

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

ISSN 1992-5913

8(72)2015
Подписной индекс 09850

DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

INDEX COPERNICUS INTERNATIONAL

WorldCat®

crossref

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА LIBRARY.RU

РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ Science Index

ULRICHSWEB™ GLOBAL SERIALS DIRECTORY

INFOBASE INDEX

Academic Resource Index ResearchBib



Scientific Indexing Services

Ворміл РОСЛИННИЙ КОМПЛЕКС

Фіто



Ворміл Фіто — комплексне вирішення проблеми гельмінтозів та їх наслідків



- Зниження інтоксикації при гельмінтозах
- Відновлення пошкодженої слизової кишкової
- Жовчогінний ефект
- Покращення апетиту

MILI HealthCare піклується про ваше здоров'я

Представництво в Україні:
01032, Київ, бул. Шевченка, 33 Б,
Бізнес-центр «Європа-Плаза»

Інформація для професійної діяльності медичних працівників. Ворміл Фіто, Сироп 200 мл у флаконі, капсули №60. Не є лікарським засобом. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-03/30063; № 5.03.02-03/28248.

Cefpodoxime Proxetil

Цефодокс

Дружній,
завдяки технології Prodrug*



* Проліки

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг. Лікарська форма: порошок для оральної суспензії, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: протимікробні засоби для системного застосування, інші β-лактамі антибіотики, цефалоспорины III покоління. Код АТС J01D D13. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи гострий середній отит, синусит, тонзиліт, фарингіт); Цефодокс слід призначати для лікування хронічних або рецидивуючих інфекцій, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи пневмонію, гострий бронхіт або бронхіоліт, ускладнений бактеріальною суперінфекцією або загострення хронічного бронхіту); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання: підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринових, пеніцилінів, дитячий вік до 5 місяців (суспензія) або до 12 років (таблетки); суспензія: спадкова непереносимість галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози. Спосіб застосування та дози: слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Дітям віком від 5 місяців до 12 років призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у два прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: інфекції ЛОР-органів: синусит - 200 мг двічі на добу, інші інфекції (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) - 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) - 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції сечовивідних шляхів: верхніх (гострий пієлонефрит) - 200 мг двічі на добу; нижніх (цистит) - 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) - 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретрит - 200 мг одноразово. Побічні реакції: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, нечутливими до цефподоксиму, еозинфілія, гіперчутливість, анафілактичні реакції, зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла, міалгія, вертиго, астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний выпіт, пневмонія, синусит, діарея, відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт, холестатичне ураження печінки, висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибовий дерматит, злуцування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дисурія, часті сечовиділення, протейнурія, вагінальний кандидоз, застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах, дискомфорт, втомлюваність, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереk), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції, підвищення показників функціональних печінкових тестів АСАТ, АЛАТ, рівня лужної фосфатази, білірубину, сечовини і креатиніну, псевдоопізитивна реакція Кумбса; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія, дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія; нечасто – цефалгія, біль у животі, нудота.

P. n.: №UA/4152/01/01, №UA/4152/02/01, №UA/4152/01/02, №UA/4152/02/02

 **МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

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



НОВИНКА

Піковіт® Вітаміни та мінерали для успіху Вашої дитини

- Піковіт® Юнік без консервантів, барвників, підсолоджувачів та ароматизаторів. Містить 11 вітамінів та 8 мінералів.
- Піковіт® Омега-3 сироп рекомендується для оптимального розвитку та функціонування мозку, органів зору і нервової системи.
- Піковіт® Пребіотик містить 10 вітамінів та пребіотик для здорового травлення.
- Піковіт® – найважливіші вітаміни та мінерали, які спеціально підібрані з урахуванням дитячого віку.

* Піковіт® сироп, Піковіт® Форте, Піковіт®, Р.П. МОЗ України № UA/8268/01/01 від 20.04.2011 р., UA/8268/02/02 від 23.02.2012 р., UA/8268/02/01 від 01.03.2011р.№113. Реклама лікарського засобу.
 ** Дитячі добавки Піковіт® Пребіотик, Піковіт® Омега 3, Піковіт® Юнік внесено до Державного реєстру харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дитячих добавок згідно з висновками ДСЄЕ №05.03.02-03/44689 від 17.05.2012р. №05.03.02-03/58849 від 23.09.2014 р. На правах реклами. Не є лікарськими засобами.
 ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015 м. Київ, п/с 42, вул. Старонаводницька, 13, оф. 127, тел.: (044) 3542668, факс: (044) 3542667, ел. адреса: Info.ua@krka.biz.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

www.krka.ua



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

EDITORIAL BOARD AND COMMITTEE OF «SOVREMENNAYA PEDIATRIYA» JOURNAL

Editor-in-Chief – Berezhnoi V.V.,

Doctor of Medical Science, Professor, Head of Pediatrics Department № 2

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education

Chief Scientific Adviser – Antipkin Yu.G.

Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Director of the SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, of the National Academy of Medical Science of Ukraine»

Deputies Chief Editor

Mamenko M.E. – *Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics Department № 2*

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education;

Volosovets A.P. – *Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pediatrics Department № 2*

of A.A. Bogomolets National Medical University, Deputy Director of Personnel Policy, Education and Science Department, Ministry of Health of Ukraine, Head of Education Department of the Ministry of Health of Ukraine

Scientific Editor – L.I. Omelchenko

Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the

SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine»

Project Director **Bakhtiyarova D.O.**

Executive Editor **Sheyko I.A.**

Layout and design **Scherbatykh V.S.**

EDITORIAL BOARD

Chairman of Editorial Board Moiseenko R.A.

Doctor of Medical Science, Head of Department of Children's Neurology and Medical Social Rehabilitation of the P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine

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

EDITORIAL COMMITTEE

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

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

FOUNDERS AND PUBLISHERS

P.L. SHUPIK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION
UKRAINIAN INSTITUTE OF STRATEGIC STUDIES, MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
BAKHTIYAROVA D.O.

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

Recommended by the P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol № 10 from 16.12.2015 y.

Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 10 from 24.12.2015 y.

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

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

Mailing address: Mezhygirska st. 28, of. 17. Kiev, 04071, Ukraine, GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, «SOVREMENNAYA PEDIATRIYA»

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

<http://med-expert.com.ua>

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

Publishing frequency – 8 Times/Year

Passed for printing 28.12.2015 y.

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

Total circulation is 8,000 copies. Ord. №28.12/01 from 28.12.2015

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

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

Subscribe to «SOVREMENNAYA PEDIATRIYA» journal at any post office

Subscription index 09850

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

Advertiser takes responsibility for the content of advertisements.

© P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, 2015

© Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2015

© Bakhtiyarova D.O., 2015

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

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

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

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ»

Главный редактор — Бережной В.В.,

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

Главный научный консультант — Антипин Ю.Г.,

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

Заместители главного редактора

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

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

Научный редактор Л.И. Омельченко, доктор мед. наук, профессор, зам. директора
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Директор проекта Бахтиярова Д.О.

Выпускающий редактор Шейко И.А.

Верстка и дизайн Щербатых В.С.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии Моисеенко Р.А.

доктор мед. наук, зав. кафедрой детской неврологии и медико-социальной реабилитации НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Заслуженный врач Украины

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель редакционного совета Слабкий Г.А.

Аряев Н.Л.	Венцовский Б.М.	Горovenko Н.Г.	Дыкан И.Н.	Майданник В.Г.	Проданчук Н.Г.
Бабешко В.Г.	Голубчиков М.В.	Гнатейко О.З.	Козьявкин В.И.	Марушко Р.В.	Смиян И.С.
Бережнов С.П.	Гордиенко С.М.	Дудина Е.А.	Корнев Н.М.	Подольский В.В.	Янковский Д.С.

УЧРЕДИТЕЛИ И ИЗДАТЕЛИ

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМ. П.Л. ШУПИКА
УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ
БАХТИЯРОВА Д.О.

ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ МЕД ЭКСПЕРТ»

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

Утверждено ученым советом Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Протокол № 10 от 16.12.2015 г.

Утверждено ученым советом Украинского института стратегических исследований МЗ Украины Протокол № 10 от 24.11.2015 г.

Аттестовано Высшей аттестационной комиссией Украины, Постановление Президиума ВАК Украины № 1-05/4 от 26.05.2010 г.

Адрес для переписки: Украина, 04071, г.Киев-71, ул. Межигорская, 28, оф. 17. ООО «Группа компаний Мед Эксперт», «Современная педиатрия»

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

<http://med-expert.com.ua/>

Свидетельство о государственной регистрации КВ № 15780-4252 ПР от 27.10.2009 г.

Издается с декабря 2003 г.

Периодичность выхода — 8 раз в год

Подписано к печати 28.12.2015 г.

Формат 60×90/8. Бумага офсетная. Усл. печ. л. 17. Уч.-изд. л. 13, 95.,

Общий тираж 8 000 экз. Зак. № 28.12/01 от 28.12.2015

Отпечатано с готовых фотоформ в типографии «Аврора-принт»,

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

Свидетельство субъекта издательского дела: А00 № 777897 от 06.07.2009 г.

Подписаться «Современную педиатрию» можно в любом почтовом отделении.

Подписной индекс 09850

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 рекламодаватель.

© Национальная медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 2015

© Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины, 2015

© Бахтиярова Д.О., 2015

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:

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, «Джерело». Статьям журнала «Современная педиатрия» присваивается DOI

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

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

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

SOVREMENNAYA PEDIATRYA

Scientific and Practical Journal

8(72)/2015

СОБЫТИЯ

Сергей Гордиенко

Жизнь с меньшим содержанием углерода: от выставки «Климат и Эко-гражданин» в Украине до глобальных усилий

EVENTS

12 *Sergei Gordienko*

Living with the less carbon content : from the exhibition «The climate and Eco-citizen» in Ukraine to the global efforts

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Viljanen M., Savilahti E., Haahtela T., Juntunen-Backman K., Korpela R., Poussa T., Tuure T., Kuitunen M.

Пробиотики у лікуванні синдрому атопічної екземи/дерматиту в немовлят: подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження

FOREIGN STUDIES

14 *Viljanen M., Savilahti E., Haahtela T., Juntunen-Backman K., Korpela R., Poussa T., Tuure T., Kuitunen M.*

Probiotics in the treatment of the atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind, placebo-controlled trial

Белых Н.А.

Аллергический ринит у детей: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике

22 *Belykh N.A.*

Allergic Rhinitis in Children: Modern Approaches to Diagnostics, Treatment and Prevention

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Shevchenko A.A.

Munchausen syndrome. The case from practice

FOREIGN STUDIES

29 *Шевченко О.А.*

Синдром Мюнхгаузена. Випадок з практики

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Бережний В.В., Герман О.Б.

Хвороба Такаюсу (неспецифічний аортоартеріт)

LECTURES AND REVIEWS

34 *Berezhnoy V.V., German O.B.*

Takayasu's disease (Nonspecific Aortoarteritis)

Цефіікс

Вчасно в потрібному місці



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

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

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФІКС

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

Р.л.: №UA/4151/01/01, №UA/4151/02/01.



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

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

Крамарев С.А.
Амоксициллин/клавуланат в клинической практике врача-педиатра

Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г., Жихарева Н.В., Самохин И.В., Кряжев А.В.
Полиненасыщенные жирные кислоты: влияние на иммунитет и возможности клинического применения

Белова О.О.
Постнатальный фізичний розвиток дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла

Ігнатова Т.Б.
Стан ендотеліальної функції у здорових дітей молодшого шкільного віку за даними триплексного ультразвукового дослідження

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Бережной В.В., Гляделова Н.П.
Мукорегуляторные препараты в терапии кашля при респираторной патологии у детей (обзор литературы)

Колесник П.О., Петрищак В.В., Цяпець С.В.
Оцінка ефективності препарату «Гербіон сироп плюща» залежно від терміну його призначення дітям з гострим простим бронхітом

НЕОНАТОЛОГИЯ

Знаменська Т.К., Лошак О.О., Дзядик Т.М., Килимник Т.М., Пятчанін Ю.С.
Клінічна характеристика та особливості перебігу ранньої неонатальної адаптації при вродженій пневмонії у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями

Тяжка О.В., Загородня Я.М.
Особливості анамнезу та клініко-лабораторних даних у дітей з пролонгованою жовтяницею

ACTUAL QUESTIONS OF PEDIATRICS

41 *Kramarev S.A.*
Amoxicillin / clavulanate in the clinical practice of pediatrician

45 *Ovcharenko L.S., Vertegel A.A., Andrienko T.G., Zhikhareva N.V., Samohin I.V., Kryazhev A.V.*
Polyunsaturated fatty acids: effects on immunity and clinical applications

50 *Bielova O.O.*
Postnatal growth of infants with very low birth weight and extremely low birth weight

54 *Ignatova T.B.*
State of endothelial function with in the healthy children of the younger school age according to data of triplex ultrasonic research

THE UPPER AND LOWER RESPIRATORY TRACT DISEASES

57 *Berezhnoi V.V., Glyadelova N.P.*
Mukoregulative preparations in the treatment of cough due to the respiratory tract diseases in children (literature review)

67 *Kolesnyk Pavlo, Petrishchak Vlasta, Tsyapets Sergey*
Evaluation of efficacy of syrup «Herbion ivy extract» depending on the timing of its appointment to children with acute bronchitis

NEONATOLOGY

74 *Znamenskaia T.K., Loshak O.O., Dzyadik T.M., Kilimnik T.M., Pyatchanin Yu.S.*
Clinical characteristics and peculiarities of early neonatal adaptation during the congenital pneumonia in newborns from mothers with TORCH-infections

78 *Tyazhka O.V., Zagorognya Y.M.*
Features of history and clinical-laboratory data in children with prolonged jaundice conjugation



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



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

04112, м. Київ, Дорогожицька, 9

9, Dorogozhitska st., Kyiv, 04112, Ukraine

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

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

www.nmapo.edu.ua

12.01.2016 № 12/104-34

На № _____

від _____

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

Вельмишановний колего!

