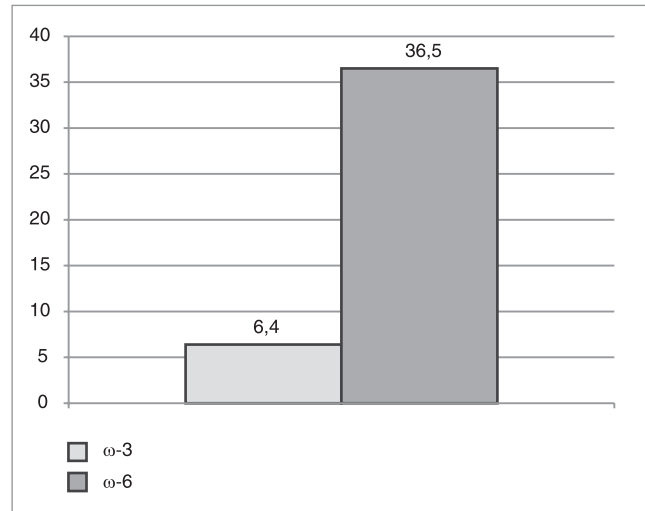


Рис. 5. Основні класи поліненасичених жирних кислот у здорових дітей після корекції виявлених порушень, %

повторні дослідження рівня ДПНЖК та ліпідограма (рис. 4).

Отримані дані свідчать про позитивний вплив вживання ДПНЖК, що призвело до зниження рівня ХС у 64,6% дітей, ЛПНЩ — у 54,8% дітей, ТГ — у 18,9% дітей.

Дослідження концентрації ДПНЖК після лікування показало підвищення рівня ω -3 та зниження рівня ω -6. Співвідношення ω -3: ω -6 після лікування склало 1:5,7 (рис. 5).

Висновки

1. Довголанцюжкові ПНЖК є одними з найважливіших есенціальних нутрієнтів, що забезпечують повноцінний розвиток дитини в усі вікові періоди, починаючи з антенатального. Результати проведених досліджень свідчать про недостатнє споживання ДПНЖК при сучасному типі харчування у дітей. Відповідно, потрібна корекція жирнокислотного забезпечення матерів у період вагітності і лактації, тобто в прекоцептуальний період, а також дітей всіх вікових категорій за рахунок збагачення продуктів дитячого харчування або використання нутрицевтиків і препаратів, що містять ω -3 ДПНЖК.

2. Крім того, існує певна категорія хворих, які отримують обмежені раціони за медичними показаннями. Найчастіше це діти з множинною харчовою алергією, які тривалий час дотримуються дієти. Оскільки риба, як високоалергенний продукт, традиційно виключається з харчування, раціон даної категорії хворих стає ще більш дефіцитним за ДПНЖК. Для корекції складу раціону дітей з харчовою алергією ефективно використовувати препа-

рати ДПНЖК [44], які призначаються під контролем переносимості і за умови відсутності в анамнезі важких і виразних реакцій на рибу, особливо на мінімальну її кількість.

3. За результатами дослідження встановлено, що здорові діти дошкільного віку мають певні порушення ліпідного спектра крові за рахунок дисбалансу важливих ДПНЖК у бік різкого зниження ω -3 та підвищення рівня ω -6. При цьому співвідношення цих ДПНЖК у середньому склало 1:23.

4. У здорових дітей дошкільного віку, незважаючи на ранній вік, вже визначаються різні порушення ліпідного обміну: середні показники загального ХС та ТГ мають граничні значення; підвищені значення ЛПНЩ та ЛПДНЩ порівняно з нормою, і, можливо, їх залежність від рівня ДПНЖК, що підтверджують показ-

ники високого кореляційного зв'язку між ω 3 (доказагексаєнова) і ω -6 (ленолева і гексадекадієнова) та ЛПДНЩ і ТГ.

5. У результаті застосування Смарт Омега для дітей відбулося покращання показників ліпідного спектра крові у 86,2% дітей та якості складу ДПНЖК у бік підвищення ω -3 та зниження ω -6, нормалізації співвідношення ω -3: ω -6 до 1:5,7.

6. Відсутність токсичних та алергічних проявів характеризує Смарт Омега для дітей як високотолерантний продукт, що дозволяє рекомендувати його для широкого використання у педіатрії.

7. Отримані дані дозволяють рекомендувати використання Смарт Омега для дітей у якості профілактичного і лікувального засобу, курсом не менше двох місяців.

ЛІТЕРАТУРА

- Абдаладзе НС, Авалиани ТВ, Цикунов СГ. (2014). Протекция неврологических нарушений у новорожденных омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами. Педиатр.3.V:71–77.
- Беляев ЕН, Чибурев ВИ, Иванов АА. (2000). Характеристика фактического питания и здоровья детей в регионах Российской Федерации. Вопросы питания.6:3–7.
- Ганчар ЕП, Кажина МВ, Яговдик ИН. (2012). Клиническая значимость омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в акушерстве. Журнал Гродненского государственного медицинского университета.2:7–10.
- Горелова ЖЮ, Левачев ММ, Орлова СВ, Торубарова НА. (1998). Динамика иммунологических показателей у детей с атопическим дерматитом на фоне гипоаллергенных диет с использованием биологически активных добавок к пище. Тезисы докладов 5-й Российской национальной конференции Человек и лекарство. Москва:360.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Захарова ИН и др. (2017). Омега — полиненасыщенные жирные кислоты: природные источники и значение в педиатрической практике. Клиническая фармакология.11:836–842.
- Драпкина ОМ, Шепель РН. (2015). Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и возраст-ассоциированные заболевания: реали и перспективы. Рациональная фармакология в кардиологии.11(3):309–316.
- Захарова ИН, Суркова ЕН. (2009). Роль полиненасыщенных жирных кислот в формировании здоровья детей. Педиатрия.6.88:84–91.
- Квашніна ЛВ, Ігнатова ТБ. (2018). Порушення ліпідного обміну — чи існує у здорових дітей, і чи є можливість усунення модифікованих факторів ризику? Современная педиатрия.1.89:64–72.
- Конь ИЯ, Шилина НМ, Вольфсон СБ, Георгиева ОВ. (2006). Использование полиненасыщенных жирных кислот в питании здоровых детей. Лечащий врач.1.
- Конь ИЯ, Шилина НМ, Коростелева ММ, Буланцева СВ. (2009). Исследование влияния рыбьего жира как источника со-3 полиненасыщенных жирных кислот на когнитивные функции школьников 5–6 лет. Педиатрия.87(1):84–88.
- Левачев ММ. (2002). Значение жира в питании здорового и больного человека: справочник по диетологии. Под ред. Тутельяна ВА, Самсонова МА. Москва: Медицина: 25–32.
- Макарова СГ, Вишнева ЕА. (2013). Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты классов ω -3 и ω -6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства. Педиатрическая фармакология.10(4):80–88.
- Макарова СГ, Вишнева ЕА. (2015). Современные представления о влиянии длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на развитие нервной системы у детей. Вопросы современной педиатрии.14(1):55–63.
- Митченко ЕИ, Романов ВЮ, Чулаева ИВ. (2011). Роль и место омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в рационе питания пациентов с метаболическим синдромом. Український медичний часопис.4(84).VII/VIII:57–59.
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432—08(2008). Москва.
- Пристром МС, Семенов ИИ, Олихвер ЮА. (2017). Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: механизм действия, доказательства пользы и новые перспективы применения в клинической практике. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.2:75–85.
- Суржик АВ. (2004). Эффективность вскармливания детей грудного возраста адаптированными молочными смесями, обогащенными длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами. Москва.
- Тутельян ВА, Спиричев ВБ. (2002). Микронутриенты в питании здорового и больного человека (справочное руководство по витаминам и минеральным веществам). Москва.
- Шилина НМ, Конь ИЯ. (2004). Современные представления о физиологических и метаболических функциях полиненасыщенных жирных кислот. Вопросы детской диетологии.2(6):25–30.
- Birch EE, Garfield S, Hoffman DR et al. (2000). A randomised controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. Dev Ved Child Neurol.42:174–181.
- Bourre J-M, Dumont O. (2002). The administration of pig brain phospholipids versus soybean phospholipids in the diet during the period of brain development in the rat results in greater increments of brain docosahexaenoic acid. Neurosci Lett. 335:129–133.
- Calder PC. (2003). Immunonutrition. BMJ. 327:117–118.
- Craig L Jensen, Maureen Maude, Robert E Anderson, William C Heird. (2000). Effect of docosahexaenoic acid supplementation of lactating women on the fatty acid composition of breast milk lipids and maternal and infant plasma phospholipids. Am J Clin Nutr.71:292-299.
- EU Commission Directive 2006/141/EC of December 2006 on infant formulae and follow-on formulae.
- Farquharson J, Cockburn F, Patrick WA. (1992). Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. Lancet.340:810–813.

26. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. FAO food and nutrition paper 91/FAO, Rome. (2010):198.
27. Field C, Van Aerde J, Robinson L et al. (2008). Effect of providing a formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids on immunity in full-term neonates. *Br J Nutrition*. 99:91—99.
28. Hamilton J, Greiner R, Salem NJr, Kim H-Y. (2000). n-3 Fatty acid deficiency decreases phosphatidylserine accumulation selectively in neuronal tissues. *Lipids*. 35:863—869.
29. Holland B, Smith L, Saarem K et al. (2003). Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*. 111:39—44.
30. Innis SM. (2014). Omega-3 fatty acid biochemistry: perspectives from human nutrition. *Mil Med*. 179.11:82—7.
31. Koletzko B, Agostoni C, Carlson S et al. (2001). Long chain polyunsaturated fatty acid (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr*. 90(4):460—4.
32. Koletzko B, Lien E, Agostoni C et al. (2008). The roles of pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recom. *Perinat Med*. 36:5—14.
33. Kovacs A, Funke S, Marosvolgyi T et al. (2005). Fatty acids in early human milk after preterm and full-term delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 41(4):454—9.
34. Lattka E, Klopp N, Demmelmair H, Klingler M, Heinrich J, Koletzko B. (2012). Genetic variations in polyunsaturated fatty acid metabolism — implications for child health. *Ann. Nutr. Metab*. 60.3: 8—13.
35. Lattka E, Koletzko B, Zellinger S et al. (2013). Umbilical cord PUFA are determined by maternal and child fatty acid desaturase (FADS) genetic variants in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *BrJNutr*. 109(7):1196—1210.
36. Lorente-Cerbian S, Costa AG, Navas-Carretero S et al. (2013). Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence. *Physiol Biochem*. 22.
37. Minda H, Kovacs A, Funke S et al. (2004). Changes of fatty acid composition of human milk during the first month of lactation: a day-to-day approach in the first week. *Ann Nutr Metab*. 48(3):202—9.
38. Montgomery R, Burton JR, Sewell RP et al. (2013). Low Blood Long Chain Omega-3 Fatty Acids in UK Children Are Associated with Poor Cognitive Performance and Behavior: A Cross-Sectional Analysis from the DOLAB Study. *PLoS One*. 24.8(6).
39. Moon RJ, Harvey NC, Robinson SM et al. (2013). SWS Study Group. Maternal plasma polyunsaturated fatty acid status in late pregnancy is associated with offspring body composition in childhood. *J Clin Endocrin Metab*. 98(1):299—307.
40. Murakami K, Idle T, Suzuki M et al. (1999). Evidence for direct binding of fatty acids and eicosanoids to human peroxisome proliferator-activated receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 260:609—613.
41. Oh SF, Vickery TW, Serhan ChN. (2011). Chiral Lipidomics of E-Series Resolvins: Aspirin and the Biosynthesis of Novel Mediators. *Biochim Biophys*. 811.11:737—747.
42. Pot GK, Prynne CJ, Roberts C et al. (2012). National Diet and Nutrition Survey: fat and fatty acid intakes from the first year of the rolling programme and comparison with previous surveys. *Br J Nutr*. 107(3):405—415.
43. Recommendations for Preventive Pediatric Health Care (2017). *Pediatrics*. April. 139.4.
44. Richardson AJ, Montgomery P. (2005). The Oxford-Durham study: a randomised, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*. 115:1360—1366.
45. Richardson AJ, Puri Prog BK. (2002). Randomised double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Neuro-Psychopharmacol. Biol Psychiatry*. 26:233—239.
46. Rump R, Merisink RP, Kester ADM, Hornstra G. (2001). Essential fatty acids composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates. *Am J Clin Nutr*. 73:797—806.
47. Russel FD, Burgin-Maunde CS. (2012). Distinguishing health benefits of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Mar Drugs*. 13.10(11).2535—59.
48. Salem NJr, Litman B, Kim H-Y, Awrisch KG. (2001). Mechanisms of action of docosahexaenoic acid. *Lipids*. 36:945—959.
49. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Advice on Fish Consumption: Benefits & Risks. (2012):http://www.sacn.gov.uk/pdfs/fics_sacn_advice_fish.pdf.
50. Second International Conference on Nutrition Rome, 19—21 November 2014 Conference Outcome Document: Rome Declaration on Nutrition ICN2 2014/2. <http://www.fao.org/3/a-ml542e>.
51. Sinn N, Bryan J. (2007). Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on ADHD-related problems with attention and behavior. *Dev Behav Pediatr*. 28:82—91.
52. Sinn N, Milte C, Howe RC. (2010). Peter Oiling the Brain: A Review of Randomized Controlled Trials of Omega-3 Fatty Acids in Psychopathology across the Lifespan. *Nutrients*. 2(2):128—170.
53. Uauy R, Birch E, Birch D P. (1992). Visual and brain function measurements in studies of n-3 fatty acid requirements of infant. *Peirano Pediatr*. 120:168—180.
54. Wurtman Richard J. (2014). A Nutrient Combination that Can Affect Synapse Formation. *Nutrients*. 6:1701—1710.

Сведения об авторах:

Квашнина Людмила Викторовна — д.мед.н., проф. руководитель отделения медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8.

Игнатова Татьяна Борисовна — к.мед.н., ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 25.10.2017 г.



Смарт Омега®

**Омега-3 ПНЖК та вітаміни
для гармонійного розвитку дитини**

Г.В. Бекетова, О.В. Солдатова

Можливості місцевої імуномодулюючої та репаративної терапії в дітей з рекурентними захворюваннями респіраторного тракту і порожнини рота*

На сьогодні в усьому світі найчастішою патологією в амбулаторній практиці педіатра та сімейного лікаря є гострі респіраторні інфекції (ГРІ). Розповсюдженість ГРІ становить 18 тис. випадків на 100 тис. дорослого населення, серед дітей цей показник в 3,6 разу вищий – більше 67 тис. випадків на 100 тис. [1,4].

Основними збудниками ГРІ в 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 метанемовіруси (5%) [15].

Найчастіше – до 5–7 разів на рік – на ГРІ хворіють діти раннього, дошкільного та молодшого шкільного віку. Схильність до повторних (рекурентних) респіраторних інфекцій (РРІ) у дітей перших 5–6 років життя пов'язана з фізіологічним віковим становленням імунної системи (ІС), особливо місцевого захисту слизових оболонок (СО) носової порожнини та порожнини рота (ПР), які є входними воротами для алергенів, харчових і мікробних антигенів [15]. Контроль (імунний нагляд) за підтриманням антигенного гомеостазу організму та рівнем обмінення СО носа і ПР різноманітними мікроорганізмами здійснюється системою антиінфекційної резистентності (CAIP), яка представлена двома ланками – мікробіологічною (усі компоненти мікробіома) та імунною (місцеві неспецифічні та специфічні фактори захисту) [5, 10], що схематично зображено на рисунку 1.

Морфофізіологічні та функціональні особливості СО

Для інфекційних агентів СО носа, ПР та глотки є найбільшою за площею контактною біологічною поверхнею (близько 200–250 см²), до складу якої, окрім епітеліоцитів, входять лейкоцити (гранулоцити), клітини Лангерганса, клітини Меркеля (містять гранули з нейро-медіаторами, як-от вазоактивний інтестинальний пептид, субстанція Р та ін.). В lamina propria СОПР містяться макрофаги, опасисті, плазматичні і дендритні клітини, лімфоцити. Епітелій взаємодіє з цими клітинами через цито- та хемокіні, а також постійно злуцується і швидко регенерує, за рахунок чого реалізує захисну функцію. Епітеліоцити разом із компонентами лімфоглоткового кільця (язиковий, піднебінні, глоткові і трубні мигдалики) є морфологічним субстратом взаємодії епітеліоцитів, лімфоїдних і дендритних клітин. СО кореня язика утворює низку коротких слабо розгалужених крипт, у глибині яких відкриваються протоки слизових і дрібних слинних залоз. У криптах міститься величезна кількість мікроорганізмів, злущених епітеліоцитів, лімфоцитів, макрофагів, гранулоцитів. У крипти та інші ділянки СО відкриваються вивідні протоки великих та дрібних слинних залоз. Саме в них секретується sIgA і IgM, лізоцим, лактоферин, пероксидаза, альфа-амілаза, мальтаза, нуклеази; лікозаміноглікани, калікреїн, гормональні речовини і фактори росту, гістатини (мають бактерицидну і фунгіцидну активність проти *Streptococcus mutans* і *Candida albicans*), антимікробні пептиди дефензини і кателіцидини тощо. Перелічені захисні фактори в кооперації з представниками мікробіома беруть участь у переключенні імунної відповіді (з Th2 на Th1), забезпеченні толерантності до харчових

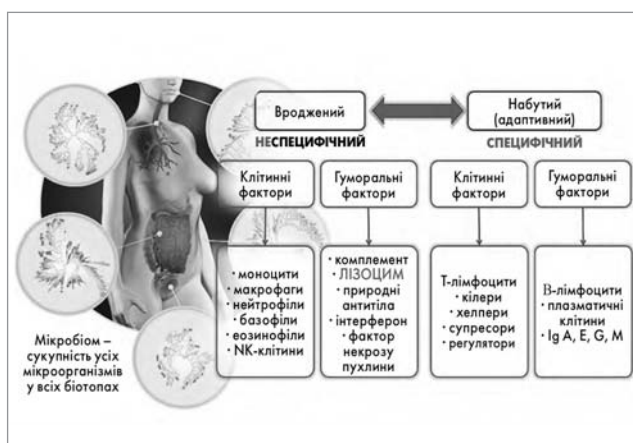


Рис. 1. Компоненти CAIP

* Опубліковано: Здоров'я України. – 2017, жовтень. – №19(416). – С. 10–11.

і мікробних антигенів, управлінні протизапальними механізмами, сприяють формуванню і подальшому підтриманню активності фізіологічного мінімально інтенсивного запалення СО та ефективного функціонування ІС і САІР [10,17].

Завдяки злагодженому функціонуванню обох ланок САІР здійснюється ефективний захист СО (так званих входних воріт) від дії екзогенних мікроорганізмів. Однак у перші 5–6 років життя дитини на тлі становлення мікріоіома та ІС існує високий ризик розвитку РРІ та уражень СОПР. Це пов'язано з особливостями функціонування лімфоїдних структур, асоційованих зі СО: низьким рівнем секреторного ІgА (sІgА), недостатньою активністю фагоцитозу, функції НК (природних кілерів), хемотаксису нейтрофілів, синтезу інтерферону і лізоциму в ротоглотковому секреті. Тому при рекурентних ураженнях ПР, мигдаликів та глотки доцільно використовувати місцеві лікарські засоби, що впливають на лімфоїдні тканини, асоційовані зі СО (mucosa-associated lymphatic tissue – MALT), через нормалізацію в ротоглотковому секреті специфічних (sІgА) та неспецифічних факторів захисту (альфа-і бета-дефензини, лактоферин, муцин, інгібітори протеолітичних ферментів, глікопротеїни, інтерферон, лізоцим).

Лізоцим у високій концентрації міститься в слині і в ротоглотковому секреті здорових осіб [19]; він є важливим компонентом першої лінії захисту СО, оскільки бере участь у процесах розпізнавання характерних мікробних субстратів (пептидоглікан та ліпотейхоєві кислоти грампозитивних мікроорганізмів, бактеріальна ДНК, N-формілметіонін, двониткова РНК вірусів, мукополісахариди клітинних стінок грибів та ін.).

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

Лізоцим (мурамідаза, фермент класу гідролаз) відкритий у 1922 р. Александром Флемінгом [20].

Лізоцим – природний антибактеріальний ензим, що руйнує клітинні стінки бактерій.

Руйнування клітинної стінки бактерій відбувається за рахунок гідролізу β-глікозидних зв'язків між залишками N-ацетилмурамової кислоти і N-ацетил-D-глюкозаміну, які стано-

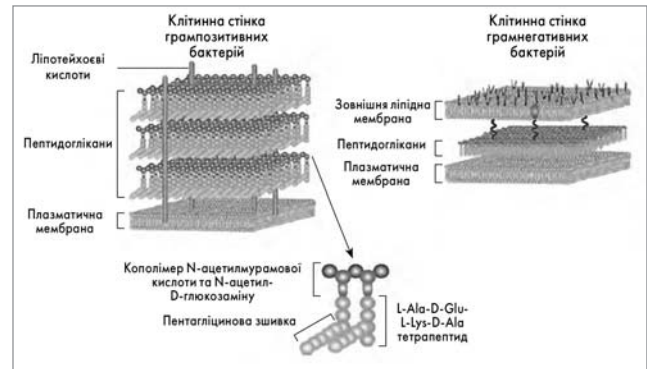


Рис. 2. Будова клітинної стінки грампозитивних і грамнегативних бактерій

влять 50% клітинної стінки грампозитивних і 10% грамнегативних бактерій (рис. 2).

Лізоцим каталізує гідроліз (1,4-β)-глікозидного зв'язку між N-ацетилмурамовою кислотою та N-ацетил-D-глюкозаміном.

Пептидоглікан при цьому зв'язується з активним центром ферменту між двома його структурними доменами. Молекула субстрату в активному центрі набуває конформації, близької до такої перехідного стану. Відповідно до механізму Філіпса лізоцим зв'язується з гексасхаридом, переводить 4-й залишок у ланцюгу в конформацію твіст-крісла; у такому напруженому стані глікозидний зв'язок легко руйнується. При цьому надзвичайно 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 глікозил-ферменту. Згодом глікозил-фермент взаємодіє з молекулою води і повертається у вихідний стан з утворенням продуктів гідролізу [16].

Окрім бактерицидної дії, лізоцим також реалізує противірусні ефекти щодо широкого спектра вірусів, у тому числі герпесвірусів [15]. Відомо, що під дією лізоциму активуються фактори імунітету, які перешкоджають розмноженню вірусів.

На сьогодні не викликає сумніву і антимікотична активність лізоциму [19]. Останній у великій кількості міститься в цитоплазматичних гранулах у макрофагах і поліморфноядерних лейкоцитах, у шкірі, селезінці, печінці, кістковому мозку, підшлунковій залозі, СО травного шляху (ТШ), а також у носоглотковому і травних секретах, слині, сироватці крові, слюзовій рідині та грудному молоці [19]. Зазначимо, що концентрація лізоциму в материнському

молозиві і молоці значно вища, ніж у коров'ячому, та продовжує зростати через півроку після початку годування дитини [14]. Це відіграє важливу роль, адже лише до 6 місяців дитина має достатній запас материнських факторів захисту, а їх власна продукція ще є недосконалою [15, 20].

Лізоцим — універсальний неспецифічний фактор захисту, який тісно взаємодіє з іншими гуморальними ланками вродженого імунітету (β -лізин, пропердин та інші компоненти системи комплементу). З'ясовано, що при зниженні останніх зменшується і вміст лізоциму в сироватці крові. Доведено, що лізоцим активує інші компоненти гуморальної регуляції [3]. Місцевий імуномодулюючий ефект лізоциму реалізується завдяки стимуляції синтезу sIgA та потенціюванню активності комплексу sIgA з фракцією С3 системи комплементу. Лізоцим також зменшує проникнення чужорідних антигенів в організм завдяки стимуляції фагоцитозу, що сприяє реалізації функцій макрофагів і Т-лімфоцитів та здійсненню імуномодулюючого впливу.

Дослідженнями доведено [2], що лізоцим пригнічує вільнорадикальне окислення, а також забезпечує мембраностабілізуючий ефект.

Протизапальні ефекти лізоциму реалізуються завдяки пригніченню калікреїнінової системи та корекції активності α -1-інгібітора еластази [1,2].

Зменшення вмісту ендogenous лізоциму спостерігається під впливом забруднення атмосфери, стресів, інфекційних агентів, харчових і медикаментозних ксенобіотиків, алергічних та рекурентних захворювань, асоційованих з інфекціями [8].

Доведено, що дефіцит лізоциму в ТШ призводить до зниження протиадгезивних і біфідогенних властивостей травних секретів та порушення процесів травлення з активацією умовно-патогенної мікрофлори і проникненням мікроорганізмів через фізіологічні бар'єри з розвитком ендogenous інфекції в дітей. Низький рівень лізоциму в ТШ є однією з причин хронізації алергічних та гастроентерологічних захворювань у дітей [2,8].

Лізоцим добре проникає в різні тканини і повільно виводиться. Так, при внутрішньом'язовому застосуванні його максимальна концентрація спостерігається в крові, при інгаляційному — у легенях. У разі перорального прийому 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 [15].

У медичній практиці використовують лізоцим білка курячого яйця. Існуюча ідентичність фізико-хімічних властивостей та антигенних структур ендogenous (людського) та екзogenous (білка курячого яйця) лізоциму дає можливість використання останнього в якості терапевтичного засобу з мінімальним ризиком виникнення побічних ефектів.