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика інформує, що 17-18 березня 2016 року в м. Києві у конференц-залі академії кафедрою педіатрії №2 (зав. – проф. В.В. Бережний) та кафедрою дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації (зав. – проф. Р.О.Моїсеєнко), проводиться Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання клінічної, соціальної педіатрії та дитячої неврології» (далі Конференція).

У рамках Конференції буде проведена науково-методична нарада завідувачів кафедр педіатрії, а також кафедри дитячої неврології присвячені актуальним питанням післядипломного викладання педіатрії та дитячої неврології у вищих медичних навчальних закладах III-IV рівня акредитації МОЗ України.

Тематика Конференції: сучасні проблемні питання діагностики, лікування захворювань у дітей та її нові технології, доказова медицина, харчування дітей, пробіотики, терапія невідкладних станів та захворювань у новонароджених дітей та підлітків.

На конференції будуть розглянуто питання організації системи медико-соціальної реабілітації дітей з особливими потребами (діти з інвалідністю, сироти та позбавлені батьківського піклування, переселенці, тощо), проблеми організації паліативної допомоги дітям.

Для участі в конференції запрошуються лікарі-педіатри, загальної практики –сімейної медицини, дитячі неврологи, дитячі психіатри, інші спеціалісти в педіатрії, реабілітологи, спеціальні педагоги, організатори охорони здоров'я.

Запрошуємо до участі у роботі конференції. Просимо до 01 лютого 2016 року надіслати в оргкомітет конференції назву доповіді, статті, тези в друкованому та електронному вигляді, а також СД диск на адресу: 04655 м. Київ, вул. Багатирська 30, Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1, кафедра педіатрії №2 НМАПО, професору В.В. Бережному (т.(044) 412-16-07). У електронному варіанті матеріали вислати на адресу: Pr.Berezhnov@ukr.net. Статті за темою доповіді буде надруковано у журналах «Сучасна педіатрія», «Реабілітація та паліативна медицина», «Соціальна педіатрія та реабілітологія».

Щодо виступу зі стендовими повідомленнями необхідний супроводжувальний лист. Організаційний внесок – 100 грн. (під час реєстрації) включає участь в наукових заходах конференції, отримання програмних матеріалів, сертифікатів. Заявки на участь у конференції надіслати на ту ж електронну адресу, що вище.

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

Перший проректор,
Член-кор. НАМН України, професор



Ю.П. Вдовиченко

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бережний В.В., Дрох Г.В., Бондарець Ю.І.
**Використання кисломолочних продуктів
функціонального харчування у практиці
лікарів-педіатрів та лікарів загальної
практики — сімейних лікарів**

*Шадрін О.Г., Ковальчук А.А.,
Дюкарева С.В., Полковниченко Л.М.*
**Стан шлунково-кишкового тракту
та шляхи корекції його порушень
при гельмінтозах у дітей**

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

*Уманець Т.Р., Шадрін О.Г., Клименко В.А.,
Няньковський С.Л., Кандиба В.П.,
Ащеулов О.М., Лупальцова О.С.,
Няньковська О.С., Яцула М.С.*
**Основні положення настанов
по веденню хворих з алергією
до коров'ячого молока Частина V.
Лікування алергії
до коров'ячого молока**

Охотнікова О.М., Дуда Л.В., Шклярська Г.В.
**Аспіринова астма у дітей —
нерідкісна форма захворювання**

*Кряжев О.В., Овчаренко Л.С., Вертегел А.О.,
Самохін І.В., Андрієнко Т.Г., Жихарева Н.В.*
**Клінічні прояви харчової алергії та
кальцій-фосфорне забезпечення у дітей
раннього віку**

Охотнікова Е.Н., Шарикадзе Е.В.
**Бронхиальная астма и аллергический
ринит у детей до 6 лет: особенности
терапии коморбидной патологии**

НЕФРОЛОГИЯ

Круглікова І.В., Фоміна С.П., Багдасарова І.В.
**Герпесвірусна інфекція у дітей,
хворих на хронічний гломерулонефрит**

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ

Бондаренко А.В.
**Соціальні аспекти
первинних імунodefіцитів**

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

82 *Berezhnoi V.V., Droh G.V., Bondarets Yu.I.*
**The use of dairy products
of functional food in the practice
of pediatricians and general practice
doctors — family doctors**

88 *Shadrin O.G., Kovalchuk A.A.,
Djukareva S.V., Polkovnichenko L.N.*
**Condition of gastrointestinal tract
and ways of its correction
by helminthiases at children**

ALLERGOLOGY

92 *Umanets T.R., Shadrin O.G., Klymenko V.A.,
Nyankovsky S.L., Kandyba V.P.,
Ashcheulov O.M., Lupaltsova O.S.,
Nyankovska O.S., Yatsula M.S.*
**The main provisions of the guideline
for the management of patients
with the cow's milk allergy
Part V. Treatment of cow's
milk allergy**

99 *Okhotnikova E.N., Duda L.V., Shklyarska G.V.*
**Aspirine asthma in children —
not a rare form of disease**

107 *Kryazhev A.V., Ovcharenko L.S., Vertegel A.A.,
Samohin I.V., Andrienko T.H., Zhikhareva N.V.*
**Clinical manifestations
of food allergy and calcium-
phosphorus ensure young children**

111 *Okhotnikova E.N., Sharikadze E.V.*
**Bronchial asthma and allergic rhinitis
in children to 6 years:
opportunities of comorbid pathology**

NEPHROLOGY

117 *Kruglikova I., Fomina S., Bagdasarova I.*
**Herpesvirus infection in children
with chronic glomerulonephritis**

SOCIAL PEDIATRICS

120 *Bondarenko A.V.*
**Social aspects
of primary immunodeficiencies**

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»

19-21 квітня 2016 року



Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:

- Президента України

Під патронатом:

- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:

- Кабінету Міністрів України
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів
- Київської міської державної адміністрації

Організатори:

- Національна академія медичних наук України
- НМАПО імені П. Л. Шупика
- LMT Компанія LMT

Генеральний партнер:

TOSHIBA
Leading Innovation >>



MEDICAEXPO

Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO

Міжнародна фармацевтична виставка

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ

Тематичні напрямки Конгресу:

>> ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

- Організація і управління охороною здоров'я
- Дні приватної медицини
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Функціональна діагностика
- Телемедицина та медичні інформаційні системи
- Військова медицина
- Медицина невідкладних станів
- Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія
- Фізіотерапія і реабілітація
- Травматологія та ортопедія
- Онкологія
- HEALTH BEAUTY
- Терапія
- Сімейна медицина
- Акушерство і гінекологія
- Офтальмологія
- Отоларингологія
- Урологія
- Організація і управління фармацією та інші

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Генеральний стратегічний партнер:



Генеральний інформаційний партнер:



Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMAEXPO:



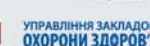
Міжнародні інформаційні партнери:



Генеральний інтернет-партнер:



Офіційні інформаційні партнери:



3 питань участі у Форумі:
3 питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-16
+380 (44) 206-10-99

@ med@lmt.kiev.ua
@ congress@medforum.in.ua

Сокровища современного мира XXI века или вечные ценности, которые не знают границ и не подвластны времени

Окиньте мысленным взором свою жизнь. Попробуйте определить свои главные ценности в жизни... Что приходит Вам на ум? Счастье, любовь, патриотизм, дети, храбрость, семья, дом, здоровье, вдохновение, дружба, успех, карьера, радость – скажите Вы. Но этот список может продолжаться до бесконечности, ведь каждая ценность особенна и дорога для каждого человека по-своему, и далеко не все понимают их значимость в жизни. Значимость ценностей определяет сам человек своим к ним отношением. Переоценить вечные ценности невозможно, кроме этого, их ценность не меняется ни при каких обстоятельствах. Важно ценить и понимать общую, безличную значимость ценностей. Именно поэтому Украинским Рейтинговым Агентством был создан Проект «Вечные ценности», где мы пытаемся разобраться, что же является для украинцев та бесценная, истинная и неподвластная времени – вечная ценность.

Первым, пилотным этапом Проекта «Вечные ценности» было исследование о счастье. Мы узнали, в чем же, все таки, секрет счастья в наше нелегкое время, когда в нашей стране так много беспокойства и смятения, раздоров, ссор, непонимания.

Вторым этапом было исследование о любви. Любовь – это то, что всем знакомо: она исцеляет больных, делает несчастных счастливыми, наделяет человека удивительной способностью совершать чудеса и подвиги. Любовь не нужно искать далеко, она живет совсем рядом с нами, иногда яркая и неудержимая, а иногда светлая и тихая.

Третий этап «Вечных ценностей» стартовал с исследования о патриотизме: быть патриотом – не значит ненавидеть. Это значит любить. С гордостью о патриотизме или как украинцы понимают отчизнолюбие.

Следите за нашими новостями, каждый этап уникальный

И напоследок. Не ждите, когда окончите институт или школу, когда родятся дети. Хватит ожидать, когда начнете работать, когда уйдете на пенсию, когда женитесь или разведетесь. Не ждите вечера пятницы, утра понедельника, покупки новой машины, квартиры или дома. Не ждите весны, лета, осени, зимы. Минуты счастья – драгоценны, минуты любви – бесценны. Работайте – не только ради денег, любите – не в ожидании расставаний. Всегда улыбайтесь – не обращая внимания на взоры. Самая ужасная ошибка, которую вы можете совершить – это всю жизнь гнаться за целями, не замечая, как мимо вас пробегает ваша жизнь, цените здесь и сейчас, ведь завтра может и не наступить... Берегите в себе человека – это самая важная ценность в современном мире.

Надеемся, что результаты наших исследований заставят кого-то задуматься и переосмыслить свою жизнь и свои поступки, кого-то, наоборот, убедят в правильности своих действий, а кому-то станут «рецептом», как достичь гармонии с собой и окружающим миром.

Значение ценности переживается, СМЫСЛ – ОСОЗНАЕТСЯ.



Сергей Гордиенко

Жизнь с меньшим содержанием углерода: от выставки «Климат и Эко-гражданин» в Украине до глобальных усилий



Участившиеся случаи штормов, тайфунов, катастрофических наводнений, засух с пожарами и других природных катаклизмов связывают с глобальным потеплением, которое индуцируется увеличением концентрации углекислого газа в атмосфере как следствием выброса парниковых газов. Отдельно взятые случаи (жаркое лето, затянувшееся предзимье) в какой-то степени связываются с глобальным антропогенным изменением климата — это устанавливается научными методами. И главным неизбежным последствием постепенного потепления климата на планете является медленное, но неуклонное, повышение уровня мирового океана вследствие таяния ледников и постепенное сокращение суши на всех континентах.

С 29 ноября по 12 декабря в Париже на конференции по климату COP21 прошли переговоры на высоком уровне. Присутствовали главы государств и министры практически всех стран мира (195), всего было 40 тыс. участников и 20 тыс. посетителей, в том числе свыше 3000 аккредитованных журналистов. Эксперты свели воедино все положения будущего соглашения и передали их в руки министров. Этот документ предусматривает комплекс мер глобального характера, призванных не допустить повышения температуры воздуха больше, чем на два градуса по Цельсию.

Выступивший на открытии конференции президент Франции Франсуа Олланд отметил: «Мир должен готовиться к эпохе послеуглеродного топлива. Нам уже сегодня надо полностью менять наши производственные модели. Это уже начали делать некоторые правительства, а также Евросоюз, который запустил углеродный рынок. Предстоящие дни станут решающими для нового договора по климату, в проекте которого ещё остались спорные моменты. Мировая экономика должна начинать смену производственных моделей и переходить от углеводородных источников энергии на возобновляемые».

Обращаясь к участникам переговоров на уровне министров, Генеральный секретарь ООН **Пан Ги Мун** заявил, что сегодня появилась уникальная возможность определить дальнейшую судьбу человечества — обеспечить

развитие в гармонии с природой. Борясь с изменением климата, мы сможем заложить основу всеобщего процветания и благополучия. Он напомнил, что накануне конференции 150 глав государств и правительств собрались в Париже и выразили поддержку будущему соглашению, которое по своему масштабу должно соответствовать тем вызовам, с которыми сегодня приходится сталкиваться человечеству. «Никогда раньше так много глав государств и правительств не собирались в одном месте в одно и то же время с общей целью», — подчеркнул Генеральный секретарь ООН. По его словам, лидеры всего мира подтвердили свои обещания добиваться сокращения эмиссий парниковых газов и укреплять проекты по адаптации к последствиям глобального потепления. Пан Ги Мун призвал отразить эти обещания в положениях надежного, вызывающего доверие, динамичного и справедливого соглашения по климату. «В первую очередь мы нуждаемся в соглашении, которое позволит не допустить повышения температуры воздуха больше, чем на два градуса по Цельсию. Для многих прибрежных стран и наименее развитых стран повышение температуры даже на 1,5 градуса обернется плачевными последствиями», — предупредил Пан Ги Мун. Представители частного сектора получили четкий сигнал о том, что переход к низкоуглеродной глобальной экономике начался, и что этот процесс необратим.