Ефект екзogenous лізоциму залежить не тільки від його дози, але й від функціонального стану організму, активності імунної системи. Стимуляція лізоцимом неспецифічної резистентності [12,21] найбільш доцільна в дітей груп ризику РРІ та частоті патології ПР. Таким пацієнтам слід призначати лізоцимвмісні препарати, зокрема Лісобакт®, який містить лізоциму гідрохлорид у комбінації з водорозчинним вітаміном В₆.

Піридоксину гідрохлорид бере участь в обміні глутатіону, забезпечує антиоксидантний захист, зменшує ушкодження клітин, сприяє їх регенерації, контролює запальні реакції на фоні інфекційних процесів, коли потреба в піридоксині значно зростає; недостатність вітаміну В₆ проявляється низкою симптомів, у тому числі ураженням СО [9,13,18].

При вивченні динаміки стану мікрофлори ротоглотки на фоні терапії Лісобактом реєструється зниження активності факультативних анаеробів, нормалізація балансу аеробів та анаеробів, відновлення процесів протеолізу та муциноутворення, а також нормалізація рівня sIgA в слині, що підтверджує доцільність використання препарату не тільки для лікування [11], а й з метою профілактики РРІ та уражень СОПР у дітей в осінньо-зимовий період [6,7].

Чим обумовлюється вибір препарату?

По-перше, високим вмістом лізоциму (20 мг).

По-друге, його ефективністю щодо як грам-позитивних, так і грамнегативних мікроорганізмів, а також грибів і вірусів та здатністю підвищувати чутливість бактерій до дії антибіотиків.

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

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

По-п'яте, доцільно застосовувати місцевий засіб Лісобакт® з огляду на його здатність прискорювати терміни одужання та покращувати якість життя пацієнтів.

По-шосте, використання сучасної 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 ГРІ (фарингіти, тонзиліти, тонзилофарингіти) та уражень СОПР

(стоматити, гінгівіти, пародонтити). Після розсмоктування таблетки максимальна концентрація лізоциму в сироватці крові досягається через 1–1,5 години.

Отже, використання препарату Лісобакт® у дітей дає змогу підвищити локальний неспецифічний імунний захист та резистентність СО ротоглотки, прискорити репарацію епітелію, запобігти приєднанню вторинної інфекції, скоротити тривалість лікування. Препарат безпечний, простий у використанні, що обґрунтовує доцільність його включення до класичних схем терапії дітей з РРІ та ураженнями СОПР як у госпітальних, так і в амбулаторних умовах.

Список літератури знаходиться в редакції

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, 9.
Солдатова Оксана Владимировна — к.мед.н., доц. каф. детских и подростковых заболеваний НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Статья поступила в редакцию

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**

Е.В. Шутова

Ацетонемический синдром у детей: вопросы диагностики и терапии

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.2(90):114-123; doi 10.15574/SP.2018.90.114

В статье представлены основные аспекты диагностики и лечения ацетонемического синдрома (АС) — одного из наиболее частых патологических состояний у детей. Выделены звенья патогенеза, обоснована и представлена схема лечения в зависимости от периода течения АС. Особое внимание уделяется комплексной терапии, направленной на купирование метаболических нарушений при ацетонемическом кризе у детей, что способствует регрессии и купированию клинических симптомов.

Ключевые слова: ацетонемический синдром, дети, диагностика, лечение.

Acetonemic syndrome in children: diagnosis and management

O.V. Shutova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

The article presents the key aspects of diagnosis and management of acetonemic syndrome (AS) that is one of the most frequent pathological conditions in children. The detailed components of pathogenesis are singled out, the management regimen depending on the period of disease course is substantiated. Particular attention is paid to complex therapy aimed at arresting metabolic disorders in the acetonemic crisis (AC) in children, contributing to regression and relief of clinical symptoms.

Key words: acetonemic syndrome, children, diagnosis, management.

Ацетонемічний синдром у дітей: питання діагностики і терапії

О.В. Шутова

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

У статті показано основні аспекти діагностики і лікування ацетонемічного синдрому (АС) — одного з найчастіших патологічних станів у дітей. Виділено ланки патогенезу, обґрунтовано і наведено схему лікування залежно від періоду перебігу АС. Особливу увагу приділено комплексній терапії, спрямованій на купірування метаболічних порушень при ацетонемічному кризі (АК) у дітей, що сприяє регресії і купіруванню клінічних симптомів.

Ключові слова: ацетонемічний синдром, діти, діагностика, лікування.

Ацетонемический синдром (АС) — комплекс симптомов, обусловленный повышенным содержанием в крови кетоновых тел (более 30 мг/л-гиперкетонемия): ацетона, ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот — продуктов неполного окисления жирных кислот, что сопровождается кетонурией.

В детском возрасте — это одно из часто встречаемых патологических состояний. В последние годы в структуре госпитализируемых детей значительно увеличился удельный вес детей с АС — в 2,1 раза [9]. Высокая частота АС наблюдается у детей раннего, дошкольного и младшего школьного возраста [6]. Частота вторичного АС в структуре патологии возросла в 4,8–5,4 раза [8].

Выделяют два периода АС: ацетонемический криз (АК) и межприступный период.

Ацетонемический криз — периодически возникающее состояние, обусловленное повышенным содержанием в крови кетоновых тел и проявляющееся в виде:

- гиперкетонемии;
- ацетонурии;
- ацидоза.

Ацетонемические кризы наиболее часто развиваются в результате погрешностей в диете (кетогенная диета), стрессовых ситуаций, вирус-

ных заболеваний, физических нагрузок, вирусных инфекций и острых кишечных инфекций.

Кетоз развивается в том случае, если скорость образования кетоновых тел превышает скорость их утилизации периферическими тканями и выведение из организма. При значительном повышении уровня кетоновых тел возникает метаболический ацидоз (кетацидоз). Избыток кетоновых тел оказывает наркотическое действие на центральную нервную систему и раздражает слизистую желудочно-кишечного тракта. Описанные неблагоприятные эффекты недиабетического кетацидоза в сочетании с другими наруше-

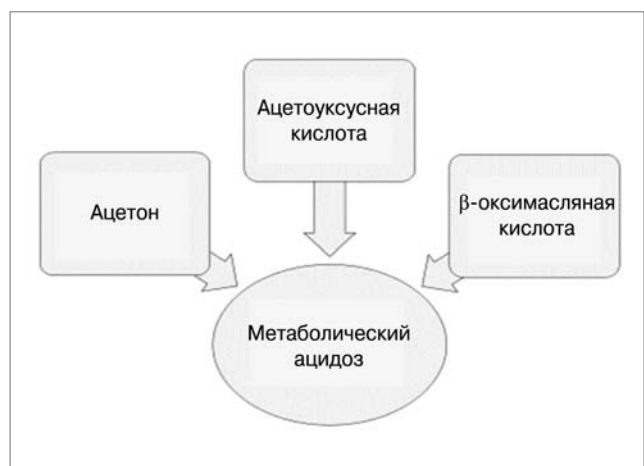


Рис. 1. Схема кетоза



Рис 2. Рабочая классификация ацетонемического синдрома

ниями водно-электролитного баланса определяют течение заболевания (рис.1).

В межприступный период клинические проявления обусловлены первичной патологией, на фоне которой возникает АС.

В отечественной педиатрии принято выделять **первичный** (идеопатический) и **вторичный** АС [3,5]. Гиперкетонемию **при сахарном диабете выделяют в отдельную категорию** (рис.2).

В англоязычной литературе принят термин «**Синдром циклической рвоты**» – СЦР (Cyclic Vomiting Syndrome – CVS). Синдром циклической рвоты (Cyclic Vomiting Syndrome) в Римских критериях диагностики [7,18] представлен в рубриках:

- Группа G. Новорожденные и дети раннего возраста
- ✓ G3 – синдром циклической рвоты;
- Группа H. Функциональные расстройства: дети и подростки
- ✓ H1a – синдром циклической рвоты.

В МКБ-10 АС не выделяется как отдельная нозологическая форма; в разделе XVIII выделена рубрика R.82.4 – ацетонурия; E.87.2 – метаболический недиабетический кетоацидоз.

Под СЦР понимают заболевание преимущественно детского возраста, проявляющееся стереотипными повторными эпизодами рвоты, сменяющимися периодами полного благополучия.

В настоящее время предложены следующие диагностические критерии СЦР:

1. Возникновение двух или более эпизодов интенсивной, упорной тошноты и периодической рвоты продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней на протяжении шести месяцев.

2. Эпизоды (клинические проявления) одинаковы в каждом случае.

3. Межприступный период с возвратом к исходному состоянию здоровья может составлять до нескольких месяцев.

4. После проведения дифференциальной диагностики исключены другие заболевания [18].

Имеющиеся представления об этиологии АС базируются на выявлении главного триггерного фактора – относительной или абсолютной недостаточности углеводов в рационе пациентов и/или преобладания кетогенных аминокислот и жиров для обеспечения энергетических потребностей организма [14]. Причинами повышенного образования кетонных тел у детей могут быть снижение концентрации глюкозы и относительно высокий уровень неэстерифицированных жирных кислот. Также способствует развитию кетоза у детей врожденная или временная недостаточность ферментов, которые обуславливают β-окисление жирных кислот. Особенностью метаболизма у детей также является снижение процессов кетоллиза, т.е. утилизации кетонных тел. Важным показателем склонности детей к кетонемии считают слабую ответную реакцию на глюкагон во время голодания, а также меньшее количество гликогена при более высоком уровне метаболизма [4].

Первичный (генетически детерминированный), или идиопатический, АС рассматривают как аналог СЦР, учитывая общие патогенетические механизмы [5,18]. Проблему первичного АС связывают с особенностями нервно-артритической аномалии конституции (НААК). В основе первичного АС – нарушение пуринового обмена с избыточной продукцией мочевой кислоты и ее предшественников. Нервно-артритическая аномалия конституции – энзимдефицитное состояние, которое возникает вследствие недостаточности ферментов печени (глюкозо-6-фосфатазы, гипоксантин-гуанин-фосфорибозилпиروفосфатсинтетазы), низкой ацетилирующей способности ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА); обусловлено дефицитом щавелевой кислоты, которая необходима для включения ацетил-КоА в цикл Кребса. Первичный АС можно классифицировать как болезнь адаптации у детей с НААК. Нарушение медиаторных функций нервной системы (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы), нарушение вегетативной регуляции приводят к нарушению углеводного и липидного обменов. Развитию первичного АС способствуют особенности метаболизма у детей с НААК: снижение интенсивности процессов утилизации кетонных тел, меньшее количество запасов гликогена в печени при более высоком

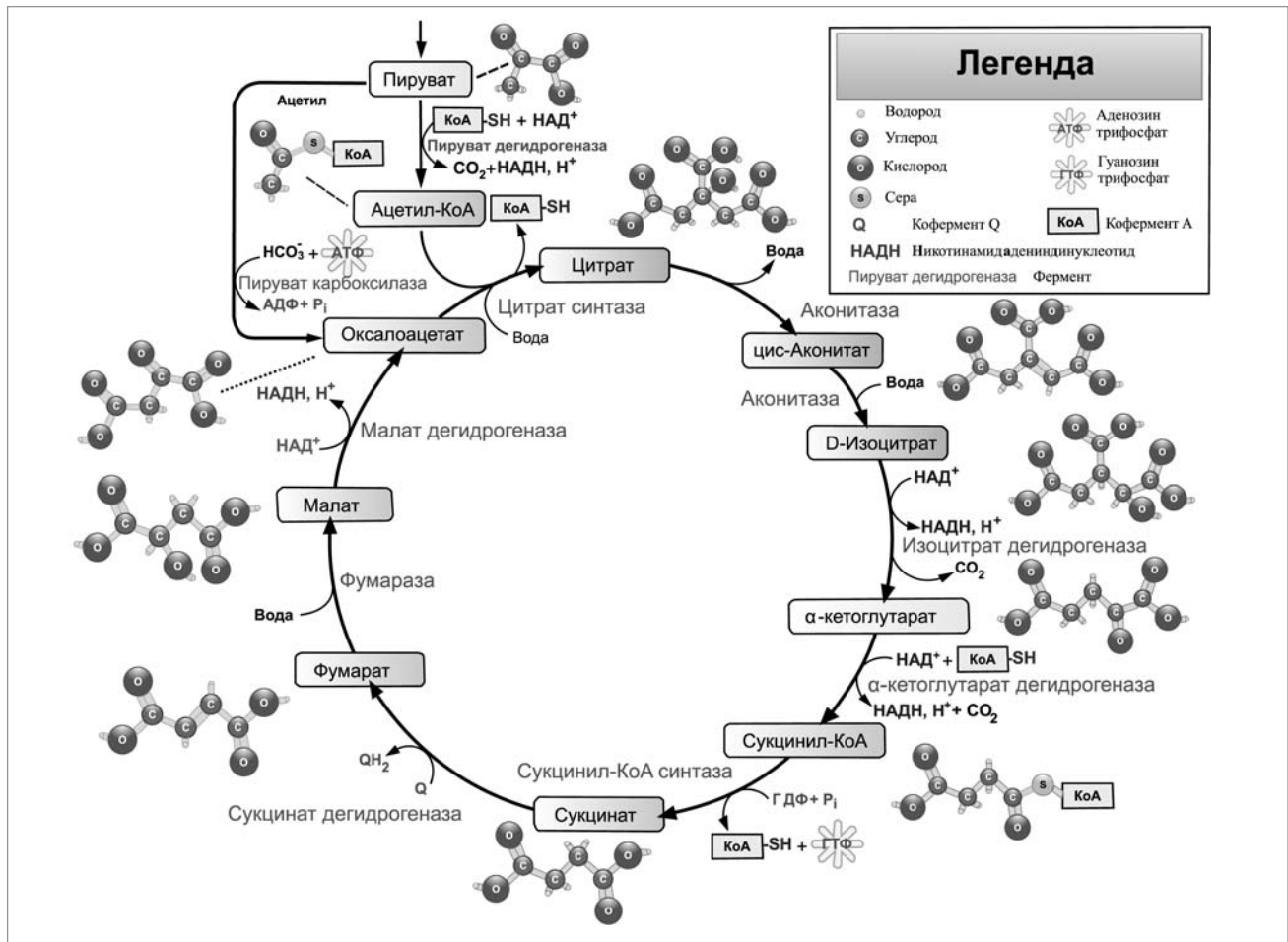


Рис. 3. Цикл трикарбоновых кислот

уровне метаболизма [13,14]. Для детей с НААК характерна повышенная возбудимость и быстрая истощаемость нервной системы, гиперурикемия, периодические метаболические кризы с развитием кетонемии, ацетонурии, ацидоза. С 2–3-летнего возраста появляются эквиваленты подагрических приступов и кризов в виде преходящих ночных болей в суставах, абдоминальные боли спастического характера. Для них характерны непереносимость запахов, мигреноподобные головные боли, функциональные расстройства билиарной системы. Типична уратурия, периодическая дизурия, аллергические проявления. Периодически появляются типичные ацетонемические кризы. У детей препубертатного и пубертатного возрастов развиваются астеновегетативные синдромы. С возрастом возможно возникновение артериальной гипертензии, сахарного диабета.

Вторичный АС возникает на фоне различных инфекционных и соматических заболеваний, хирургической патологии: инфекционного токсикоза; ОРВИ с гипертермическим синдромом, патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что сопровождается признаками

интоксикации, холестаза [2,5,22]. Причиной вторичного синдрома ацетонемической рвоты детей может быть также голодание [7]. Наиболее частая причина вторичных ацетонемических состояний в детском возрасте — нарушения в рационе питания за счет избытка жиров и дефицита углеводов.

В последние годы наблюдается увеличение частоты развития как первичного, так и вторичного АС у детей. По данным разных авторов, вторичный АС встречается в два раза чаще, чем первичный [3,7,20].

В физиологических условиях пути катаболизма углеводов, белков и жиров на определенном этапе пересекаются в цикле Кребса — универсальном источнике энергии в организме (рис. 3).

Одним из основных компонентов цикла мочевины (орнитиновый цикл Кребса) — основного пути обезвреживания аммиака в организме — является аминокислота аргинин. Аргинин — основной субстрат образования энергии в цикле Кребса, улучшает работу цитохромоксидазной системы (цитохром Ц450),

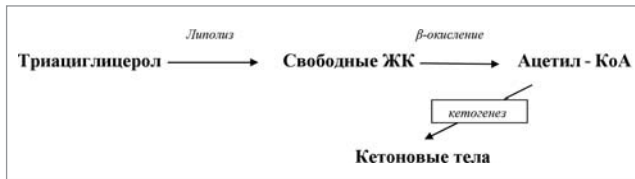


Рис. 4. Схема кетогенеза жирных кислот

усиливает детоксикационную функцию печени. У детей в результате недостаточного запаса гликогена в печени возникает относительный или абсолютный недостаток углеводов (прежде всего, глюкозы), являющейся универсальным источником энергии. Повышенные энергозатраты ведут к усилению липолиза. При усиленном липолизе значительно возрастает количество жирных кислот (ЖК), поступающих в печень. Жирные кислоты трансформируются в «универсальный метаболит» — ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА). При снижении активности утилизации продуктов липолиза возникает нарушение метаболизма ЖК, утилизация ацетил-КоА идет преимущественно по пути кетогенеза (рис. 4).

Метаболические нарушения при АС обусловлены повышением в крови продуктов неполного окисления ЖК — кетоновых тел: ацетона, ацетоуксусной кислоты и β-оксималяной кислоты. Ацетонемический синдром обусловлен функциональной незрелостью ферментной системы печени и поджелудочной железы у детей. Кетоновые тела образуются, преимущественно, в печени и представляют собой

промежуточные продукты углеводного и жирового обмена [12,17]. Возможные варианты утилизации кетоновых тел (ацетоуксусная, β-оксималяная кислота и ацетон): окисление в тканях до углекислого газа и воды либо выведение из организма в не изменённом виде почками, лёгкими и ЖКТ (рис.5).

Поскольку кетоновые тела образуются в печени в результате неполного окисления ЖК, наличие ацетонемии не имеет прямой связи с функциональной недостаточностью поджелудочной железы (ее выявляют только у трети больных), а скорее свидетельствует о нарушении функции печени. В частности, нарушается активность ряда ферментов, участвующих в пуриновом обмене и в синтезе мочевой кислоты [8].

Ацетонемический синдром сопровождается высоким риском формирования таких социально значимых патологий, как метаболический синдром, подагра, мочекаменная и желчнокаменная болезнь, ожирение, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, интерстициальный нефрит, нефрокальциноз и др. [3,18]. При АС необходимо проведение дифференциальной диагностики состояний, сопровождающихся кетоацидозом; особого внимания требуют дети с впервые возникшим АС.

Для ацетонемических состояний характерны **клинические проявления**, которые сопровождаются симптомами интоксикации, токсического поражения печени, функциональными расстройствами ЖКТ. Клиническая картина кетоацидоза обусловлена раздражением ЖКТ избытком кетоновых тел, что ведет к появлению рвоты и болевому абдоминальному синдрому. Со стороны ЦНС токсическое воздействие проявляется возбуждением или вялостью, а также способствует развитию неукротимой рвоты [10,18]. Основные клинические проявления АС — это повторные эпизоды многократной или неукротимой рвоты, специфический запах ацетона изо рта, отсутствие аппетита, абдоминальный синдром, дегидратация, быстро развивающиеся признаки интоксикации (вялость или возбуждение, головная боль, бледность и мраморность кожных покровов), повышение температуры, гемодинамические расстройства (гиповолемия, ослабление сердечных тонов, тахикардия, аритмия). Во многих случаях АС у детей отмечается на фоне функциональных и органических заболеваний пищеварительной системы, в частности,

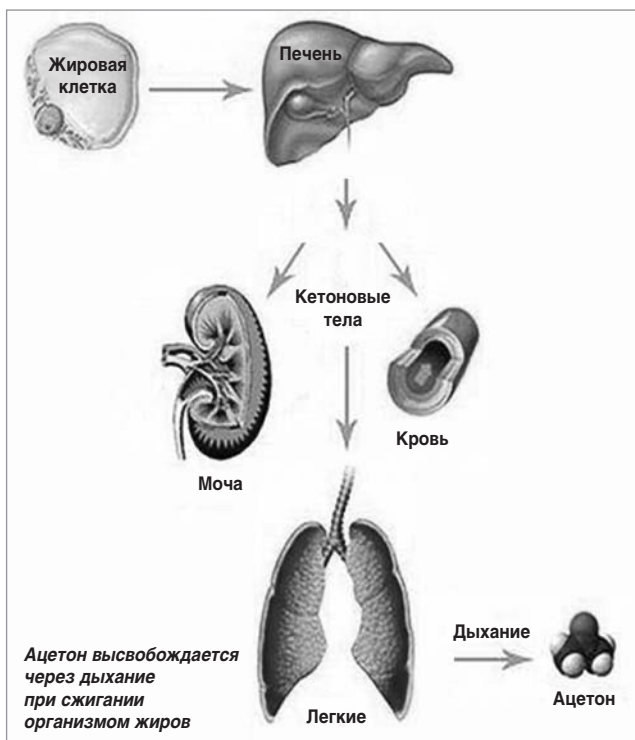


Рис.5. Пути выведения кетоновых тел

патологии поджелудочной железы и гепатобилиарного тракта как причины метаболических расстройств, что обуславливает клинические проявления [16].

Для дифференциальной диагностики СЦР и вторичного АС обязательно проведение обследования с определением уровня электролитов крови, глюкозы, мочевой кислоты, аммиака, аминокислот, АКТГ, креатинина, биохимических показателей, кетоновых тел и пр. Необходимо помнить, что ацетонемические состояния могут быть проявлением самых различных заболеваний (рис. 6). По показаниям проводят дополнительные методы исследования [7].

В клинической практике для выявления кетоновых тел используют преимущественно качественные и полуколичественные пробы. Согласно этим методикам, наличие ацетоацетата в клиническом анализе мочи может измеряться от «+» к «++++». Определение кетоновых тел в моче — не прямой показатель кетонемии. Степень ацетонурии в «+++» соответствует повышению уровня кетоновых тел в крови в 400, а «++++» — в 600 раз.

Оптимально использовать диагностические тесты для определения кетонов в моче: изменение окраски, появление фиолетовой окраски тест-полоски (согласно инструкции) свидетельствуют о наличии и степени выраженности ацетонемии: появление фиолетового окрашивания тест-полоски свидетельствует о наличии ацетонемии. В основе принципа работы тест-полосок лежит метод «сухой химии», который базируется на принципе изменения окраски определенной зоны в результате взаимодей-

Клинические и лабораторные проявления ацетонемического синдрома	
Проявления	Диагностика
<ul style="list-style-type: none"> • многократная рвота • тошнота • боль в животе • отказ от еды • диарея • специфический запах «ацетона» • головная боль • повышение температуры тела • жажда • вялость, раздражительность • бледность и сухость кожных покровов • присутствие ацетона в моче 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Тест-полоски для определения ацетона (кетонов) в моче (кетотесты) представляют собой визуальные индикаторные (сенсорные) полоски для <i>in vitro</i> качественного и/или полуколичественного определения кетоновых тел в моче. ✓ Методика определения ацетоацетата в клиническом анализе мочи (от «+» до «++++») ✓ Анализ на содержания β-кетонов в крови (норма — <0,5 ммоль/л; повышенный уровень — 0,5–1,0 ммоль/л; кетоацидоз диагностируют при концентрации β-кетонов > 3 ммоль/л)

Рис. 6. Клинические и лабораторные проявления ацетонемического синдрома

Принципы лечения

1. Купирование ацетонемического криза

- Диетотерапия
- Регидратационная терапия
- Прокинетики
- Энтеросорбенты
- Гепатопротекторы
- Ферменты
- Противорвотные
- Метаболическая терапия

2. Терапия в межприступный период

- Противорецидивное лечение основного заболевания (профилактика рецидивов АС)

Таблица продуктов для детей с ацетонемическим синдромом

МОЖНО	ОГРАНИЧИТЬ	НЕЛЬЗЯ
Говядина, кролик, индейка (мясо взрослых животных)	Консервы	Супы на мясных или костных бульонах, мясо молодой птицы, телятина, субпродукты (печень, мозги, почки); копчения, маринады
Морская рыба, бурые и зеленые водоросли	Селедка, соленая рыба, икра, рыбные консервы, морепродукты	Супы на рыбном бульоне, раки, речная рыба (за исключением судака, щуки)
Супы на овощном отваре, картофель, свекла, морковь, огурцы, кабачки, белокачанная капуста, лук, редис, салат, укроп.	Супы с использованием томатов, цветная капуста, редька, бобовые	Супы на грибном бульоне, зеленый борщ, томаты, баклажаны, сладкий перец, грибы, шпинат, щавель, петрушка, ревен, кетчуп, аджика, майонез
Каши: гречневая, овсяная, рисовая, кукурузная; сухари, несдобное печенье, мармелад, желе, карамель	Макаронные изделия, бисквит, кекс	Сдоба, слоеное тесто, чипсы, кондитерские изделия с кремом, шоколад
Некислые яблоки, груши, сладкие ягоды, виноград, персики, абрикосы, черешня	Бананы, киви, финики, инжир, мандарины	Все кислые фрукты
Молоко, кефир, ряженка, творог, брынза (со сниженным содержанием жира)	Сметана, нежирный сыр	Жирный творог, сыр, йогурт
Компот из сухофруктов, морсы из ягод, соки с мякотью, зеленый чай		Отвар шиповника, черный чай, кофе, газированные напитки, концентрированные соки

Рис. 7. Принципы лечения ацетонемического синдрома

ствия реагентов, нанесенных на полоску, с компонентами, содержащимися в моче. Уровень кетонов в моче может повыситься раньше, чем в сыворотке крови.