Итоговый документ конференции предусматривает ежегодное выделение, начиная с 2020 года, \$100 миллиардов всеми, прежде всего развитыми, странами на комплексное решение проблем глобального потепления. Основные лавры в итоговом соглашении на себя хотели бы примерить французские политики, но на лидерство в области изменения климата явно претендует и США, Германия, Англия. Свою лепту внесла и Украина. Наши эксперты разработали дорожную карту снижения выбросов парниковых газов по временным периодам, которую озвучил выступивший на конференции Президент Украины **Петр Порошенко**.





В рамках Международного Саммита COP21, компания «Ашан Украина» в партнерстве с «Иммошан Украина» организовала экологическую общественную выставку «Экологическая жизнь» для детей 8–12 лет. Выставка предлагает шесть плакатов с рисунками и играми, которые освещают вопросы парниковых эффектов и приспособления природы к климатическим изменениям в следующих тематиках: «За столом», «Дома», «В путешествии». Торжественное открытие выставки состоялось в магазине «Ашан» на Петровке. На открытии присутствовали **Жерар Галле**, генеральный директор «Ашан Украина», **Ален Делюмо**, директор «Иммошан Украина» и посол Франции в Украине **Изабель Дюмон**. Эта выставка, ориентированная на молодую публику, приобщилась к другим инициативам «Ашан Украина» в повседневной борьбе с глобальным потеплением. «Ашан Украина» также работает над снижением потребления энергии на 20% до 2017 года, над максимальным распространением в своих магазинах экологических продуктов и здорового питания. Корпоративная ответственность в «Ашан» направлена не только на оптимизацию потребления энергии, но и на большое количество благотворительных проектов, на политику равенства при трудоустройстве, примером чего является 6% трудоустроенных людей с инвалидностью.

Выступивший на открытии выставки в Киеве генеральный директор «Ашан Украина» **Жерар Галле отметил**: «Сегодня, 30 ноября 2015 г., состоялось официальное открытие 21-й Всемирной климатической конференции на высшем уровне, которая проходит в Париже. Ее основная цель заключается в достижении международного соглашения, чтобы снизить глобальное потепление на 2°C. Ставки высоки. В Украине мы также хорошо знаем о необходимости обеспечения энергетической безопасности, и ваша страна не осталась в стороне от этого глобального процесса. Компании, будь то национальные или международные, несут ответственность за сохранение экологической стабильности. Таким образом, 39 крупных французских компаний, в которых занято 4,4 млн. человек по всему миру и представляют оборот 1200 млрд. евро, решительно привержены борьбе против глобального потепления. «Ашан» присоединился к манифесту, подписанному другими 38 крупными компаниями, признавая свою ведущую роль в борьбе за более устойчивый мир. Конкретные меры по сокращению выбросов углерода стали основой этого обязательства. С 2008 года «Ашан» систематически работает над проблемой уменьшения потребления энер-

гии в странах, в которых мы осуществляем свою деятельность. На конец 2013 года было принято решение сделать бизнес-проект по энергоэффективности. В 2014 году все предприятия группы Auchan поставили перед собой цель сокращения на 20% потребления энергии к 2017 году. Это касается энергосбережения в самих зданиях, технологии упаковок продуктов, которые мы продаем, работы рефрижераторов, вентиляции, а также наших логистических объектов. Любое открытие нового магазина, например «Львов Южный» в сентябре 2015 года, проводится с учетом новых энергетических решений, чтобы ограничить влияние выбросов парниковых газов.

Манифест включает не только решения по энергоэффективности, но и сокращение пищевых отходов и упаковки.

Наша ответственность не заканчивается за дверями наших гипермаркетов, мы заботимся о сознании подрастающего поколения, которое играет ведущую роль в будущем защиты нашей планеты. Выставка, которую мы открываем сегодня, направлена на воспитание молодого поколения, учит или напоминает о правильных действиях, чтобы на всех уровнях, включая индивидуальные, ограничить выбросы углекислого газа. Эта выставка проходит в десятках стран в магазинах «Ашан». Мы используем поток посетителей, которые посещают наши магазины и торговые центры, чтобы поделиться с ними наибольшим количеством мелких советов, которые могут иметь большие последствия».

Посол Франции **Изабель Дюмон** отметила, что на открывшейся конференции в Париже, на которой будет присутствовать и выступать Президент Украины Петр Порошенко, будет решаться важный вопрос снижения глобального потепления на 2°C, и это очень серьезная цифра, так как за ней стоит очень много действий, чтобы перейти на альтернативные источники энергии. Цель конференции заключается в том, чтобы объединить усилия государственных структур и частного сектора на местах. Чтобы все компании присоединились к этому движению, убедить их перейти на экономные и альтернативные источники энергии, такие крупные компании, как Ашан.

Представленные на выставке комедийные плакаты демонстрируют, что даже дети могут внести свою лепту в решение проблемы глобального потепления.

Сейчас в мире переходят на альтернативные источники энергии свыше тысячи крупных предприятий, и мы надеемся, что к ним присоединятся и другие. В заключении посол Франции призвала: «Для хорошей жизни в будущем будьте неравнодушными!».



УДК 616.5-001/-002+616-056.3+616-002:615.37

**M. Viljanen¹, E. Savilahti², T. Haahtela¹, K. Juntunen-Backman¹,
R. Korpela^{3,4}, T. Poussa⁵, T. Tuure³, M. Kuitunen¹**

Пробіотики у лікуванні синдрому atopічної екземи/дерматиту в немовлят: подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження

¹ Клініка дерматології та алергології (The Skin and Allergy Hospital), Гельсінський університет (University of Helsinki), Фінляндія

² Дитячо-підліткова лікарня (The Hospital for Children and Adolescents), Гельсінський університет, Фінляндія

³ Valio Research and Development, м. Гельсінкі, Фінляндія

⁴ Інститут біомедицини (Institute of Biomedicine), відділення фармакології, Гельсінський університет, Фінляндія

⁵ Статистичне консультування (STAT-Consulting), м. Тампере, Фінляндія

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):14-21

Пробіотичні бактерії зменшують виразність симптомів синдрому atopічної екземи/дерматиту (САЕД) у дітей із харчовою алергією. Метою дослідження було встановити, чи мають пробіотичні бактерії сприятливий вплив при САЕД.

Пацієнти і методи. У дослідження включено 230 дітей із САЕД і підозрою на алергію до коров'ячого молока. Після рандомізації діти протягом чотирьох тижнів вживали подвійним сліпим методом *Lactobacillus GG* (LGG), суміш чотирьох пробіотичних штамінів або плацебо. Одночасно вони дотримувалися елімінаційної дієти та одержували місцеву терапію. Тяжкість САЕД у ході дослідження оцінювали за шкалою SCORAD. Через чотири тижні після закінчення лікування у 120 дітей за допомогою подвійного сліпого плацебо-контрольованого провокаційного тесту діагностували алергію до коров'ячого молока.

Результати. У загальній групі дослідження середній показник SCORAD знизився на 65% (вихідний індекс становив 32,5), проте між групами терапії не відзначено різниці як одразу після лікування, так і через чотири тижні після його закінчення. У дітей із алергією до коров'ячого молока також не виявлено будь-яких достовірних змін після лікування. Проте у немовлят із IgE-чутливістю у групі LGG індекс SCORAD знижувався сильніше, ніж у групі плацебо (-26,1 vs -19,8 (P=0,036), при порівнянні показників на початку дослідження та через чотири тижні після закінчення терапії. Виключення з аналізу дітей, які вживали антибіотики, зробило різницю між групами лікування ще більшою у немовлят із IgE-чутливістю.

Висновки. Лікування LGG може зменшувати виразність симптомів САЕД у дітей із IgE-чутливістю, проте не у дітей без IgE-чутливості.

Ключові слова: atopічний дерматит, харчова алергія, немовлята, *Lactobacillus GG*, пробіотик, лікування.

Вступ

Синдром atopічної екземи/дерматиту (САЕД) у немовлят часто є першим проявом алергічної патології та у багатьох випадках пов'язаний із гіперчутливістю до тих чи інших компонентів їжі [1–3]. Епідеміологічні дані наводять на думку, що збільшення захворюваності на алергічну патологію можуть зумовлювати такі фактори, як зміни у кишковій мікрофлорі, зниження частоти інфекцій, що передаються фекально-оральним шляхом, та зменшення вмісту мікроорганізмів у продуктах харчування [4–7]. Непрямим свідченням на користь цього є факт, що у дітей із atopією мікрофлора кишечника містить більше коліморфних бактерій і кластродій та менше біфідо- і лактобактерій, ніж мікрофлора дітей без atopічних захворювань [4,7]. Проте це питання не є однозначним, оскільки в одному дослідженні було показано високу частоту лактобацил серед дітей із алергією [5]. Пробіотичні бактерії позитивно впливають на організм господаря, коригуючи баланс мікроорганізмів [8]. Зокрема вони можуть мати протиалергічні ефекти, реалізуючи їх через стимуляцію продукції Th1-цитокінів [9,10], трансформуючого фактора росту β (TGF-β) [11,12] і кишкового IgA [13,14]. Пробіотичні бактерії можуть також зменшувати виразність симптомів САЕД і алергії до коров'ячого молока (АКМ) у немовлят, проте цьому питанню присвячено лише кілька досліджень [11,15,16].

M. Viljanen та співавт. провели рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, мета якого полягала у виявленні будь-яких позитивних впливів пробіотичних бактерій на перебіг САЕД. Дослідники вивчали

ефективність самої *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), її комбінації з трьома іншими пробіотиками та плацебо в немовлят із САЕД, у яких підозрювали алергію до коров'ячого молока (АКМ).

Матеріал і методи дослідження

Пацієнти

Дослідження проводили з листопада 1999 р. по березень 2002 р. у Клініці дерматології та алергології при Центральній лікарні Гельсінського університету (Фінляндія). Критеріями включення в дослідження були:

- вік до 12 міс. на момент залучення у дослідження;
- симптоми, які дають змогу припустити наявність АКМ, постійні симптоми САЕД;
- відсутність постійного прийому пробіотичних препаратів (більше одного тижня протягом 6 тижнів перед включенням у дослідження).

Серед немовлят, скерованих із місцевих закладів охорони здоров'я (n=431), батьки 284 (66%) погодилися на участь у дослідженні. Із 252 немовлят, які відповідали критеріям включення, 230 (середній вік 6,4 місяця, діапазон 1,4–11,9; 62% хлопчиків) завершили дослідження. Один із батьків кожної дитини дав письмову поінформовану згоду на участь дитини в дослідженні. Місцевий комітет із питань етики затвердив протокол дослідження.

Оцінка і лікування САЕД

Під час кількох послідовних візитів (рис.) той самий лікар ретельно оцінював тяжкість САЕД за шкалою тяжкості перебігу atopічного дерматиту (SCORAD) [17].

1-й		2-й		3-й		4-й		5-й	Візити
	4 тижні		4 тижні		1-2 тижні		1-2 тижні		Інтервал
	----- -- ----- --	 ----- --		==... ... ----- --		==... ... ----- --		
	• Індекс SCORAD • Аналіз випорожнень • Прик-тест • Аналіз крові	• Індекс SCORAD • Аналіз випорожнень		Індекс SCORAD				Діагноз алергії на коров'яче молоко	
-----	<i>Lactobacillus GG</i> , суміш пробіотиків або плацебо								
.....	Елімінація коров'ячого молока								
-----	Місцеве лікування; заповнення щоденника симптомів								
=====	Подвійна сліпа плацебо-контрольована провокаційна проба на переносимість коров'ячого молока, кожну суміш вживали протягом 5 днів								

Рис. Протокол дослідження

За цією шкалою визначають площу ураження шкіри (0–100%); інтенсивність ураження (яку оцінюють за допомогою референтних фотографій) як суму балів кожного з показників: еритема, набряк/утворення папул, мокнуття/кірки, екскоріація, ліхеніфікація і сухість шкіри (кожен показник оцінюють в 0–3 бали, максимальна сума – 18 балів); виразність суб'єктивних симптомів, зокрема свербіж і втрати сну (кожен показник оцінюють у 0–10 балів, максимальна сума – 20 балів). Суб'єктивні симптоми оцінювали батьки немовлят. Індекс SCORAD розраховували таким чином: площа ураження/5 + 3,5 x інтенсивність + виразність суб'єктивних симптомів (максимальний індекс – 103). Батьків інструктували про необхідність постійного змащування ділянок з atopічним дерматитом пом'якшувальними засобами та нанесення за потреби 1% гідрокортизону, але не довше ніж два тижні поспіль (кількість використаного препарату нотували під час кожного візиту).

Прик-тест і визначення концентрації IgE

Прик-тест (шкірна алергопроба) з комерційно виготовленими екстрактами алергенів яєчного білка (Alyostal prick test, Stallergenes SA, Антоні, Франція), шерсті котів і собак та пилку берези (Soluprick, ALK-Abello, Хьорсхольм, Данія) проводили відповідно до стандартної методики [18]. Також проводили дубльовані проби, визначаючи алергічну відповідь на такі продукти: знежирене коров'яче молоко; наявні у продажу суміші для немовлят (панель із 10 сумішей): на основі коров'ячого молока (адаптованих), високогідролізованого білка, амінокислот

та соєвого білка; злакові зерна та очищений гліадин [19]. Будь-яка папула, середній діаметр якої перевищував на ≥ 3 мм негативний контроль, вважалась позитивним результатом. Концентрацію антиген-специфічних IgE (до білка коров'ячого молока і пшениці) у сироватці крові вимірювали за допомогою системи Pharmacia CAP system RAST FEIA (Pharmacia Ltd, Уппсала, Швеція).