Более точный метод определения кетоновых тел — анализ содержания β-кетонов в крови (норма — <0,5 ммоль/л, повышенный уровень — 0,5–1,0 ммоль/л; кетоацидоз — при концентрации β-кетонов >3 ммоль/л) [16].

При выявлении АС важно определить его характер (первичный или вторичный), что позволит дифференцированно подойти к лечению этих состояний.

В лечении пациентов с АС выделяют два этапа: купирование АК и профилактические мероприятия в межприступный период, позволяющие предупредить рецидив патологии. В период АК лечение направлено на элиминацию кетонов и купирование ацидоза. Патогенетически обоснованными являются диетическая

коррекция, назначение регидратационной терапии, применение глюкозы и средств метаболической терапии. Индивидуально назначается симптоматическая терапия. Основные направления терапии АС зависят от степени тяжести развившихся метаболических нарушений.

Диета в период АК. В течение первых 3–5 дней рекомендуется постепенное восстановление водно-солевого баланса естественным путем и постепенное расширение диеты. Необходимо давать достаточное количество жидкости, диету следует расширять осторожно, ребенок должен есть небольшими порциями, не меньше 5–6 раз в день. Разрешаются сухарики (желательно домашнего приготовления), галетное печенье, печеное яблоко, затем картофельное пюре (на воде, затем можно добавить немного сливочного масла), каши, нежирные овощные супы, нежирная говядина (не телятина, которая содержит много пуринов, как и мясо птицы), отварной картофель, каши (кроме пшенной и перловой), некислые фрукты и ягоды, а также отвары из них.

Рекомендуются продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы, но при этом минимальное количество жиров. Популярна диета «BRAT» (Bananas — банан, Rice — рис, Applesauce — пюре из печеного яблока, Toast — подсушенный хлеб) или BRATT (плюс Tea — чай), или BRATTY (плюс Yogurt — йогурт), которую назначают в зависимости от возраста и состояния ребенка [15]. При улучшении общего состояния после прекращения рвоты в рацион можно ввести кефир, молоко, овощной суп. В течение последующих 2–3 недель следует придерживаться щадящей диеты, исключив все маринады и копчености, субпродукты. Продукты необходимо готовить на пару или варить. Кормить ребенка необходимо дробно, небольшими порциями. Наряду с расширением диеты, необходимо ограничить употребление мяса, колбас, сливочного масла, блюд из печени, мозга, почек, богатых пуринами.

Программа **регидратационной терапии** должна учитывать: определение суточной потребности в жидкости и электролитах, определение типа и степени дегидратации, определение дефицита жидкости, определение текущих потерь жидкости. При необходимости возможна комбинация оральной и инфузионной терапии [11,19,21]. Суточную потребность в жидкости определяют по формуле:

$V_{сут.} = ДЖ + ФП + ЖТПП$ (в/в, п/о, с пищей и едой), где ($V_{сут.}$ — суточная потреб-

ность в жидкости, ДЖ — дефицит жидкости, ФП — физиологическая потребность в жидкости, ЖТПП — текущие патологические потери жидкости.

Физиологическая потребность в жидкости определяется по методу **Holiday Segar**:

масса тела	Суточная потребность
1 — 10 кг	100 мл/кг
10,1 — 20 кг	1000 мл + 50мл / кг свыше 10 кг
больше 20 кг	1500 мл + 20 мл/кг свыше 20 кг

Дефицит жидкости (по степени обезвоживания): $ДЖ. = \% \text{ обезв.} \times 10 \times Мт$ (кг).

Расчет текущих патологических потерь жидкости:

- ✓ при повышении t тела на каждый градус сверх $37,5^{\circ}C$ потери составляют 10 мл/кг/сут;
- ✓ при одышке на каждые 20 дыхательных движений сверх нормы — потеря 15 мл/кг/сут;
- ✓ парез кишечника II степени — 20 мл/кг/сут;
- ✓ парез кишечника III степени — 40 мл/кг/сут;
- ✓ потери со свищами, рвотой, поносом оцениваются путем измерения объема потерь или взвешиванием пеленок, памперсов.

При АС в сочетании с обезвоживанием I-й степени (потеря веса не более 5%) показана диетотерапия с включением легкодоступных углеводов и ограничением жиров. Рекомендуется назначение прокинетики. Если АС сопровождается дегидратацией II-й степени (6–9% потери массы тела), то необходимо проведение инфузионной терапии (ИТ). При этом объем жидкости для внутривенного введения должен составлять 40–50% от суммы дефицита жидкости и физиологической потребности для данного возраста. Одной из наиболее популярных является оценка потребности в воде на основании массы тела [11].

При АС, которые сопровождаются дегидратацией III-й степени (более 10% потери массы тела), наличием декомпенсированного метаболического ацидоза — кетоацидоза, гемодинамических и микроциркуляторных нарушений, объем ИТ составляет от 60 до 100% суммы дефицита жидкости, физиологической потребности и текущих патологических водных потерь. Лечение таких детей рекомендуется проводить в условиях отделений интенсивной терапии под контролем состояния цен-



Рис. 8. Оптимизация лечения ацетонемического синдрома у детей

тральной гемодинамики, водно-электролитного и кислотно-основного равновесия [11].

Задачи **инфузионной терапии**: нормализация объема, состава и свойств экстрацеллюлярной и интрацеллюлярной жидкости, детоксикация, проведение парэнтерального питания. В качестве инфузионных растворов используются 5–10% раствор глюкозы, 0,9% раствор натрия хлорида в соотношениях 1:1 или 2:1, ксилат (способствуют прекращению кетогенеза); соотношение коллоидных и кристаллоидных растворов 1:2 с учетом показателей водно-электролитного обмена. Стартовый инфузионный раствор при АС (с изотоническим видом обезвоживания) — глюкоза.

При нетяжелом обезвоживании приблизительный объем растворов для оральной регидратации (в мл), который необходимо дать ребенку в первые 4 ч, рассчитывают, умножив массу тела ребенка на 40. При умеренном обезвоживании объем растворов для оральной регидратации (в мл), который необходимо дать ребенку в первые 4 ч, рассчитывают, умножив массу тела ребенка на 75. Доля оральной регидратационной смеси в суточном объеме должна составлять 50–60%. Когда ребенок начинает охотно пить достаточное количество жидкости, парэнтеральное введение инфузионных растворов следует полностью или частично заменить оральной регидратацией. Каждые 10–15 мин следует поить ребенка сладким чаем

с лимоном, компотом из сухофруктов, негазированной щелочной минеральной водой, глюкозо-солевыми растворами для оральной регидратации [4,15,16].

Для улучшения **детоксикационного, гепатопротекторного и противоастенического** эффекта в дополнение к базисной терапии рационально включать средства, содержащие аргинин и бетаин (рис. 8). В педиатрической практике может быть рекомендовано средство «ГЕПАРГИН®» [6].

При необходимости проводится очистительная клизма с 1–2% раствором гидрокарбоната натрия (100–150 мл на год жизни). Медикаментозная терапия по показаниям включает спазмолитики, прокинетики, противорвотные средства, ферменты, энтеросорбенты в возрастных дозировках.

Лечение АС в межприступный период направлено на профилактику рецидивов АК, проводится противорецидивное лечение основного заболевания. При этом рассматриваются вопросы: режима дня; диеты; фитотерапии; применения гомеопатии; санаторно-курортного лечения. Медикаменты назначают лишь по строгим показаниям, например: лекарственные средства, используемые при мигрени; лекарственные средства, нормализующие мочевую кислоту; анксиолитики, седативные препараты; ферменты и другие. Большое значение имеет **соблюдение режима дня**, достаточное пребы-

вание на свежем воздухе, регулярные физические нагрузки без переутомления, водные процедуры (плавание, контрастный душ, обливание), продолжительный сон, витаминизированное питание, следует избегать гиперинсоляции, сократить время просмотра телевизора и работы с компьютером. Следует придерживаться следующих **принципов питания**. Основной принцип — это **исключение** из рациона продуктов, содержащих пуриновые основания, и **ограничение** продуктов, содержащих жиры. Обильное питье с использованием щелочных минеральных вод, зеленого чая. Частое дробное питание до 5–6 раз в сутки. В диете **должны преобладать**: молочные продукты — молоко, кефир, ряженка с низким уровнем жира, брынза, сыр твердый; овощи — супы и борщи на овощном отваре, картофель, свекла, морковь, лук, кабачки, огурцы, белокочанная капуста, редис, салат; фрукты — некислые яблоки, груши, арбуз, дыня, абрикосы, грейпфрут, лимон, черешня; крупы — гречневая, рис, пшеничная, овсяная, пшено, перловая; мясные продукты — мясо взрослых животных (говядина, нежирная свинина), индейка, кролик, куры (1–2 раза в неделю), яйца (одно в день в вареном виде); морепродукты — морские сорта рыбы, морская капуста; напитки — свежевыжатые соки с мякотью, клюквенный морс, компот из сухофруктов, зеленый чай. **Ограничивают**

мясо, особенно тушенку и солонину, рыбу (жареная, копченая), крабовые палочки, жиры животного происхождения, апельсины, мандарины, бананы, финики, помидоры, макаронные изделия, бисквиты, кексы. **Полностью исключаются**: мясные продукты — мясо молодых животных (телятина, цыплята), жирная свинина, утка, студень, крепкие рыбные и мясные бульоны, колбасные изделия, субпродукты (печень, мозг, почки); морепродукты — черная и красная икра, шпроты, сардины, сельдь; некоторые овощи — грибы (белые сушеные), шпинат, ревень, спаржа, щавель, бобовые, петрушка, цветная капуста; сладости и напитки — шоколад, кофе, какао, крепкий черный чай, газированная вода и сдоба; а также все виды консервов, орехи, чипсы, сметана, киви. На ночь рекомендуется давать продукты, содержащие трудноусвояемые углеводы: ржаной хлеб, овсяная и гречневая каши, картофель [6,15]. При значительной урикемии и урикозурии назначаются препараты, **нормализующие содержание мочевой кислоты**. Для назначения **ферментотерапии** необходимо оценить состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы и назначать ферменты лишь по строгим показаниям. Патогенетически обосновано применение средств метаболической терапии. Показано санаторно-курортное лечение на бальнеологических курортах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова ОЮ, Шутова ЕВ, Солодовниченко ИГ, Бабаджанян ЕН, Волошина ЛГ. (2017). Коррекция метаболических нарушений при ацетонемическом синдроме у детей на фоне функциональных расстройств билиарного тракта. *Здоровье ребенка*. 12.2.1 (36):4–5.
2. Бережной ВВ, Корнева ВВ, Козачук ВГ и др. (2012). Ацетонемический синдром у детей — тактические шаги доктора-практика. *Современная педиатрия*. 2:96–101.
3. Волосовец АП, Кривоустов СП, Кожина АН и др. (2009). Ацетонемический синдром у детей: современный взгляд на проблему Здоровье ребенка. 6(21):76–81.
4. Георгиянц МА, Шилова ЕВ. (2006). Ацетонемические состояния в педиатрической практике. *Медицина неотложных состояний*. 4(5):79–82.
5. Гнатенко ТМ. До питання дієтотерапії синдрому ацетонемічного блювання в дітей (2016). *Здоровье ребенка*. 5.1 (73.1):107–109. doi: 10.22141/2224-0551.5.1.73.1.2016.78952
6. Дука ЕД, Ярошевская ТВ, Недава ОА и др. (2011). Новые подходы к лечению детей с ацетонемическим синдромом. *Здоровье ребенка*. 3. http://www.mifua.com/archive/article_print/21923.
7. Зайцева НЕ, Сапа ИЮ, Пьянкова АВ и др. (2013). Ацетонемический синдром у детей как энергодефицитное состояние: профилактика развития с применением диетической добавки «Асконова». *Педиатрия. Восточная Европа*. 4(04):98–107.
8. Зрякин НИ, Хмилевская СА, Зайцева ГВ и др. (2013). Особенности ацетонемического синдрома у детей. *Российский педиатрический журнал*. 3:22–26.
9. Кнышева НВ, Галаева ЯЮ и др. (2015). Современные возможности метаболической терапии ацетонемического синдрома у детей. *Крымский терапевтический журнал*. 2:36–40.
10. Майданик ВГ. (2009). Синдром циклічної блювоти у дітей. *ПАГ*. 3: 5–13.
11. Марушко ЮВ, Шеф ГГ, Полковниченко ЛН, Мошкина ТВ. (2012). Терапевтические подходы при ацетонемическом синдроме у детей *Здоровье ребенка*. 1(36):4–5.
12. Салтыкова ГВ. (2016). Маски ацетонемического синдрома у детей. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 9.2:41–45.
13. Сорокман ТВ, Сокольник СВ, Попелюк О-МВ, Швигар ЛВ. (2016). Синдром циклічного блювання у дітей. *Здоров'я дитини*. 5.1 (73.1):53–59. doi: 10.22141/2224-0551.5.1.73.1.2016.78941.
14. Тяжкая АВ, Бужинская НР. (2009). Ацетонемический синдром у детей: особенности метаболизма, реабилитация. *Дитячий лікар*. 1(1):76–80.

15. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення: наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 (2013). http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod59_2_2013.pdf.
16. Шадрин О.Г. (2014). Синдром ацетонемічної блювоти у дітей, терапевтичні підходи до лікування. Современная педиатрия.6:108–111.
17. Chogle A, Velasco-Benitez CA, Koppen IJ et al. (2016). A population-based study on the epidemiology of functional gastrointestinal disorders in young children. J. Pediatr.179:139–143. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.095. PMID: 27726867.
18. Douglas A Drossman, William L Haster. (2016). Rome — IV — The Functional Gastrointestinal Disorders: Disorders of Gut — Brain Interaction. Gastroenterology. 150.5:1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
19. Evans RW, Whyte C. (2013). Cyclic vomiting syndrome and abdominal migraine in adults and children. Headache.53.6:984–993. doi: 10.1111/head.12124. PMID: 23721241.
20. Kaul A, Kaul KK. (2015). Cyclic vomiting syndrome: a functional disorder. Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr. 18,4:224–229. doi: 10.5223/pghn.2015.18.4.224. PMID:2712534.
21. Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. (2016). J Pediatr.177:39–43. doi:10.1016/j.jpeds.2016.04.008. PMID:27156185.
22. Mettu S, Animireddy D, Kanumuri PK, Muppa R. (2016). Symptomatic management of a child with cyclic vomiting syndrome. BMJ Case Rep. pii: bcr2016216499. doi: 10.1136/bcr-2016-216499. PMID: 27530876.

Сведения об авторах:

Шутова Елена Валентиновна — к.мед.н., доц. каф. педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской МАПО. Адрес: г. Харьков, ул. Амосова, 58.
Статья поступила в редакцию 30.09.2017 г.

XIII КОНГРЕС ПЕДІАТРІВ УКРАЇНИ «АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПЕДІАТРІЇ»



9-11 жовтня 2018 року в Конгрес-холі «Президент-готелю» (Київ, вул. Госпітальна, 12) відбудеться XIII конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»

Асоціація педіатрів України
Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Інститут Педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Організаційний комітет запрошує Вас взяти активну участь у роботі XIII конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», який відбудеться в м.Києві 9–11 жовтня 2018 року.

Наукова програма конгресу передбачає лекції провідних вчених з основної тематики наукової програми, доповіді на пленарних та секційних засіданнях, дискусії на симпозіумах та семінарах.

Планується видання матеріалів конгресу і Оргкомітет запрошує бажаючих надіслати тези доповідей.

Наукова програма конгресу передбачає обговорення наступних питань:

- Актуальні питання організації медичної допомоги дітям
- Проблеми розвитку і виховання здорової дитини в сучасних умовах
- Сучасні аспекти раціонального вигодовування дітей раннього віку
- Удосконалення надання медичної допомоги новонародженим
- Шкільна педіатрія: Актуальні проблеми адаптації та з школярів
- Новітні технології діагностики, лікування та профілактики соціально-значимих захворювань дитячого віку
- Раціональна фармакотерапія в клінічній педіатрії
- Дитяча інвалідність: Медичні, педагогічні та соціальні аспекти
- Екологічні проблеми та дитяча екопатологія в сучасних умовах
- Проблеми інфекційної патології дитячого віку та вакцинації
- Дотримання прав дитини та проблеми соціальної педіатрії на сучасному етапі
- Актуальні питання підготовки лікарів в області педіатрії на сучасному етапі розвитку суспільства
- Історичні аспекти розвитку педіатрії

<http://www.pcongress.org.ua>

Гепаргін

засіб для корекції

АЦЕТОНЕМІЧНИХ СТАНІВ У ДІТЕЙ*



Дітям в віці від 3 років в комплексному лікуванні ацетонемічного синдрому – приймати по 2 флакони на добу (зранку та ввечері) *



Вміст одного флакона розвести в половині склянки (100 мл) питної води та приймати по 1 чайній ложці кожні 10-15 хвилин *

*-Листок-вкладення до дієтичної добавки Гепаргін

Не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки.
УКР/ПРОМО/02/2018/ГЕП/ПБ/002.

Виробник: ПАТ "Фармак", вул. Фрунзе, 63, Київ, 04080, Україна.
Додаткова інформація за тел. +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua



УДК 616.321-002-053.2-035.262.1

Ю.В. Гавриленко

Клінічний досвід застосування препарату «Зіпелор» при лікуванні гострих запальних процесів ротової частини глотки у дітей

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.2(90):124-128; doi 10.15574/SP.2018.90.124

Мета: оцінка ефективності та безпечності застосування препарату «Зіпелор» у дітей при лікуванні гострих запальних процесів ротової частини глотки, а також після хірургічних втручань на піднебінних мигдаликах (тонзилектомія, тонзилотомія).

Матеріали і методи. Проведено клінічне обстеження та лікування 65 дітей віком від 5 до 14 років. Групу амбулаторних хворих склали 45 дітей: 15 отримували «Зіпелор», 15 — нітрофурал, 15 — комбінацію цих препаратів. Окремо вивчалася ефективність застосування «Зіпелора» у післяопераційному періоді у 10 дітей; контрольну групу склали 10 дітей.

Результати і висновки. Препарат «Зіпелор» має високу клінічну ефективність та є безпечним засобом лікування гострих запальних процесів ротової частини глотки у дітей. Аерозольну форму «Зіпелору» доцільно також використовувати у післяопераційному періоді для прискорення одужання після тонзилектомії і тонзилотомії, коли полоскання горла викликає болісні відчуття у пацієнта.

Ключові слова: гострі запальні процеси ротової частини глотки, місцеве лікування, Зіпелор.

Clinical experience of using the drug Zipelor in acute inflammatory processes of the oropharynx in children

Yu.V. Gavrylenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Objective: to evaluate the efficacy and safety of using the drug Zipelor in children in the treatment for acute inflammatory processes of the oropharynx, and also after surgical interventions on palatine tonsils (tonsillectomy, tonsilotomy).

Material and methods. Clinical examination and treatment of 65 children aged 5 to 14 years was carried out. The group of outpatients included 45 children: 15 patients were administered Zipelor, 15 children — Nitrofurazone, and 15 — a combination of these drugs. Separately, the efficacy of Zipelor in the postoperative period was studied in 10 children; the control group consisted of 10 children.

Results and conclusions. The study demonstrated that the drug Zipelor had high clinical efficacy and favorable safety profile in treatment for the acute inflammatory processes in the oropharynx in children. The aerosol form of the drug Zipelor is useful in the postoperative period for acceleration of recovery after tonsillectomy and tonsilotomy, when rinsing of the throat causes painful sensations in the patient.

Key words: acute inflammatory processes of the oral part of the pharynx, topical treatment, Zipelor.

Клинический опыт применения препарата «Зипелор» при лечении острых воспалительных процессов ротовой части глотки у детей

Ю.В. Гавриленко

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

Цель: оценка эффективности и безопасности применения препарата «Зипелор» у детей при лечении острых воспалительных процессов ротовой части глотки, а также после хирургических вмешательств на поднебных миндалинах (тонзиллэктомия, тонзиллотомия).

Материалы и методы. Проведено клиническое обследование и лечение 65 детей в возрасте от 5 до 14 лет. Группу амбулаторных больных составили 45 детей: 15 получали «Зипелор», 15 — нитрофурал, 15 — комбинацию этих препаратов. Отдельно изучалась эффективность применения «Зипелора» в послеоперационном периоде у 10 детей; контрольную группу составили 10 детей.

Результаты и выводы. Препарат «Зипелор» является эффективным и безопасным средством лечения острых воспалительных процессов ротоглотки у детей. Аэрозольную форму «Зипелора» целесообразно использовать также в послеоперационном периоде для ускорения выздоровления после тонзиллэктомии и тонзиллотомии, когда полоскание горла вызывает болезненные ощущения у пациента.

Ключевые слова: острые воспалительные процессы ротоглотки, местное лечение, Зипелор.

Вступ

Запальні захворювання глотки поширені серед дитячого і дорослого населення і становлять близько 30% всієї патології верхніх дихальних шляхів і вуха. Так, у 2015 р. захворюваність гострим фарингітом (ГФ) та гострим тонзилітом (j02–j03) становила 62,61 (в абсолютних числах — 476 780) [2]. Ці хвороби реєструються у всіх вікових групах і обумовлюють значну кількість днів непрацездатності. Запальні зміни в глотці можуть бути проявами як самостійного патологічного про-

цесу, так і симптомом якогось захворювання. Глотка є одним з початкових відділів респіраторного тракту і виконує життєво важливі функції організму. Передусім вона забезпечує проведення повітря в легені і назад; повітряний струмінь, проходячи через глотку і контактуючи з її слизовою оболонкою, продовжує зволожуватися, зігріватися та очищатися від зважених часток. Відсутність патологічних змін у глотці гарантує поділ руху повітря та забезпечує захисну функцію завдяки рефлекторному скороченню м'язів, виникненню кашлю та блю-

воти при подразненні рецепторів слизової оболонки сторонніми тілами, хімічними або термічними факторами. Порожнина глотки служить також резонатором для голосу. У ділянці м'якого піднебіння і кореня язика є рецептори, що беруть участь у формуванні смакової чутливості [5].

Не викликає сумнівів величезна роль і значущість лімфоепітеліальних структур глотки, що входять до складу єдиної імунної системи організму та є її «форпостом». Лімфоаденоїдна фарингеальна тканина відіграє важливу роль у формуванні як регіонарних, так і загальних захисних реакцій організму. У даний час накопичений великий дослідницький матеріал про рецепторні функції піднебінних мигдаликів (ПМ) та їх нервово-рефлекторні зв'язки з внутрішніми органами, зокрема із серцем (тонзілокардіальний рефлекс), і з центральною нервовою системою — ретикулярною формацією середнього мозку та гіпоталамусом, керованим вегетативними функціями [4].

Слизова оболонка глотки, особливо її задня і бічна стінки, мають багату іннервацію. Завдяки цьому патологічні процеси у фарингеальних структурах супроводжуються досить болісними та неприємними симптомами — болем, відчуттями сухості, стороннього тіла, дискомфортом, першінням.

Велике клінічне значення має і така анатомічна особливість глотки, як наявність у безпосередній близькості просторів, заповнених пухкою сполучною тканиною. При різних пошкодженнях та запальних захворюваннях глотки можливе їх інфікування, а надалі розвиток таких грізних ускладнень, як гнійний медіастиніт, сепсис, і небезпечних для життя масивних кровотеч внаслідок ерозії великих судин ший [9].

Запальні процеси у глотці можуть бути викликані різними мікроорганізмами. Розвитку захворювання майже завжди сприяє зниження імунітету, у тому числі місцевого, викликане дією фізичних і хімічних факторів на слизову оболонку глотки [8,10]. Проте використання системних препаратів, передусім антибіотиків, за цілого ряду запальних захворювань глотки є недоцільним, а часом і просто шкідливим. Це пояснюється тим, що крім бактеріальних агентів, велику роль у патології лімфоепітеліальних структур глотки відіграють такі етіологічні фактори, як віруси, гриби та інші групи мікроорганізмів [1,3].

Загальновідомим є факт, що невиправдано широке застосування системних антибіотиків

при захворюваннях верхніх дихальних шляхів призводить до зростання резистентності збудників до антибактеріальних препаратів. Необхідно також враховувати ризик можливо-го розвитку побічних ефектів та імунодефіциту на тлі терапії системними антибіотиками.

Саме тому адекватне місцеве лікування патологічних змін у ротовій частині глотки є завжди актуальним. У даний час в арсеналі лікаря-оториноларинголога, педіатра, сімейного лікаря є досить велика кількість лікарських засобів, які впливають на слизову оболонку глотки шляхом зрошення, полоскання, змазування, інгаляцій і розсмоктування [6,7]. Найчастіше це безрецептурні засоби, широке застосування яких обумовлене безпекою інгредієнтів. До їх складу входять активні антисептичні речовини в комбінації із заспокійливою або пом'якшувальною основою, мікроелементами, смаковими добавками. Незважаючи на таке різноманіття, поява нових лікарських засобів місцевої дії завжди викликає інтерес з боку лікарів і пацієнтів.

У зв'язку з цим особливий інтерес становить препарат бензидаміну «Зіпелор» («Фармак», Україна), що належить до групи індазолів і володіє протизапальною і знеболювальною дією. Механізм його дії пов'язаний зі стабілізацією клітинних мембран та інгібуванням синтезу простагландинів. Препарат добре проникає в слизову оболонку, що забезпечує швидкий та тривалий лікувальний ефект.

Мета дослідження: клініко-лабораторна оцінка ефективності та безпечності застосування препарату «Зіпелор» («Фармак», Україна) у дітей при лікуванні гострих запальних процесів у ротовій частині глотки, а також після проведених хірургічних втручань на ПМ (тонзилектомія, тонзилотомія).

Матеріал і методи дослідження

У 2017 р. у ЛОР-відділенні Київської міської дитячої клінічної лікарні №1 міста, яка є базою кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, було проведено клінічне обстеження та лікування групи амбулаторних і стаціонарних хворих — 65 дітей віком від 5 до 14 років. Середній вік пацієнтів становив 7,5±0,6 року. Хлопчиків було 31, дівчаток — 34.

Монотерапію препаратом «Зіпелор» у формі спрею отримували 15 хворих. Традиційне лікування, що включало місцеве застосування анти-

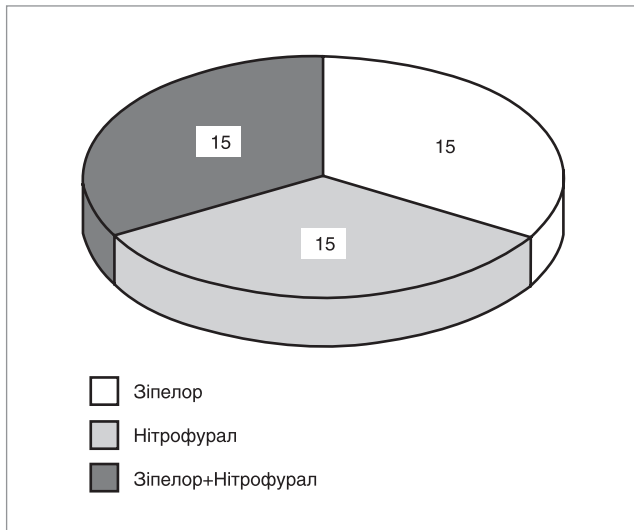


Рис.1. Розподіл хворих дітей на групи залежно від проведеної терапії (запальні захворювання ротової частини глотки)

септичного препарату фурациліну (нітрофураал) у вигляді полоскань горла 3–4 рази на добу, отримували 15 пацієнтів. Ще у 15 хворих використовували комбіноване застосування спрею «Зіпелор» і полоскання нітрофураалом (рис. 1.)

Також під наглядом перебували діти після хірургічних втручань у ротовій частині глотки (тонзилектомія, тонзилотомія). З них 10 дітей отримували монотерапію препаратом «Зіпелор» 3–4 рази на добу по 6–8 дозованих інгаляцій курсом п'ять днів. Ці хворі склали основну групу.

Контрольну групу склали 10 дітей, які не отримували лікування у післяопераційному періоді.

При відборі пацієнтів у дослідження враховувався вік пацієнтів, строки та анамнез захворювання, об'єктивні клінічні та суб'єктивні ознаки; дослідження крові (лейкоцити, ШОЕ), бактеріологічне дослідження мазка зі слизової оболонки глотки у динаміці. Пацієнтам та їхнім батькам були надані інструкції щодо застосування препарату. Кожні 1–2 дні проводилася реєстрація динаміки об'єктивної і суб'єктивної симптоматики.

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

Результати дослідження та їх обговорення

При об'єктивному дослідженні основної групи дітей, хворих на гострий фарингіт (ГФ) та загострення хронічного фарингіту (ЗХФ) такі

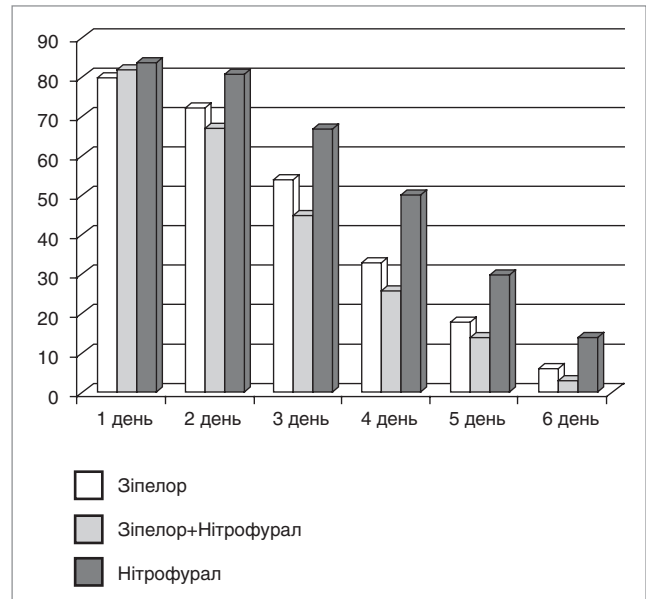


Рис. 2. Динаміка зменшення болю в горлі у групах спостереження

симптоми, як гіперемія, сухість слизової оболонки задньої стінки глотки, в перший день лікування спостерігалися у переважній більшості пацієнтів. За результатами клінічного спостереження в динаміці лікування в основній групі дітей виразність гіперемії слизової оболонки стійко зменшувалася або була майже відсутня до 3–4 дня лікування. Наведені нижче діаграми ілюструють достовірні переваги лікування запальних захворювань ротової частини глотки препаратом «Зіпелор» а також досить добру переносимість застосованої місцевої терапії.

Як видно з рис. 2, біль у горлі перед початком терапії спостерігався у більшості хворих усіх груп, але до 3–4 дня лікування на тлі при-

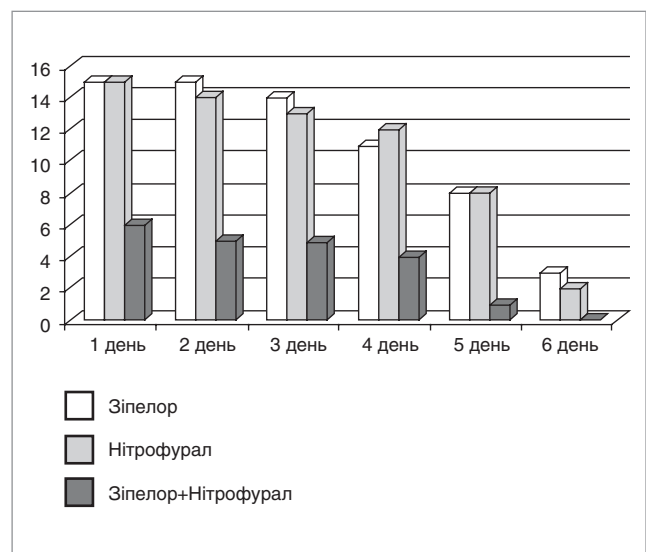


Рис. 3. Динаміка нормалізація фарингоскопічної картини у хворих, що отримували препарат «Зіпелор», нітрофураал і комбінацію зазначених препаратів

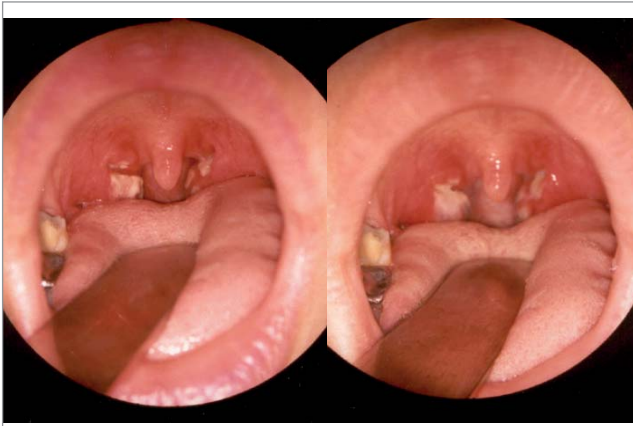


Рис. 4. Зміна фарингоскопічної картини після тонзилотомії на 2-й день застосування препарату «Зіпелор»



Рис. 5. Динаміка фарингоскопічної картини після тонзилотомії на 2-й день застосування препарату «Зіпелор»

йому Зіпелору цей показник був менш виразним, ніж у групі, яка отримувала місцево нітрофура́л. На 6-й день комплексного лікування у групі, де застосовувався Зіпелор і нітрофура́л, було відмічено найкращу динаміку регресу даного симптому.

Дані клінічного спостереження за хворими дітьми свідчать про високу лікувальну активність препарату «Зіпелор» відносно запальних процесів у ротовій частині глотки. Слід зазначити, що його терапевтична ефективність помітно зростає при комбінованому використанні з нітрофура́лом, можливо, за рахунок антисептичних властивостей останнього, який доповнює протизапальний ефект бензидаміну. Починаючи з 2–3 дня спостереження, більшість хворих відмічали суттєве зменшення болю в горлі та інших характерних для ГФ і ЗХФ скарг. В основній групі спостереження до кінця курсу лікування майже у всіх хворих відбувалася повна нормалізація вигляду слизової оболонки ротової частини глотки, особливо у хворих, що страждали на ГФ. При ЗХВ позитивна динаміка була не настільки виразною.

Після проведеної тонзилектомії на тлі застосування препарату «Зіпелор» ніші ПМ у дітей краще очищувалися від фібринозного нальоту, швидше вщухали явища реактивного

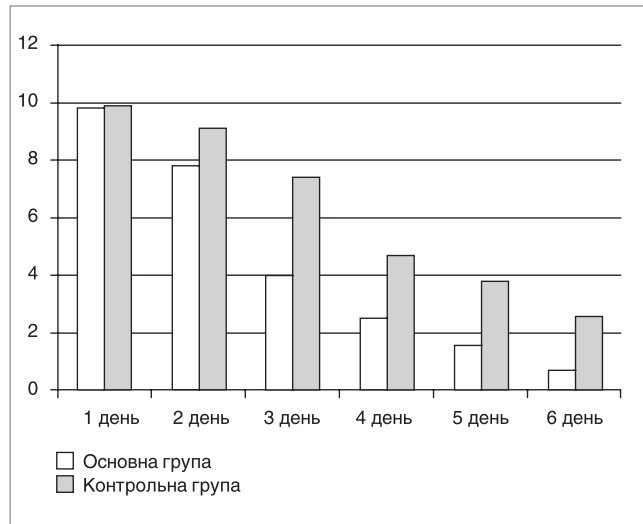


Рис. 6. Динаміка зменшення болю в горлі у групах спостереження в післяопераційному періоді

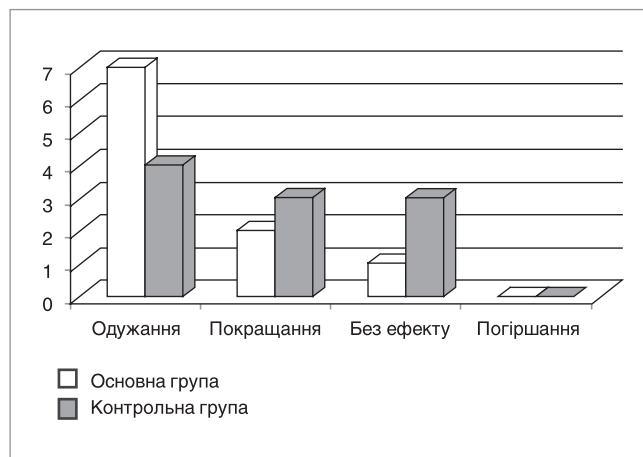


Рис. 7. Результати лікування у післяопераційному періоді препаратом «Зіпелор» порівняно з контрольною групою хворих

післяопераційного запалення тканин. Аналогічна картина спостерігалась і після операції тонзилотомії. Динаміка показників на тлі лікування з препаратом «Зіпелор» у таких хворих наведені на рис. 4, 5.

Зменшення болю в горлі за визначенням середнього арифметичного балу при застосуванні препарату «Зіпелор» в основній і контрольній групі хворих дітей, яким не проводилося лікування у післяопераційному періоді (тонзилектомія, тонзилотомія), показано на рис. 6.

Аналіз застосування препарату «Зіпелор» у післяопераційному періоді у дітей показав повне зникнення скарг у 7 хворих, помітне поліпшення (зниження болю і дискомфортних явищ у глотці) — у 2 пацієнтів, у 1 хворого, що переніс тонзилектомію, лікування виявилось малоефективним. Негативного результату не було зареєстровано в жодному випадку (рис. 7). Лікарями також відмічено високу ефективність Зіпелору (рис. 8).