Елімінаційна дієта

На початку дослідження усі продукти, які містять коров'яче молоко, були еліміновані із харчування дітей та матерів, які годували грудьми (рис. 1). Усі діти отримували високогідролізовану суміш на основі білка молочної сироватки (Peptidi-Tutteli®, Valio Ltd, Гельсінкі, Фінляндія). Якщо будь-який інший продукт підозрювали в спричиненні симптомів, його також елімінували.

Лікування пробіотиками

Під час першого візиту немовлят рандомізували на отримання подвійним сліпим методом одного з трьох препаратів (рис. 1) протягом чотирьох тижнів:

- група LGG (n=80) отримувала капсули, що містили 5×10^9 колоніютворюючих одиниць (КУО) *L. rhamnosus GG* (ATCC 53103);
- група суміші пробіотиків (n=76) отримувала капсули, що містили:
 - 5×10^9 КУО LGG;
 - 5×10^9 КУО *L. rhamnosus LC705* (LC705);
 - 2×10^8 КУО *Bifidobacterium breve* Bb199;

Таблиця 1

Характеристика немовлят із САЕД (уся популяція дослідження) і підтвердженою алергією на коров'яче молоко залежно від отримуваного лікування

Характеристика	САЕД			Алергія на коров'яче молоко		
	LGG (n=80)	Суміш (n=76)	Плацебо (n=74)	LGG (n=44)	Суміш (n=44)	Плацебо (n=32)
Вік (місяці)	6,1 (1,8-11,1)	6,3 (1,4-11,4)	6,8 (2,4-11,9)	5,9 (1,8-10,8)	5,8 (1,4-11,4)	6,1 (2,5-11,6)
Виключно грудне вигодовування (місяці)	1,8 (0-5)	1,7 (0-5)	1,8 (0-6)	2,1 (0-5)	2,0 (0-5)	2,3 (0-6)
Вік, у якому вводили суміш на основі коров'ячого молока (місяці)	2,0 (0-10)	1,9 (0-8)	1,8 (0-10)	2,5 (0-10)	2,3 (0-8)	2,4 (0-10)
Вік, у якому вводили тверду їжу (місяці)	3,8 (1,5-6,0)	3,7 (2-5,2)	3,8 (1,5-6)	4,0 (1,5-6)	3,8 (2,5-5,2)	4,0 (2,5-6)
Топічний гідрокортизон (г), 1-3-й візити	45 (0-500)	45 (0-300)	38 (0-300)	60 (0-230)	40 (1-300)	50 (5-300)
Антибіотикотерапія, 1-3-й візити, n (%)	20 (25)	28 (37)	20 (27)	12 (27)	18 (42)	7 (22)
Шлунково-кишкові інфекції, 1-3-й візити, n (%)	11 (14)	10 (13)	10 (14)	4 (9)	6 (14)	6 (19)

Таблиця 2

Динаміка тяжкості перебігу САЕД (індексу SCORAD) у дітей із САЕД (уся популяція дослідження), алергією на коров'яче молоко та без неї залежно від групи лікування

Показник		САЕД (n = 230)			АКМ+ (n=120)			АКМ- (n=110)		
		LGG (n=80)	Суміш (n=76)	Плацебо (n=74)	LGG (n=44)	Суміш (n=44)	Плацебо (n=32)	LGG (n=36)	Суміш (n=32)	Плацебо (n=42)
1-й візит	Середнє	34,3	33,3	29,9	33,9	33,4	32,9	34,7	33,1	27,6
	СВ	17,2	15	12,2	17,5	14,7	12,3	17,0	15,7	11,8
Різниця (1-й візит – 2-й візит)	Середнє	-16,6	-14,0	-14,2	-15,1	-14,5	-15,2	-18,3	-13,4	-13,4
	СВ	13,0	12,9	10,3	14,0	13,7	10,3	11,6	11,8	10,4
Різниця (1-й візит – 3-й візит)	Середнє	-22,9	-20,4	-20,3	-22,7	-19,4	-21,4	-23,2	-21,9	-19,4
	СВ	16,1	15,8	12,6	17,5	15,9	13,6	14,5	15,7	11,9

Примітки: САЕД – синдром атопічної екземи/дерматиту; АКМ+ – наявність алергії на коров'яче молоко; АКМ – відсутність алергії на коров'яче молоко; СВ – стандартне відхилення.

– 2×10^9 КУО *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS (*Propionibacterium* JS);

- група плацебо (n=74) отримувала лише інертний матеріал, мікрокристалічну целюлозу.

Уміст капсули змішували з їжею і вживали двічі на день. Усі три препарати (надані Valio Ltd) мали ідентичний вигляд, запах і смак. Коди капсул були розкриті після того, як усі дані були проаналізовані. Батьків попереджали про те, щоб вони не давали дітям інші пробіотичні препарати під час дослідження.

Щоденник симптомів

У щоденнику симптомів батьки щодня відзначали будь-які шкірні, гастроінтестинальні чи респіраторні симптоми, початок вживання дитиною нової твердої їжі та застосування антибіотиків.

Діагностика алергії на коров'яче молоко

Під час третього візиту, коли виразність симптомів зменшувалася, розпочинали подвійну сліпу плацебо-контрольовану провокаційну пробу на переносимість коров'ячого молока (рис. 1). Для цього суміш на основі коров'ячого молока (Tutteli®, Valio Ltd) змішували з високогідролізованою сумішшю (1:2), щоб смак такої суміші не відрізнявся від плацебо (для якого використовували тільки високогідролізовану суміш). Провокаційний тест починали із нанесення крапель на шкіру з подальшим пероральним вживанням суміші по 2, 10, 50 і 100 мл з інтервалом 30 хвилин. Якщо під час провокаційної проби і протягом періоду 2-годинного спостереження симптоми не проявлялися, дитині призначали вживання 400–600 мл такої суміші вдома протягом наступних чотирьох днів, за винятком випадків виникнення побічних реакцій. Під час четвертого візиту, після періоду «вимивання» 2–9 днів, суміш для проведення провокаційної проби змінювали і процедуру повторювали. Потім за щоденником симптомів порівнювали два періоди провокаційного дослідження й оцінювали, під час якого з них виникали симптоми. Після цього код прийому суміші розкривали. Алергію до коров'ячого молока діагностували у 120 немовлят, у яких спостерігалися кропив'янка, чітке погіршення перебігу САЕД, блювання, діарея, а також підтверджене лікарем утруднене свистяче дихання (візінг), алергічний риніт або кон'юнктивіт під час вживання суміші на основі коров'ячого молока. У 110 дітей результати провокаційної проби були негативні, на підставі чого у них був виключений діагноз АКМ. Переносимість інших складових їжі під час провокаційного тесту не вивчалася.

Визначення IgE-асоційованого САЕД

Будь-яка дитина, у якої виявлено позитивний прик-тест або концентрацію IgE до будь-якого тестованого антигену понад 0,7 кОд/л (кілоодиниць на літр), вважала-ся такою, що має IgE-асоційований САЕД.

Дослідження зразків випорожнень

Парні зразки випорожнень (1-й і 2-й візити) було отримано від 52 дітей. Усі зразки заморожували за температури -20°C протягом 15 хв. (якщо зразки брали вдома, то їх замороженими привозили в лікарню) і надалі зберігали за температури -70°C до проведення аналізу. В отриманих зразках визначали концентрацію анаеробних бактерій (агар із серцево-мозковою витяжкою, Lab M, Ланкашир, Велика Британія), молочнокислих бактерій (агар MRS (для культивування лактобактерій за Маном, Рогозою і Шарпом), Oxoid Ltd, Бесінгсток, Велика Британія) і біфідобактерій (рафінозний агар) [20]. Концентрацію двох штамів лактобактерій визначали, використовуючи агар MRS-ванкоміцин (Oxoid Ltd), а *Propionibacterium* JS – модифікований агар YEL [21]. Межа виявлення становила 10^5 КУО/г для біфідобактерій і 10^3 КУО/г для інших бактерій.

Припинення участі в дослідженні

Дослідження не завершили 22 немовлят з наступних причин: 2 дитини змінили місце проживання; 11 не почали елімінаційну дієту, а їхні шкірні симптоми послаблювалися під впливом місцевої терапії; у 4 була непереносимість високогідролізованої суміші; для батьків 3 дітей протокол дослідження був занадто складним; у 2 випадках немовлята були госпіталізовані з приводу тяжкого САЕД і припинили лікування, яке їм призначили у дослідженні.

Серед епізодів припинення участі в дослідженні 18 трапилося між 1-м і 2-м візитом, а чотири – між 2-м і 3-м. Щодо груп лікування, то п'ять епізодів припинення участі відбулося в групі LGG, 9 – у групі суміші пробіотиків і 8 – у групі плацебо.

Статистичний аналіз

Розмір вибірки обчислювали на основі індексу SCORAD. Було прийнято, що порівняно з плацебо активне лікування (LGG або суміш пробіотиків) має відрізнятися на 8 балів за SCORAD. Враховуючи значення звичайного стандартного відхилення 9,5, дослідники обчислили, що для усіх парних порівнянь вибірка розміром 40 дітей у кожній групі має силу 90% для визна-

Таблиця 3

**Динаміка тяжкості перебігу САЕД (індексу SCORAD)
у дітей залежно від наявності зв'язку із IgE та отриманого лікування**

САЕД	Індекс SCORAD на початку дослідження	Показник	LGG	Суміш	Плацебо	Анова (значення P)	LGG vs плацебо (значення P)*
Асоційований із IgE **	<30	СП на початку дослідження	21,2	21,3	19,5	0,830	0,613
		СП під час 3-го візиту	9,5	11,0	9,1		
		Різниця	-11,7	-10,3	-10,4		
		СВ	8,1	6,1	8,3		
		n	18	22	23		
	≥30	СП на початку дослідження	48,1	41,2	40,4	0,037	0,075
		СП під час 3-го візиту	12,8	14,7	11,2		
		Різниця	-35,4	-26,6	-29,1		
		СВ	13,7	13,7	8,5		
		n	28	22	23		
	Будь-який (усі пацієнти)	СП на початку дослідження	37,6	31,3	29,9	0,027	0,036
		СП під час 3-го візиту	11,5	12,8	10,2		
		Різниця	-26,1	-18,4	-19,8		
СВ		16,6	13,3				
n		46	44				
Не асоційований із IgE	СП на початку дослідження	29,8	36,1		0,508	0,545	
	СП під час 3-го візиту	11,1	12,9	8,8			
	Різниця	-18,7	-23,2	-21,1			
	СВ	14,7	18,6	12,8			
	n	34	32	28			

Примітки: САЕД – синдром атопічної екземи/дерматиту; СП – середній показник; СВ – стандартне відхилення.
* Критерій Фішера; ** Позитивний прик-тест або концентрація антиген-специфічного IgE ≥ 0,7 кОд/л.

чення різниці, яка статистично значуща на рівні 0,05. Під спостереженням перебували майже 80 немовлят у кожній групі. Оскільки діагностику АКМ проводили після лікування, діагноз АКМ був встановлений тільки у половини учасників дослідження.

Індекс SCORAD був основною змінною, яка вивчалася в дослідженні. Оскільки невідомо, через який час після введення пробіотиків у організмі людини настає можливий ефект, M. Viñjanen та співавт. ще до початку дослідження запланували оцінювати зміни показників на другому візиті (після чотирьох тижнів лікування) і третьому візиті (через чотири тижні після закінчення лікування) порівняно з вихідними. Для оцінки зміни індексу SCORAD у групах лікування використовували дисперсійний аналіз (ANOVA). Для порівняння показників між групами пробіотиків і групою плацебо використовували критерій Фішера (критерій найменшої значущої різниці). Різниця між показниками в ході лікування наведена як середнє з 95% довірчим інтервалом (ДІ).

Для оцінки впливу вихідних характеристик на показники лікування використовували ANOVA (зі змішаними ефектами). За допомогою цього аналізу було встановлено достовірний ($p < 0,05$) зв'язок показників груп лікування з наявністю IgE-асоційованого перебігу, а також майже достовірний ($p < 0,10$) зв'язок показників груп лікування з вихідним індексом SCORAD. Це свідчить про можливий вплив цих параметрів на результати терапії. У зв'язку з цим був проведений аналіз у підгрупах для визначення цих взаємозв'язків.

Для оцінки змін кількості бактерій у випорожненнях використовували критерій Краскела–Волліса й U-критерій Манна–Вітні.

Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці 1 наведено основні клінічні характеристики різних груп лікування.

У всіх групах терапії симптоми САЕД поступово зникали, на що вказувало зменшення індексу SCORAD: від початку дослідження (1-й візит) до моменту одразу після закінчення терапії (2-й візит) цей показник у середньому знизився на 15,0, а через чотири тижні після закінчення лікування (3-й візит) цей показник знизився на 21,3 порівняно з початком дослідження. Щодо різниці індексів між 1-м і 2-м візитом, то цей показник не був відмінним між групами терапії, як серед дітей із САЕД, так і серед дітей із АКМ (табл. 2). Порівнюючи показники 1-го і 3-го візиту, автори дослідження показали, що у немовлят із САЕД, яких лікували LGG, було більш виразне (хоча і не достовірне) зниження балів, ніж у дітей групи плацебо (відмінність за середнім показником різниці балів -2,6; 95% ДІ: від -7,4 до 2,1; $P=0,273$), а між групою, якій призначили суміш пробіотиків, і групою плацебо відмінностей не було (-0,1; 95% ДІ: від -5,0 до 4,7, $P = 0,953$). Серед дітей із АКМ відмінність за середнім показником різниці балів між групами LGG і плацебо (середній показник зниження -1,3; 95% ДІ: від -8,6 до 6,1; $P=0,730$) та між групами суміші пробіотиків і плацебо (2,0; 95% ДІ: від -5,3 до 9,4; $P=0,582$) була також недостовірною (табл. 2).

Таблиця 4

Динаміка тяжкості перебігу САЕД (індексу SCORAD) у дітей із САЕД, зокрема за наявності алергії на коров'яче молоко та зв'язку із IgE, залежно від групи лікування після виключення немовлят, які приймали антибіотики

Стан	Індекс SCORAD на початку дослідження	Показник	LGG	Суміш	Плацебо	Anova (значення P)	LGG vs плацебо (значення P)*
САЕД	Будь-який (усі пацієнти)	СП на початку дослідження	37,5	34,1	30,6	0,268	0,107
		СП під час 3-го візиту	12,1	11,3	9,8		
		Різниця	-25,4	-22,8	-20,9		
		СВ	16,8	14,5	13,2		
		n	60	47	54		
АКМ	Будь-який (усі пацієнти)	СП на початку дослідження	38,2	32,7	34,0	0,397	0,390
		СП під час 3-го візиту	12,4	12,4	11,8		
		Різниця	-25,9	-20,3	-22,2		
		СВ	18,5	12,5	14,5		
		n	32	25	25		
IgE-асоційований САЕД	≥30	СП на початку дослідження	50,8	42,5	40,6	0,009	0,008
		СП під час 3-го візиту	12,4	13,9	12,1		
		Різниця	-38,4	-28,7	-28,5		
		СВ	13,0	11,7	8,9		
		n	23	17	18		
	Будь-який (усі пацієнти)	СП на початку дослідження	40,6	33,1	30,4	0,044	0,016
		СП під час 3-го візиту	12,1	11,0	10,7		
		Різниця	-28,5	-22,1	-19,7		
		СВ	17,5	12,8	13,3		
		n	36	28	33		

Примітки: САЕД – синдром атопічної екземи/дерматиту; СП – середній показник; СВ – стандартне відхилення; * Критерій Фішера; ** Позитивний прик-тест або концентрація антиген-специфічного IgE ≥ 0,7 кОд/л.

При порівнянні результатів 1-го і 3-го візиту серед дітей із IgE-асоційованим САЕД у групі LGG виявлено достовірно більше зниження індексу SCORAD, ніж у групі плацебо (P=0,036; табл. 3). Це зниження було переважно зумовлене впливом LGG на перебіг середньотяжкого і тяжкого САЕД (тобто САЕД із індексом SCORAD ≥ 30 на початку дослідження), хоча відмінність за середнім показником різниці балів між групами терапії у дітей із середньоважким і важким САЕД не досягла статистичної значущості (P=0,075). При порівнянні даних 1-го і 2-го візиту не було відзначено різниці між групами лікування у межах будь-якої із підгруп.

Оскільки антибіотики взаємодіють із кишковою мікробіотою, а кількість курсів антибіотикотерапії була високою і нерівномірно розподіленою між групами (табл. 1), дослідники провели вторинний аналіз, виключивши дітей, які отримували антибіотики між 1-м і 3-м візитом. Результати цього аналізу показали, що серед немовлят із IgE-асоційованим САЕД індекс SCORAD знизився більшою мірою у групах LGG і суміші пробіотиків, ніж у групі плацебо, і різниця між групами пробіотиків і плацебо зросла порівняно з результатами первинного аналізу (табл. 4). Однак для загальної популяції дітей із САЕД різниця між групами лікування залишилася статистично незначущою (табл. 4).

Перед рандомізацією для отримання терапії штами LGG були виявлені у випорожненнях 6 із 18 немовлят у групі LGG, 2 із 17 у групі суміші пробіотиків та у 3 із 17

у групі плацебо. До лікування кількість пробіотичних бактерій у випорожненнях була низькою у всіх групах терапії (табл. 5). Одразу після лікування *Lactobacillus rhamnosus* GG кількість цих бактерій була високою, а кількість *Lactobacillus rhamnosus* LC705 і *Propionibacterium* JS – низькою. Після лікування сумішшю пробіотиків кількість усіх цих трьох бактерій була високою (табл. 5). У групі плацебо змін не спостерігалось. Внаслідок лікування відбулося збільшення загальної кількості лактобактерій у групі пробіотиків та їх зниження – у групі плацебо, і різниця між групами пробіотиків і групою плацебо була значущою (табл. 5). Загальна кількість біфідобактерій не зазнала суттєвих змін.

Аналіз даних дітей із САЕД загалом і зокрема тих, що також мали АКМ, не виявив сприятливого впливу пробіотичних бактерій на зниження індексу SCORAD. Проте результати аналізу у підгрупі немовлят із IgE-асоційованим САЕД показали достовірне поліпшення перебігу атопічного дерматиту в групі LGG порівняно з групою плацебо, а в групі суміші такого ефекту не вивлено. Частка немовлят, яким давали антибіотики під час або незадовго після лікування пробіотиками, була значною, і після виключення таких дітей у пацієнтів із IgE-асоційованим САЕД поліпшилися показники лікування, як у групі LGG, так і у групі суміші пробіотиків. Проте у групі плацебо виключення дітей, які вживали антибіотики, не вплинуло на індекс SCORAD.

У двох дослідженнях вживання LGG і біфідобактерій сприяло більшому (на 9–13 балів) зниженню індексу



Якщо тільки дієта при алергії не допомагає, додай Према^{®3}

Лактобактерії, що входять до складу Према[®], – *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG[®])

- 🌀 підвищують ефективність терапії харчової алергії на 40%³
- 🌀 мають найбільшу в світі доказову базу ефективності та безпеки при atopічному дерматиті¹

ПРЕМА[®] саше



Якщо алергія супроводжується закрепами, – однократно 1 саше на добу

ПРЕМА[®] для дітей



Дітям від народження – однократно 10 крапель на добу

ПРЕМА[®] капсули



Дітям з 12 років та дорослим – однократно 1-2 капсули на добу



1. Prebiotics and probiotics: the prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children, N. Foolad and A.W. Armstrong Department of Dermatology, University of California at Davis School of Medicine, 3301 C Street, Suite 1400, Sacramento, CA 95816, USA; Wageningen Academic Publishers, Beneficial Microbes, 2014; 5(2): 151-160

2. Мається на увазі, що клінічно доведено ефективність та безпеку діючої речовини Према[®] – *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG[®]).

3. Majamaa H., Isolauri E. Пробиотики: современный подход к лечению пищевой аллергии // 1. Allergy Clin. Immunol., 1997; 99 (2): 179-85.

Представництво «Дельта Медікал Промоушнс АГ» (Швейцарія) в Україні, 08132, м. Вишневе, вул. Чорновола, 43, тел. (044) 585-00-41. На правах реклами. Не є лікарським засобом. Према саше висновок ДСЕС №05.03.02-03/100841 від 17.07.2011. Према капс. висновок ДСЕС №05.03.02-03/115038 від 29.11.2011. Према/Preema, proBioSWISS, SCHONEN – товарні знаки Дельта Медікал Промоушнс АГ (Швейцарія)/Delta Medical Promotions AG (Switzerland). LGG – торговельна марка, що використовується за ліцензією від Valio Ltd., Фінляндія. DM.PREE.15.03.03. Є протипоказання. Дивіться листок-вкладиш та текст етикетки.

Динаміка кількості і частоти виявлення пробіотичних бактерій, які отримували немовлята, у випорожненнях залежно від групи лікування

Штам	Візит	LGG (n=18)		Суміш (n=17)		Плацебо (n=17)	
		Кількість	Частота	Кількість	Частота	Кількість	Частота
<i>Lactobacillus GG</i>	1-й	3 (3-8,1)	6 (33)	3 (3-7,8)	2 (12)	3 (3-8,4)	3 (18)
	2-й	6,4 (3-8,5)	13 (72)	6,6 (3-8,9)	15 (88)	3 (3-7,8)	2 (12)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LC705	1-й	3 (3-3)	0 (0)	3 (3-3)	0 (0)	3 (3-3)	0 (0)
	2-й	3 (3-6,3)	2 (11)	5,8 (3-7,5)	9 (53)	3 (3-3)	0 (0)
<i>Propionibacterium JS</i>	1-й	3 (3-3)	0 (0)	3 (3-6,6)	2 (12)	3 (3-3)	0 (0)
	2-й	3 (3-3)	0 (0)	5,9 (3-7,2)	11 (65)	3 (3-3)	0 (0)
Біфідобактерії загалом	1-й	8,7 (5-10,9)	15 (83)	9,3 (5-11,3)	15 (88)	8,9 (5,3-11,3)	16 (94)
	2-й	8,3 (5-10,7)	14 (78)	8,9 (6-11,3)	17 (100)	9,1 (5-10,4)	14 (82)
Лактобактерії загалом	1-й	6,4* (3-8,4)	12 (67)	5,5* (3-8,7)	9 (53)	6,3 (3-9,5)	11 (65)
	2-й	6,9 (3-8,5)	14 (78)	6,8 (4,3-9)	17 (100)	4,3 (3-9,4)	9 (53)

Примітки. Показник кількості представлений як медіана (діапазон) кількості бактерій (log КУО/г), а показник частоти відображує кількість (відсоток) дітей, у яких виявляли відповідний штам; Різниця у кількості лактобактерій: критерій Краскела–Волліса (P=0,009), *Lactobacillus GG* (LGG) vs плацебо (P=0,029), суміш пробіотиків vs плацебо (P=0,002).

SCORAD, ніж у групі плацебо. Проте вибірка у цих дослідженнях була малою [11,15]. V. Rosenfeldt та співавт. (2003) оцінювали ефект комбінації двох штамів *Lactobacillus* у порівнянні з плацебо на перебіг симптомів САЕД, проте у загальній популяції пацієнтів не виявлено істотних змін індексу SCORAD [22]. У дослідженні, у якому вивчали вплив пробіотиків на первинну профілактику алергії, частота САЕД була нижчою у групі пробіотика, ніж у групі плацебо, проте вживання пробіотиків не впливало на тяжкість перебігу САЕД, кількість позитивних прик-тестів і підвищену концентрацію IgE [23].

На відміну від результатів раніше проведених досліджень [11,15], M. Viljanen та співавт. виявили зменшення виразності симптомів САЕД у групі плацебо. Елімінація алергенних протеїнів коров'ячого молока і перехід на високогідролізовану суміш у дітей із АКМ зазвичай має виразний ефект на симптоми САЕД: виявлено зниження індексу SCORAD на 8–12 балів (47–50%) під час 4- або 12-тижневого лікування [24–26]. M. Viljanen та співавт. спостерігали зниження цього індексу в середньому на 21,4 бала (65%), при цьому початкові показники у їхньому дослідженні були вищими. Неочікуваним було те, що ступінь зниження був однаковим у дітей з АКМ і без неї (65% і 70%). Також було продемонстровано, що ретельний догляд за ураженою atopічним дерматитом шкірою є високоєфективним підходом, про що свідчило зниження індексу SCORAD у дітей, які не мали АКМ і вживали плацебо. На відміну від цього дослідження, S. Reitamo та співавт. (2002) показали лише помірну ефективність гідрокортизону ацетату у дітей від двох років [27].

Високоєфективне місцеве лікування та елімінаційна дієта, можливо, не дали змоги оцінити ефекти пробіотиків повною мірою. На результати дослідження також міг вплинути короткий період лікування і спостереження. Діагностику АКМ здійснювали після терапії, і тривала елімінація високогідролізованої суміші могла спричинити деяким родинам стрес. З іншого боку, через вісім тижнів спостереження від початку дослідження індекс SCORAD знизився і був низьким. Рандомізація теж не була цілком задовільною, оскільки індекс SCORAD відрізнявся між групами терапії на початку дослідження, що могло вплинути на результати лікування.

Позитивний ефект LGG спостерігався тільки у підгрупі з IgE-асоційованою патологією. У дослідженні V. Rosenfeldt і співавт. (2003) також показано зниження індексу SCORAD під впливом двох штамів *Lactobacillus*

у дітей віком 1–13 років із IgE-опосередкованою чутливістю [22]. У двох вже згаданих дослідженнях [11, 15] IgE-відповідь спостерігалася на 4–37% антигенів (коров'яче молоко, яйце і пшениця), які тестувалися. При цьому було виявлено позитивний ефект пробіотиків у загальній популяції пацієнтів, яка включала немовлят із IgE-опосередкованою чутливістю та без неї. За даними T. Helin та співавт. (2002), *L. rhamnosus GG* не мала впливу на асоційовані з ринокон'юнктивітом пероральні симптоми, спричинені вживанням яблука, у дорослих із алергією на пилок берези [28]. У дослідженні M. Viljanen та співавт. динаміка індексу SCORAD у немовлят із IgE-опосередкованою АКМ була такою самою, що і в загальній підгрупі дітей із IgE-опосередкованою чутливістю, проте зміни не досягали статистичної значущості. Можливо, це пов'язано з малою вибіркою, оскільки тільки 45% немовлят із АКМ мали IgE-опосередковану відповідь на той чи інший антиген. Дані за те, що лікування пробіотиками має позитивний ефект не у всіх немовлят із САЕД, а тільки у дітей із IgE-чутливістю, узгоджуються з даними про зміщення балансу відповіді Th1/Th2 у бік Th1 на фоні лікування лактобактеріями [9,10]. Вплив LGG спостерігався через чотири тижні після лікування, а не одразу після закінчення терапії. За даними T. Pessi та співавт. (2000), у дітей із САЕД вживання LGG призводило до підвищення сироваткового IL-10 також не одразу, а через чотири тижні після закінчення лікування [29].