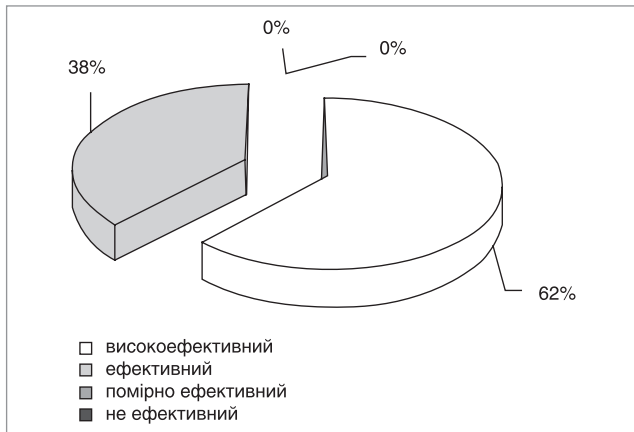


Рис. 8. Оцінка лікарями ефективності застосування препарату «Зіпелор»

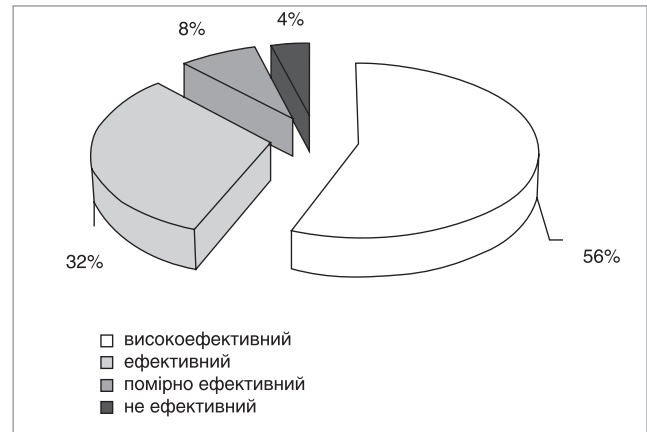


Рис. 9. Оцінка пацієнтами або їхніми батьками ефективності застосування препарату «Зіпелор»

Усі пацієнти, які були залучені до клінічного дослідження (або їхні батьки), відмітили зручність у застосуванні та хороші органолептичні властивості препарату «Зіпелор», відсутність несприятливих побічних ефектів (рис. 9).

Висновки

Результати клінічного дослідження свідчать про позитивний вплив і добру переносимість препарату «Зіпелор» у дітей, хворих на ГФ і ЗХФ.

Препарат «Зіпелор» спрей має високу клінічну ефективність і є безпечним засобом для лікування захворювань ротової частини глотки у дітей. Аерозольну форму «Зіпелора» доцільно також використовувати у післяопераційному періоді для прискорення одужання після таких операцій, як тонзилектомія і тонзилотомія, коли полоскання горла викликає болісні відчуття у пацієнта.

Матеріали підготовлені за сприяння компанії «Фармак».

ЛІТЕРАТУРА

1. Дранник ГМ, Курченко АІ, Драннік АГ. (2009). Імунна система слизових. Фізіологічна мікрофлора і пробіотики. Київ: Поліграф-Плюс.
2. Заболотько В.М. (головний редактор). (2017). Отоларингологічна допомога дітям 0—17 років включно, що перебувають під наглядом закладів охорони здоров'я сфери управління МОЗ України. 2016 рік. Статистично-аналітичний довідник. Київ.
3. Косаковский АЛ., Гавриленко ЮВ. (2014). Сучасний підхід до лікування гострого і хронічного аденоїдиту у дитячому віці. Український медичний часопис. 1:71—7.
4. Лайко АА, Косаковский АЛ, Заболотна ДД та ін. (2013). Дитяча оториноларингологія. Київ: Логос.
5. Лайко АА, Мельников ОФ, Журавльов АС та ін. (2011). Хронічний фарингіт: катаральний, гіпертрофічний, атрофічний. Київ: Логос.
6. Лайко АА, Синяченко ВВ, Гавриленко ЮВ, Шух ЛА. (2014). Діагностика та принципи лікування лімфаденопатії голови та шиї. Журнал вушних носових і горлових хвороб. 3:96—97.
7. Мельников ОФ, Гавриленко ЮВ. (2016). Клинико-иммунологическая эффективность использования препаратов лизак и хепилор при лечении острых фарингитов у детей. Здоровье ребенка. 5(73):26—30.
8. Brandtzaeg P. (2003). Immunology of tonsils and adenoids. Intern. J. Pediatric Otorhinolaryngology. 67:51:569—576.
9. Daele J, Zicot AF. (2000). Humoral immunodeficiency in upper respiratory tract infections. Some basic, clinical, therapeutic features. Acta otolaryngol. Belg. 54,3:373—378.
10. Ogasamara N, Takano K, Kojoma T. (2014). The regulation of adenoidal epithelial cells in children. The 8th Int. symp. of Tonsils and Mucosal Barriers of the upper airways. Zurich. Abstr. 14.

Сведения об авторах:

Гавриленко Юрий Владимирович — к.мед.н., ассистент каф. детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Статья поступила в редакцию 17.10.2017 г.

ZipelOR

від болю в горлі
для дітей! ¹

вгамує горло
у дорослих! ²

при стоматиті й
гінгівіті спробуй
застосувати розчин! ³



Назва препарату: Зіпелор, Зіпелор форте, Зіпелор розчин.

Діюча речовина: benzylamine. Код АТС А01А D02. Показання для застосування: симптоматичне лікування подразненнь та запалень ротоглотки; болю, зумовленого гінгівітом, стоматитом, фарингітом; у стоматології застосовують після екстракції зуба або з профілактичною метою.

Спосіб застосування та дози: (розчин) з флакона відміряти 15 мл розчину Зіпелор та прополоскати ротову порожнину нерозведеним або розведеним (15 мл розчину можна розвести 15 мл води) препаратом. Полоскання слід проводити 2–3 рази на добу;

(спрей): 4–6 років: 1 розпилення на кожні 4 кг маси тіла; 6–12 років: 4 розпилення 2–6 разів на добу; дорослим: 4–8 розпилень 2–6 разів на добу. (форте) дорослим: 4–8 розпилень 2–6 разів на добу.

Протипоказання: підвищена чутливість до препарату.

Побічні ефекти: відчуття печіння та сухості у роті, гіпестезія ротової порожнини, нудота, набряк язика, реакція гіперчутливості; висипання, свербіж, запаморочення, головний біль. При виникненні будь-яких побічних реакцій слід припинити застосування препарату. З приводу більш детальної інформації щодо препарату дивіться інструкцію для медичного застосування.

РП №UA 16107/02/01; РП №UA 16107/01/01; РП №UA 16107/01/02. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

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

Додаткова інформація за тел.: +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua. УКР/ПРОМО/08/2017/ЗІП/ПБ/001.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Зіпелор, РП №UA/16107/01/01. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Зіпелор Форте, РП №UA/16107/01/02. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Зіпелор розчин, РП №UA/16107/02/01

Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word. Статья сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати, заключением этического комитета учреждения или национальной комиссией по биоэтике. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов. Принимаются оригиналы сопроводительных документов с приложением печатного экземпляра рукописи, подписанного автором(ами), официального направления, присланные по почте, или сканированные копии вышеприведенных документов и первой (титульной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf), присланные на электронный адрес редакции.

Статьи принимаются на украинском, русском или английском языках.

Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, задачи, материалы и методы; результаты исследований и их обсуждение (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должен быть понятен без самой публикации. Его объем 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 к **оригинальной статье** должен быть структурированным и повторять структуру статьи: цель исследования; материалы и методы; результаты; выводы; ключевые слова. Все разделы в реферате должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, клинический случай 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.

При проведении исследований с привлечением любых материалов человеческого происхождения в разделе «Материалы и методы» авторы должны указывать, что исследования проводились в соответствии со стандартами биоэтики, были одобрены этическим комитетом учреждения или национальной комиссией по биоэтике. То же самое относится и к исследованиям с участием лабораторных животных.

Например: «Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) для всех участвующих».

«При проведении экспериментов с лабораторными животными все биоэтические нормы и рекомендации были соблюдены».

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel; фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (300 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 оформлены в соответствии с требованиями ГАК, компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно соответствовать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. **Статьи со списком литературных источников в виде постраничных или концевых ссылок не принимаются.**

Необходимо предоставлять два варианта списка литературы.

Первый вариант приводится сразу после текста статьи, источники располагаются по алфавиту (сначала работы, опубликованные на русском или украинском языках, далее — на других языках).

Второй вариант полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Он необходим для сайта, повышения индекса цитирования авторов и анализа статьи в международных наукометрических базах данных.

Оба варианта оформляются в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах. **Пример оформления для обоих вариантов:**

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49–53.

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

В тексте статьи допускаются общепринятые сокращения, а также авторские сокращения, которые обязательно расшифровываются в тексте при первом упоминании и остаются неизменными по всему тексту.

В конце статьи авторы должны заявить о наличии каких-либо конкурирующих финансовых интересов в отношении написания статьи. Указание конфликта интересов в статье **является обязательным.**

Пример: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов» или «Материал подготовлен при поддержке компании...»

Статья заканчивается сведениями обо **всех 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; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.

Редколлегия



від **45** кг¹



від **15** кг²



від **5** до **15** кг³



Регістраційні посвідчення: № UA/7234/02/01, необмежений з 08.05.2015 р.; № UA/7234/03/02, необмежений з 01.08.2017 р.; № UA/7234/03/01, необмежений з 14.07.2017 р.

АЗИМЕД®

Інфекції долає просто, незалежно від зросту

Азимед®, таблетки^{1,2,3}

Діюча речовина: азитроміцин (азитроміцин), 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, у перерахуванні на азитроміцин, 500 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіа, імпетиго, вторинні піддерматози, лікування нетяжких форм Акне вульгаріс;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання. Підвищена чутливість до азитроміцину, еритромицину, до будь-якого макролідного або кетолідоного 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)⁴.

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. Безугля, к. мед. н., доцент; В. В. Либина, к. біол. н.; І. Н. Орлова, І. В. Кудрис, Ю. Г. Кувайсков. Національний фармацевтичний університет, Харків; ПП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины»; Корпорація «Артеріум», 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.

Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 23.03.2018 р.

▶ Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу⁴

▶ Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день^{1, 2, 3, 5, 6}

Азимед®, порошок для оральної суспензії^{2,3,4}

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 містять азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг;

Допоміжні речовини: сахароза, натрію фосфат, гідроксипропілцелюлоза, ксантанова камедь, кремнію діоксид колоїдний безводний, ароматизатор вишня, ароматизатор банан, ароматизатор ваніль.

Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіа, імпетиго, вторинні піддерматози.

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)⁵.

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.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей



ЛІСОБАКТ®

ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ
І ДІТЕЙ
ВІД 3-Х РОКІВ

Коли біль у горлі нас турбує,
Мама всім нам Лісобакт® купує!



Малюку і тату Горло лікувати!

-  Усуває запалення та біль у горлі
-  Широкий спектр дії: віруси, бактерії, гриби
-  Підвищує місцевий захист організму

ЛІСОБАКТ® (LYSOBACT®) Л'юдяники пресовані №30. Склад: один л'юдяник містить лізоциму гідрохлориду 20 мг., піридоксину гідрохлориду 10 мг. **Фармакотерапевтична група:** АТХ R02A A20. Препарати, що застосовуються у разі захворювань горла. Антисептики. **Показання:** супутнє місцеве лікування захворювань слизової оболонки рота, у тому числі афтозного стоматиту; горла: гострий тонзиліт (ангіна), хронічний тонзиліт, фарингіт; у післяопераційний період (після тонзилектомії, кріодеструкції піднебінних мигдаликів). **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю:** не рекомендується. **Спосіб застосування та дози:** препарат застосовувати дорослим та дітям віком від 3 років. Дорослі та діти віком від 12 років: по 2 л'юдяники 3-4 рази на добу. Діти віком від 3 до 7 років: по 1 л'юдянику не частіше 3 разів на добу. Діти від 7 до 12 років: по 1 л'юдянику не частіше 4 разів на добу. Повільно розсмоктувати л'юдяники, утримуючи деякий час утворений розчин у роті. Інтервал між прийомами – не менше 1 години. Тривалість лікування – 5 днів. **Категорія відпуску:** без рецепта. Рп.: UA/2790/01/01 від 15.07.2015. **Виробник:** Босналек д.д./Bosnalijek d.d. Перед призначенням та застосуванням необхідно ознайомитись з інструкцією по використанню, яка додається до лікарського засобу. Повна інформація наведена в інструкції для медичного застосування. Інформація про безрецептурний лікарський засіб призначена виключно для спеціалістів у сфері охорони здоров'я, для розповсюдження у спеціалізованій медичній пресі та на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. 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 Не для продажу. КМ 02-12-LYSOBACT-0318.

 BOSNALIJEK