До початку дослідження автори припустили, що суміш кількох пробіотиків може підсилити сприятливий ефект LGG, оскільки комбінація двох різних штамів *Lactobacillus* зменшувала виразність симптомів у дітей із IgE-асоційованим САЕД [22]. Крім того, суміш восьми різних пробіотичних штамів у дуже високій концентрації ефективно зменшувала частоту загострень хронічного паучиту після клубово-резервуарно-анальної реконструкції при виразковому коліті у дорослих, і було припущено, що комбінація багатьох штамів є найефективнішою [30]. Проте отримані результати показали, що комбінація штамів мала менший вплив, ніж лише сама LGG. Причина такого ефекту є незрозумілою. Можливо, різні штамів мають імуносупресивний вплив один на одного [13].

Припускають, що антибіотики впливають на колонізацію шлункового тракту пробіотиками [31] і таким чином зменшують ефект лікування. Антибіотики самі по собі не впливали на шкірні симптоми, про що свідчить відсутність зміни індексу SCORAD у групі плацебо після виключення дітей, які отримували антибіотикотерапію.

Зразки випорожнень було проаналізовано тільки у частини дітей, і автори сподіваються, що ця вибірка є репрезентативною. Частота виявлення пробіотичних штамів у групах, які їх отримували, була високою, що свідчить про успішність лікування. Спостерігалось виразне збільшення загальної кількості лактобактерій у групах пробіотиків. Проте це не пояснює кращий вплив LGG на перебіг САЕД порівняно із сумішшю пробіотиків, оскільки кількість лактобактерій в обох групах збільшилася однаковою мірою. До проведення дослідження частота виявлення лакто- і біфідобактерій була високою, і в цьому немає нічого дивного, оскільки вони належать до нормальної кишкової флори немовлят [4,5]. Вживання пробіотиків не було заборонено в родинях до початку проведення дослідження, і це також могло вплинути на те, що у деяких дітей виявлялися LGG.

Вплив на кишкову мікрофлору за допомогою введення пробіотичних бактерій є новим альтернативним підходом у лікуванні алергічних захворювань. Згідно з отриманими даними, серед дітей, які страждали на ІgE-асоційований САЕД, у групі споживання LGG (єдиного штаму пробіотиків) індекс SCORAD знижувався більшою мірою, ніж у групі плацебо. Для кращого розуміння штамоспецифічних впливів та механізмів дії пробіотичних бактерій у пацієнтів із алергією необхідні подальші дослідження.

Реферативний огляд підготовано за матеріалами:

Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. **Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial.** *Allergy.* 2005; 60(4): 494-500.

Пробиотики в лечении синдрома атопической экземы/дерматита у младенцев: двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

M. Viljanen¹, E. Savilahti², T. Haahtela¹, K. Juntunen-Backman¹, R. Korpela^{3,4}, T. Poussa⁵, T. Tuure³, M. Kuitunen¹

¹ Клиника дерматологии и аллергологии (The Skin and Allergy Hospital),

Хельсинкский университет (University of Helsinki), Финляндия

² Детско-подростковая больница (The Hospital for Children and Adolescents),

Хельсинкский университет, Финляндия

³ Valio Research and Development, г. Хельсинки, Финляндия

⁴ Институт биомедицины (Institute of Biomedicine), отделение фармакологии, Хельсинкский университет, Финляндия

⁵ Статистическое консультирование (STAT-Consulting), г. Тампере, Финляндия

Пробиотические бактерии уменьшают выраженность симптомов синдрома атопической экземы/дерматита (САЭД) у детей с пищевой аллергией. Целью исследования было установить возможное благоприятное воздействие пробиотических бактерий при САЭД.

Пациенты и методы. В исследование было включено 230 детей с САЭД и подозрением на аллергию к коровьему молоку. После рандомизации дети в течение четырех недель принимали двойным слепым методом *Lactobacillus GG* (LGG), смесь четырех пробиотических штаммов или плацебо. Одновременно они придерживались элиминационной диеты и получали местную терапию. Тяжесть САЭД в ходе исследования оценивали по шкале SCORAD. Через четыре недели после окончания лечения у 120 детей при помощи двойного слепого плацебо-контролируемого провокационного теста диагностировали аллергию к коровьему молоку.

Результаты. В общей группе исследования средний показатель SCORAD снизился на 65% (исходный индекс составил 32,5), но между группами терапии не отмечалось различий как сразу после лечения, так и через четыре недели после его окончания. У детей с аллергией к коровьему молоку также не обнаружено каких-либо достоверных изменений после лечения. Но у младенцев с IgE-чувствительностью в группе LGG индекс SCORAD снижался сильнее, чем в группе плацебо (-26,1 vs -19,8; P=0,036), при сравнении показателей в начале исследования и через четыре недели после окончания терапии. Исключение из анализа детей, принимавших антибиотики, еще сильнее увеличило разницу между группами лечения у младенцев с IgE-чувствительностью.

Выводы. Лечение LGG может уменьшать выразительность симптомов САЭД у детей с IgE-чувствительностью, но не у детей без IgE-чувствительности.

Ключевые слова: атопический дерматит, пищевая аллергия, младенцы, *Lactobacillus GG*, пробиотик, лечение.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):14-21

Probiotics in the treatment of the atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind, placebo-controlled trial

M. Viljanen¹, E. Savilahti², T. Haahtela¹, K. Juntunen-Backman¹, R. Korpela^{3,4}, T. Poussa⁵, T. Tuure³, M. Kuitunen¹

¹ The Skin and Allergy Hospital, University of Helsinki, Finland

² The Hospital for Children and Adolescents, University of Helsinki, Finland

³ Valio Research and Development, Helsinki, Finland

⁴ Institute of Biomedicine, Department of Pharmacology, University of Helsinki, Finland

⁵ STAT-Consulting, Tampere, Finland

Probiotic bacteria reduce the severity of the symptoms of atopic eczema / dermatitis (AEDS) in children with food allergies.

The aim of the study was to establish the possible beneficial effects of probiotic bacteria during the AEDS.

Patients and methods. The study included 230 children with AEDS and suspected allergy to cow's milk. After randomization children over four weeks applied *Lactobacillus GG* (LGG) by the way of double-blind study and a mixture of four strains of probiotic or placebo. At the same time they had eliminated diet and received local therapy. The severity of the AEDS in the study was evaluated by a SCORAD scale. After four weeks from the end of the treatment in 120 children due to the used double-blind, placebo-controlled provocation test was diagnosed allergy to cow's milk.

Results. In the main study group the median SCORAD index decreased to 65% (source index was 32.5), but between the treatment groups was no difference, as after the main treatment period so after four weeks of its completion. In children with an allergy to cow's milk was not detected any significant changes after treatment. But in infants with IgE-sensitivity in the LGG group SCORAD index decreased more than in the placebo group (-26,1 vs -19,8; P = 0,036), in comparison with the figures at the beginning of the study and after four weeks after the end of therapy. Excluding from the analysis children, who had taken antibiotics, greatly increased the difference between the treatment groups in infants with IgE-sensitivity.

Conclusions. Treatment of LGG can reduce the expression of AEDS symptoms in children with IgE-sensitivity, but not in children without IgE-sensitivity.

Key words: atopic dermatitis, food allergy, infants, *Lactobacillus GG*, probiotic, treatment.

Н.А. Белых

Аллергический ринит у детей: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Российская Федерация

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):22-28; doi10.15574/SP.2015.72.22

Представлен обзор научной литературы о подходах к диагностике и терапии аллергического ринита у детей. Предложена современная схема лечения данного заболевания у детей.

Ключевые слова: аллергический ринит, аллерген, элиминация, дети.

Аллергический ринит (АР) — заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного (чаще всего IgE-зависимого) воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном, и клинически проявляющееся ежедневно в течение не менее часа двумя и более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, повторяющимся чиханием и нередко anosмией [7].

По данным Международного исследования бронхиальной астмы и аллергии в детском возрасте (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC), средняя распространенность симптомов АР в возрастной группе до 5 лет наиболее низкая, подъем заболеваемости отмечают в раннем школьном возрасте — с 8,5% в возрасте 6–7 лет до 14,6% в 13–14 лет, чаще болеют мальчики [9].

Аллергический ринит относят к заболеваниям, которые существенно ухудшают показатели качества жизни пациентов. Поздняя диагностика и несвоевременное назначение адекватной терапии приводят к серьезным осложнениям со стороны ЛОР-органов и способствуют более быстрому развитию бронхиальной астмы (БА). Согласно литературным данным у 45–69% пациентов с АР в последующем развивается БА, а у 60–70% детей с БА наблюдается АР [9,18]. Тесная связь между данными заболеваниями во многом обусловлена анатомо-физиологическим сходством верхних и нижних дыхательных путей, а также общностью патогенетических механизмов развития этих патологических состояний, в основе которых лежит единый механизм аллергического воспаления (концепция ВОЗ «Единая дыхательная система, единая болезнь»). В детской популяции системность прослеживается особенно четко. Для детей раннего возраста наиболее значима пищевая аллергия с первичными кожными проявлениями в клинике заболевания. После двух лет жизни выраженность и частота кожных проявлений аллергии постепенно уменьшаются, и преобладают заболевания респираторного тракта (АР и БА). Этапность формирования сенсибилизации, клиническая трансформация симптомов аллергии с возрастом объясняют появление термина «атопический марш» [9,18].

Доказательства прогрессирования синдрома хронического аллергического воспаления дыхательных путей привели к разработке регламентирующих подходов к ведению пациентов с аллергией, которые легли в основу ряда руководств (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, 2010; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI//WAO, 2013).

Согласно МКБ-Х выделяют аллергический ринит, вызванный пыльцой растений (J30.1), другие сезонные аллергические риниты (J30.2), другие аллергические риниты (J30.3) и аллергический ринит неуточненный (J30.4).

Сезонный аллергический ринит (САР) возникает при сенсибилизации к пыльцевым (поллиноз) и грибковым аллергенам: пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria* и др.

Круглогодичный аллергический ринит (КАР) развивается у пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней или библиотечной пыли, эпидермальным аллергенам животных и птиц, аллергенам плесневых грибов, пищевых продуктов и др. Заболевание характеризуется периодической или постоянной симптоматикой без выраженных сезонных колебаний на протяжении всего года.

В 20 % случаев АР носит сезонный характер, в 40 % — персистирующий и в 40 % — смешанный (круглогодичный с сезонными обострениями).

Классификация АР (EAACI//WAO, 2013, ARIA 2010) предлагает разделять:

- по характеру течения: интермиттирующий АР (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году), персистирующий АР (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 недель в году);
- по степени выраженности проявлений и влиянию на качество жизни АР подразделяют на: АР легкого течения (незначительные симптомы; нормальный сон; нормальная повседневная активность, занятия спортом, отдых; не мешает учебе в школе или профессиональной деятельности); АР среднетяжелого и тяжелого течения (при наличии мучительных симптомов, приводящих к появлению хотя бы одного из таких признаков, как нарушение сна, нарушение повседневной активности, невозможность занятий спортом, нормального отдыха; нарушения профессиональной деятельности или учебы в школе) [9].

Кроме того, выделяют стадии обострения и ремиссии АР. Из осложнений чаще встречаются: синусит, полипоз носа, дисфункция евстахиевой трубы, средний отит.

Аллергические заболевания (АЗ), в т.ч. и АР, принадлежат к мультифакториальной патологии с отягощенной полигенной наследственностью по атопии. Изучение наследственной предрасположенности к аллергии показало, что заболевание развивается у 75% детей, если больны оба родителя, у 50% — если заболевание имеется у одного из них. При этом более существенно влияет на формирование АР наличие аллергии по материнской линии [1,10,11]. Реализация генотипа в фенотип и формирование АЗ определяется воздействием различных факторов внешней среды. Патологическое состояние развивается при воздействии аллергенов на сенсибилизированный организм.

Для систематизации аллергенов предложено несколько подходов. Наиболее распространенной классификацией является выделение следующих диагностических групп аллергенов:

- неинфекционные — бытовые (аэроаллергены жилищ), эпидермальные, пыльцевые, пищевые, инсектные, лекарственные аллергены;
- инфекционные — грибковые, бактериальные аллергены.

В зарубежной литературе выделяют внешние (outdoor) аллергены — пыльца растений и плесневые грибы, и внутренние (indoor) — клещи домашней пыли, продукты жизнедеятельности тараканов, домашних животных [10]. С возрастом, на фоне сохранения пищевой аллергии, растет роль аэроаллергенов, особенно домашней пыли, эпидермальных, клещевых, позже — и пыльцевых аллергенов. Другими триггерами АР могут выступать инфекции, неспецифические раздражители, табачный дым, поллютанты, холодный воздух. Во многих странах главной причиной загрязнения окружающей среды в городах являются автомобили, а основными поллютантами — озон, оксиды азота и двуокись серы. Среди медикаментозных средств наиболее часто вызывают ринит и БА аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства.

Главными участниками аллергического воспаления в слизистой оболочке носа являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, базофилы и эндотелиальные клетки. Участие этих клеток определяет развитие ранней и поздней фазы аллергической реакции, которая развивается в сенсibilизированном организме при повторном контакте с аллергеном, сопровождается развитием аллергического воспаления, повреждением тканей и появлением клинических симптомов аллергических болезней.

В патогенезе АЗ реакции немедленного типа (IgE-зависимого, анафилактического, атопического) являются основными (но не всегда единственными). При первом контакте с аллергеном образуются специфические белки — IgE-антитела, которые фиксируются на поверхности тучных клеток в различных органах, т.е. происходит сенсibilизация — повышение чувствительности к конкретному аллергену. При повторном контакте сенсibilизированного организма с причинным аллергеном происходит развитие IgE-зависимого воспаления в слизистой оболочке носовой полости, обуславливая развитие симптомов. В большинстве случаев у одного пациента имеет место сенсibilизация одновременно к нескольким аллергенам, относящимся к разным группам [6,15].

В течение первых минут после воздействия аллергена (ранняя фаза аллергической реакции) происходит активация тучных клеток и базофилов, дегрануляция и выделение медиаторов воспаления (гистамина, триптазы, простагландин D₂, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов). В результате их действия происходит повышение сосудистой проницаемости, гиперсекреция слизи, сокращение гладкой мускулатуры, возникновение острых симптомов (зуд глаз, носа, гиперемия, отек, чихание, водянистые выделения из носа).

Через 4–6 часов (поздняя фаза аллергической реакции) после воздействия аллергена происходит изменение кровотока, экспрессия молекул клеточной адгезии на эндотелии и лейкоцитах, инфильтрация тканей клетками аллергического воспаления — базофилами, эозинофилами, Т-лимфоцитами, тучными клетками. В результате происходит формирование хронического аллергического воспаления, одним из клинических проявлений которого является неспецифическая тканевая гиперреактивность, проявляющаяся назальной гиперреактивностью и обструкцией, гипо- и аносмией.

Основными симптомами АР являются чихание, зуд, ринорея, заложенность носа. К дополнительным симпто-

мам, которые развиваются вследствие обильного выделения секрета из носа, нарушения дренирования околоносовых пазух и проходимости слуховых (евстахиевых) труб, относятся: раздражение, отечность, гиперемия кожи над верхней губой и крыльями носа; носовые кровотечения вследствие форсированного сморкания; боль в горле, покашливание (проявления сопутствующего аллергического фарингита, ларингита); боль и треск в ушах, особенно при глотании; нарушение слуха (проявления аллергического тугоухости); снижение обоняния; темные круги под глазами — «аллергические фонари»; ребенок морщит нос — «нос кролика»; поперечная складка на спинке носа — «аллергический салют» вследствие частого вытирания носа рукой; сопутствующий аллергический конъюнктивит.

Общие неспецифические симптомы, наблюдаемые при АР: слабость, недомогание, раздражительность, головная боль, повышенная утомляемость, нарушение концентрации внимания, потеря аппетита, иногда тошнота, чувство дискомфорта в области живота (вследствие проглатывания большого количества слизи или при сопутствующих АЗ), нарушение сна, изредка повышение температуры).

Дифференциальная диагностика АР в раннем детском возрасте проводится с аденоидными вегетациями, инородным телом носа, муковисцидозом, синдромом неподвижности ресничек эпителия, рецидивирующим инфекционным ринитом, врожденными аномалиями развития (рис. 1). В старшем возрасте — с полипозным риносинуситом, искривлением носовой перегородки, медикаментозным ринитом, первичным мастоцитозом носа, вазомоторным нейрогенным (идиопатическим) ринитом, неаллергическим ринитом с синдромом эозинофилии, туберкулезом, гранулематозом Вегенера [7].

Наиболее часто АР сочетается с аллергическим конъюнктивитом (АК), БА, атопическим дерматитом (АД), крапивницей. Зачастую эти заболевания протекают длительно, без постоянной и выраженной симптоматики, а потому не являются столь беспокоящими родителей ребенка, как АР. Нередко не удается заподозрить ведущий причинно-значимый аллерген, поскольку ребенок имеет полисенсibilизацию. Возможна сочетанная сенсibilизация к аллергенам, с которыми пациент контактирует ежедневно, и присутствующими в воздухе только в определенном сезоне. В этом случае проявления ринита носят круглогодичный характер с сезонным ухудшением состояния. Затрудняет выявление аллергена и наличие гиперреактивности слизистой оболочки носа [18].

Кожное тестирование позволяет выявить причинно-значимые аллергены. При невозможности проведения данного исследования и/или наличии противопоказаний (детский возраст до двух лет, обострение сопутствующей аллергической патологии, прием лекарственных препаратов, влияющих на результат тестирования и др.) проводится определение специфических антител класса IgE (sIgE). Данный метод более дорогостоящий, однако не требует отмены антигистаминных препаратов перед проведением исследования. Аллергическая сенсibilизация диагностируется при положительном результате кожного тестирования или выявлении специфических к определенному аллергену антител класса IgE, при этом крайне важна количественная характеристика исследуемого параметра (размер папулы, концентрация sIgE в сыворотке крови) [21].

Для диагностики АР обязательным инструментальным исследованием является проведение передней риноскопии, при которой выявляется значительное количество слизистого секрета в носовых ходах, характерный



Рис.1. Алгоритм дифференциальной диагностики АР у детей и подростков

серо-цианотичный цвет слизистой оболочки. Среди дополнительных инструментальных исследований используются рентгенологическое исследование или компьютерная томография (КТ) полости носа и околоносовых пазух, передняя риноманометрия, эндоскопическое исследование полости носа, аппликационная проба с раствором адреналина гидрохлорида 0,1% [7].

Для исключения хронического риносинусита и полипы целесообразно проведение КТ околоносовых пазух; для визуализации полипов и исключения других причин затруднения носового дыхания (наличие инородного тела, искривление носовой перегородки и др.) — эндоскопии носоглотки; для исключения первичной цилиарной дискинезии — определение назального мукоцилиарного клиренса и назальной концентрации NO. Для исключения БА требуется определение показателей функции внешнего дыхания и тест с бронхолитиком на обратимость бронхиальной обструкции. В сомнительных случаях проводится проба с физической нагрузкой.

Нецелесообразно использовать для рутинной диагностики следующие методы:

- цитологическое исследование мазков из полости носа — метод, предназначенный для выявления эозинофилов (проводят при обострении заболевания). Практическое применение метода ограничено, так как появление эозинофилов в назальном секрете возможно при других заболеваниях (БА, полипы носа в сочетании с БА или без нее, неаллергический ринит с эозинофильным синдромом);
- определение содержания эозинофилов и концентрации общего IgE в крови из-за низкой диагностической значимости;
- провокационные пробы с аллергенами в детской практике имеют крайне ограниченное применение, выполняются только аллергологами-иммунологами в специализированных медицинских учреждениях аллергологического профиля.

Таким образом, диагностика АР у детей и подростков в некоторых случаях является довольно сложной задачей. Для расшифровки диагноза необходимо сопоставление данных анамнеза, клинического осмотра, лабораторных, функциональных и инструментальных исследований. В повседневной практике при получении положительных результатов кожных проб, совпадающих с данными анамнеза и клинического осмотра, необходимость в других методах исследования отпадает.

Раннее выявление АР и раннее назначение противоаллергического лечения предупреждает развитие тяжелых форм заболевания.

Лечение проводится в амбулаторных условиях с использованием общих и местных методов воздействия на организм и с учетом индивидуальных особенностей ребенка.

Соглашение Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Clinical Immunology — EAACI) и международной ассоциации ARIA в лечении АР предусматривает образование пациентов, элиминацию аллергенов, фармакотерапию, специфическую иммунотерапию [7,9]. При этом вполне логичным выглядит объединение образовательных программ для больных и членов их семей с элиминационной терапией, поскольку они очень тесно связаны между собой.

Полностью избежать контакта с аллергенами, встречающимися на открытом воздухе, в частности с пылью, невозможно, однако даже частичное исключение контакта с причинным аллергеном облегчает симптомы АР, снижая активность болезни и потребность в фармакотерапии. При этом все элиминационные мероприятия должны иметь персонализированный характер, их проведение будет рентабельным и эффективным только в случае тщательного предварительного аллергологического обследования (включая анамнез, кожное тестирование и/или определение титра sIgE).

При сенсibilизации пыльцевыми аллергенами сезонность симптомов в весеннее время обусловлена опылением деревьев (береза, ольха, орешник, дуб), в первой половине лета — злаковых растений, в конце лета и осенью — сорных трав (полынь, подорожник, амброзия). В сезон цветения для элиминации аллергенов рекомендуют держать закрытыми окна и двери в помещении и автомобиле, использовать системы кондиционирования воздуха в помещении, ограничить время пребывания на улице. После прогулки желательно принять душ или ванну для удаления пыли с тела и предупреждения загрязнения белья [3–5].

Для элиминации аллергенов спор плесневых грибов необходимо тщательно очищать увлажнители воздуха, вытяжки для удаления пара, поддерживать относительную влажность в помещении менее 50%; для элиминации аллергенов клещей домашней пыли (видов *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*) рекомендуется использование специальных противоклещевых постельных принадлежностей, чехлов на матрасах, не пропускающих аллергены, что способствует уменьшению концентрации клещей домашней пыли, но не приводит к значительному снижению симптомов АР.

При сенсibilизации к эпидермальным аллергенам (аллергены животных — кошки, собаки, лошади и т.д.) наиболее эффективно полностью исключить контакт с животными.

Однако при всей очевидной полезности указанных мероприятий данные о клинической эффективности элиминации различных ингаляционных аллергенов достаточно противоречивы, особенно в отношении аллергенов клещей и домашних животных. С. Mucic-Borowski et al. [19] проанализировали 4556 данных разных клинических исследований из 217 статей, посвященных изучению влияния элиминации бытовых аллергенов на течение АЗ, и сделали вывод о недостаточной эффективности мероприятий первой профилактики и целесообразности ее применения лишь для вторичной и третичной профилактики (табл. 1).

Кроме всего прочего, положительный эффект контроля за окружающей средой может полностью проявиться лишь через недели и месяцы. Снижения содержания клещей до необходимого уровня часто не удается достигнуть, что не позволяет полностью купировать симптомы заболевания. Единственная более эффективная мера по эли-

Таблица 1

Эффективность элиминационных мероприятий относительно бытовых аллергенов при профилактике АЗ [18]

Аллергены / поллютанты	Типы исследований и уровень доказательности	Разъяснение
Домашние животные	2 МА (А), 13 КИ (В)	Нет единого мнения об эффективности элиминации аллергенов при профилактике АЗ. Большинство авторов считает, что необходимо убрать кошку из дома, где находится ребенок
Клещи домашней пыли	2 РКИ (А), 6 КИ (В), 1 ОКИ (В)	При первичной профилактике элиминация аллергенов недостаточно эффективна. Рекомендуется для вторичной и третичной профилактики
Грибы	1 МА (А), 4 КИ (В), 2 ОКИ (В)	Необходимо проводить элиминационные мероприятия
Табачный дым	1 МА (А), 7 КИ (В), 2 ОКИ (В)	Необходимо проводить элиминационные мероприятия
«Домашние поллютанты»	1 МА (А), 4 КИ (В), 7 ОКИ (В)	Рекомендуется проводить элиминационные мероприятия

Примечание: МА — метаанализ (уровень доказательности А); РКИ — рандомизированные контролируемые исследования (уровень доказательности А); КИ — когортные исследования (уровень доказательности В); ОКИ — отдельные контролируемые исследования (уровень доказательности В).

минации аллергенов шерсти животных заключается в их удалении из дома и тщательной чистке ковров, матрасов и мягкой мебели. Однако даже удаление животного из дома не избавляет от переноса его аллергенов по воздуху на одежду и обуви. Избежать контакта с пылью растений часто также невозможно из-за ее высокой способности проникать в жилые помещения [5,15].

В последние годы в качестве своеобразного элиминационного мероприятия при АЗ органов дыхания все шире используются увлажняющие и гигиенические процедуры в форме носового душа, в основе которого лежит промывание, орошение полости носа солевыми растворами с лечебной или профилактической целью.

Если элиминация аллергенов не приводит к уменьшению выраженности симптоматики, проводится фармакотерапия АР, предусматривающая использование ряда препаратов, действие которых направлено на купирование острых проявлений и предупреждение последующих обострений (табл. 2).

Антигистаминные препараты (АГП) первого поколения обладают неблагоприятным терапевтическим профилем, применять их для лечения АР не следует из-за наличия седативного и антихолинергического эффектов. Кроме того, препараты нарушают когнитивные функции: концентрацию внимания, память и способность к обучению.

Антигистаминные препараты второго поколения являются базовой терапией АР вне зависимости от степени тяжести. При этом пероральные препараты отличаются лучшей переносимостью, в то время как интраназальные характеризуются более быстрым наступлением эффекта. Антигистаминные препараты системного действия предотвращают и уменьшают такие симптомы АР, как зуд, чихание, ринорея, но менее эффективны в отношении назальной обструкции. Возможность развития тахифилаксии при приеме АГП второго поколения отсутствует, однако у некоторых детей они могут оказывать легкий седативный эффект.

Цетиризин назначается детям в возрасте от 6 до 12 мес. по 2,5 мг 1 р./день, детям от 1 до 6 лет — по 2,5 мг 2 р./день или 5 мг 1 р./день в виде капель, старше 6 лет — по 10 мг однократно или по 5 мг 2 р./день.

Левоцетиризин — детям старше 6 лет в суточной дозе 5 мг, от 2 до 6 лет — 2,5 мг/сут. в форме капель.

Дезлоратадин применяют у детей от 1 до 5 лет — по 1,25 мг (2,5 мл), 6–11 лет — по 2,5 мг (5 мл) 1 р./сут. в форме сиропа, старше 12 лет — 5 мг (1 таблетка или 10 мл сиропа) 1 р./сутки.

Лоратадин — у детей старше 2 лет. Детям с массой тела менее 30 кг — по 5 мг 1 р./сут., более 30 кг — по 10 мг 1 р./сутки.

Фексофенадин — детям 6–12 лет — по 30 мг 1 р./сут., старше 12 лет — 120–180 мг 1 р./сутки.

Интраназальные антигистаминные препараты эффективны при лечении как интермиттирующего, так и персистирующего АР: *азеластин* применяют у детей старше 6 лет в форме назального спрея по 1 ингаляции 2 р./день, *левокабастин* — детям с 6 лет — по 2 ингаляции в каждый носовой ход во время вдоха 2 р./сут. (максимально — 4 р./сут.).

Интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС) активно воздействуют на воспалительный компонент АР, эффективно уменьшая выраженность таких симптомов, как зуд, чихание, ринорея и заложенность носа, а также глазную симптоматику. Рекомендуются к применению детям с 2-летнего возраста. Мометазон, флутиказон и циклесонид начинают оказывать эффект в течение первых суток после начала лечения. Применение ИНГКС улучшает проявления сопутствующей БА, а мометазон и флутиказон фураат эффективны и при сопутствующем аллергическом конъюнктивите. Современные препараты применяются один раз в день, обладают более низкой системной биодоступностью, не снижают скорость роста (по данным лечения на протяжении одного года), хорошо переносятся. Для повышения эффективности ИНГКС рекомендуют очищение носовой полости от слизи перед введением препаратов, а также использование увлажняющих средств [14,16].

Мометазона фураат используется для лечения сезонного и круглогодичного АР у детей с 2-летнего возраста. Препарат назначают детям 2–11 лет по 1 ингаляции (50 мкг) в каждую половину носа 1 р./сут., с 12 лет — по 2 ингаляции в каждую ноздрю 1 р./сутки.

Флутиказона фураат назначают детям с 2-летнего возраста по 1 распылению (27,5 мкг флутиказона фураата в одном распылении) в каждую ноздрю 1 р./сут. (55 мкг/сут.). При отсутствии желаемого эффекта возможно повышение дозы до 2 распылений в каждую ноздрю 1 р./сутки. При достижении адекватного контроля симптомов рекомендуется снизить дозу до 1 распыления в каждую ноздрю 1 р./сутки.

Флутиказона пропионат разрешен к применению у детей с 4 лет, назначают детям 4–11 лет по 1 впрыскиванию (50 мкг) в каждую половину носа 1 р./сут., подросткам с 12 лет — по 2 впрыскивания (100 мкг) в каждую половину носа 1 р./сутки.

Беклометазон — с 6 лет по 1 распылению (50 мкг) в каждую ноздрю 2–4 р./сут. (максимальная доза — 200 мкг/сут. для детей 6–12 лет и 400 мкг/сут. — для детей старше 12 лет).

Будесонид разрешен к применению у детей с 6 лет, по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 1 р./сут. (максимально — 4 р./сут.).

Таблица 2

Лекарственные средства, предназначенные для лечения аллергического ринита (ARIA, 2008–2010 гг.)

Группа	Непатентованное название	Механизм действия	Побочные эффекты	Комментарии
Пероральные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов	2 поколение: Акривастин Азеластин Цетиризин Дезлоратадин Эбастин Фексофенадин Левосетиризин Меквитазин Мизоластин Рупатадин 1 поколение: Хлорфенирамин Клемастин Диметиндена малеат Гидроксизин	Блокада H1-гистаминовых рецепторов. Обладают антиаллергической активностью. Новые препараты можно назначать один раз в день. Отсутствие тахифилаксии. Отсутствие седативной активности у большинства препаратов. Отсутствие антихолинергической активности. Отсутствие кардиотоксичности	2 поколение: Акривастин оказывает седативное действие. Меквитазин оказывает антихолинергическое действие. Пероральный азеластин может вызвать седацию и имеет горький вкус. Препараты 1 поколения часто вызывают седацию и/или дают антихолинергический эффект	Пероральные антигистаминные средства 2 поколения имеют преимущества в связи с благоприятным профилем по эффективности/безопасности и фармакокинетике. Быстро (<1 ч) уменьшают симптомы со стороны носа и глаз. Умеренно эффективны при заложенности носа
Местные блокаторы H1-рецепторов (интраназальные)	Азеластин Левокабастин Олопатадин	Блокатор H1-рецепторов. Некоторая антиаллергическая активность у азеластина	Незначительные локальные побочные эффекты. Азеластин: горький вкус	Быстро (<30 минут) уменьшают симптомы со стороны носа и глаз
ИНГКС	Беклометазона дипропионат Будесонид Флутиказона пропионат Флутиказона фураат Мометазона фураат	Уменьшают воспаление слизистой носа. Снижают гиперреактивность слизистой оболочки носа	Незначительные локальные побочные эффекты. Низкий риск системных побочных эффектов. Задержка роста возможна при применении Беклометазона дипропионата только у маленьких детей	Отсутствие седативной активности у большинства препаратов. Отсутствие антихолинергической активности. Отсутствие кардиотоксичности
Антагонисты лейкотриенов	Монтелукаст Зафирлукаст	Блокируют рецепторы цистеиниловых лейкотриенов	Прекрасная переносимость	Эффективны при рините и астме, уменьшают все симптомы ринита и симптомы со стороны глаз
Местные кромоны	Кромогликат	Механизм действия изучен недостаточно	Небольшие местные побочные эффекты	Интраназальные кромоны недостаточно эффективны и оказывают короткое действие
Интраназальные деконгестанты	Оксиметазолин Ксилометазолин	Симпатомиметические средства. Уменьшают заложенность носа	При длительном лечении (>10 дней) может развиваться медикаментозный ринит	Лечение продолжают не более 10 дней, чтобы избежать развития медикаментозного ринита
Пероральные и в/м кортикостероиды	Дексаметазон Метилпреднизолон Преднизолон Целестон (Дипроспан)	Уменьшают воспаление слизистой носа. Снижают гиперреактивность	Часто наблюдаются системные побочные эффекты, особенно при в/м введении. Инъекции депо-препаратов могут вызвать атрофию ткани	По возможности пероральные и в/м кортикостероиды следует заменить интраназальными. Однако при наличии выраженных симптомов может потребоваться короткий курс системной стероидной терапии
Интраназальные антихолинергические средства	Ипратропиум	Эффективны только при ринорее	Незначительные местные побочные эффекты. Практически не обладают системной антихолинергической активностью	Эффективны при аллергическом и неаллергическом рините с ринореей

симптомная доза — 200 мкг/сут. для детей 6–12 лет и 400 мкг/сут. для детей старше 12 лет).

Среди модификаторов лейкотриена монтелукаст используется у детей во всем мире. Монотерапия монтелукастом эффективна как при интермиттирующем течении, так и при персистенции АР. У детей в возрасте 2–6 лет используется таблетированная форма в дозировке 4 мг 1 р./сут., от 6 до 14 лет — жевательные таблетки 5 мг 1 р./сут., с 15 лет — 10 мг/сутки. У детей с сопутствующей БА включение в схему терапии монтелукаста позволяет, не увеличивая нагрузку ГКС, эффективно контролировать симптомы АР. Монтелукаст практически не вызывает нежелательных явлений.

Применение системных кортикостероидов для лечения АР у детей весьма ограничено из-за высокого риска развития побочных эффектов. Однако при тяжелом течении АР детям школьного возраста может быть назначен короткий курс преднизолона перорально по 10–15 мг в сутки, длительность приема — 3–7 дней.

Назальные деконгестанты местного действия уменьшают гиперемиию и отек слизистой, снижают уровень

назальной секреции, восстанавливают отток слизи из параназальных синусов, способствуют адекватной аэрации среднего уха. Препараты данной группы назначаются в начале курса лечения АР, когда еще нет полного эффекта от базисной терапии, не более 3–5 дней, во избежание развития гиперреактивности и ремоделирования слизистой оболочки носа. В педиатрической практике более безопасным является использование оксиметазолина и ксилометазолина.

Кромоны в лечении АР менее эффективны, чем интраназальные ГКС, антигистаминные лекарственные средства и монтелукаст. *Кромоглицевоая кислота* зарегистрирована к применению у детей старше 5 лет с АР легкого течения в форме назального спрея по 1–2 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день. Однако применение несколько раз в день и достаточно низкая эффективность по сравнению с другими группами препаратов затрудняет комплаентность.

У пациентов с тяжелой и среднетяжелой астмой персистирующего неконтролируемого течения и АР анти-IgE-терапия *омализумабом* эффективна для лечения как

Таблица 3

Эффект различных групп препаратов на симптомы аллергического ринита

Препарат	Чихание	Ринорея	Обструкция носа	Зуд в носу
Антигистаминные препараты	+++	+++	+	+++
ИНГКС	+++	+++	++	+++
Кромоны	+	+	+/-	+
Деконгестанты	-	-	+++	-

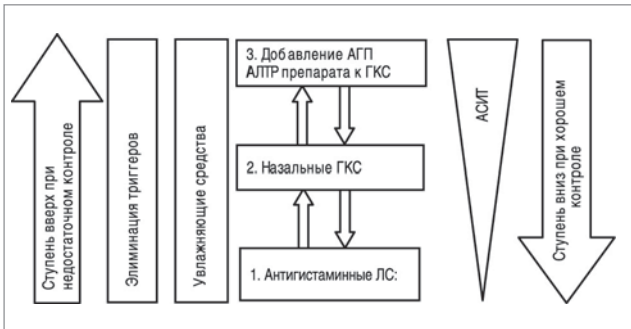


Рис. 2. Принципы терапии аллергического ринита у детей: 1, 2, 3 — степени терапии в рамках терапевтического подхода, основанного на тяжести симптомов ринита [7]

астмы, так и сопутствующего АР. Однако для лечения АР без БА данный препарат не применяется.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) — патогенетическое лечение IgE-опосредованного АЗ, при котором аллергенный препарат вводится по схеме постепенного увеличения дозы. Его цель — уменьшение симптомов, ассоциированных с последующей экспозицией (воздействием) причинного аллергена. Аллергенспецифическая иммунотерапия эффективна при гиперчувствительности к пыльце растений и клещам домашней пыли. Меньший эффект наблюдается при сенсibilизации к аллергенам животных и плесени. Аллергенспецифическая иммунотерапия изменяет естественное течение АЗ, воздействуя на все патогенетические звенья аллергического процесса. Вопрос о возможности проведения АСИТ, способе введения аллергена и схеме терапии решает врач-аллерголог. Лечение проводится только в специализированных аллергологических кабинетах или стационарах лечебных учреждений. Рекомендовано использование стандартизированных терапевтических вакцин. Аллергены следует применять в оптимальных дозах, выраженных в биологических единицах или микрограммах основных аллергенов, составляющих от 5 до 20 мкг, длительность терапии — 3–5 лет [8,22].

Показаниями к проведению АСИТ могут служить недостаточная эффективность обычной фармакотерапии, непосредственный отказ больного от её проведения или появление побочных эффектов. Подбор препарата и пути введения осуществляются специалистом индивидуально.

Сублингвальная АСИТ более предпочтительна для детей, безболезненна, удобна с позиции пути введения и имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с подкожным методом.

Противопоказаниями к проведению АСИТ являются тяжелые сопутствующие состояния: иммунопатологические процессы и иммунодефициты, острые и хронические рецидивирующие заболевания внутренних органов, тяжелая персистирующая БА, плохо контролируемая фармакологическими препаратами, противопоказания к назначению адреналина и его аналогов, плохая переносимость метода.

Фармакоэкономические модели, основанные на данных клинических исследований и метаанализов, указывают на то, что АСИТ является экономически эффективной.

Алгоритм терапии АР представлен на рис. 2.

Таким образом, на сегодняшний день имеется достаточно данных, позволяющих утверждать, что ИНГКС более эффективны для лечения изолированного АР, чем АГП и монтелукаст. Антигистаминные препараты и монтелукаст одинаково хорошо зарекомендовали себя в качестве дополнительного средства при терапии назальными кортикостероидами.

Интраназальные глюкокортикостероиды подходят для использования в качестве терапии первого выбора при умеренно тяжелом или тяжелом АР, особенно если основные жалобы вызывает заложенность носа, в то время как АГП 2 поколения/монтелукасту может отдаваться предпочтение при АР легкого течения.

При наличии сезонной формы заболевания регулярное лечение следует начинать за две недели до ожидаемого начала симптомов. При отсутствии контроля над симптомами, тяжелом течении АР назначается короткий курс деконгестантов, в случае необходимости рассматривается возможность экстренного применения короткого курса преднизолона в низких дозах (перорально).

Необходимым условием успешного лечения и профилактики АЗ является проведение образовательных программ среди пациентов и их родителей. В процессе обучения медицинский специалист должен изложить необходимую пациенту и членам его семьи информацию о природе заболевания, элиминационных мероприятиях, препаратах для купирования симптомов. Важно убедить пациента и его родителей в безопасности лекарственных средств, необходимости регулярного контроля техники применения назальных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология / гл. ред. Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 193—196.
2. Аллергология и иммунология / под. ред. А. А. Баранова и Р. М. Хаитова. — 2-е изд., исп. и доп. — Москва : Союз педиатров России, 2010. — 248 с.
3. Вострокутова Т. М. Аллергия и экология жилых помещений / Т. М. Вострокутова // Лечащий врач. — 2009. — № 4.
4. Желтикова Т. М. Контроль и элиминация бытовых аллергенов: результаты международных исследований / Т. М. Желтикова // Consilium Medicum. Педиатрия. — 2011. — № 1. — С. 12—15.
5. Зайков С. В. Аллергия к инсектным алергенам жилья и современные возможности ее элиминационной терапии / С. В. Зайков // Здоровье Украины. — 2012. — № 1 (17). — С. 65—67.
6. Кривопустов С. П. Аллергический ринит в практике педиатра / С. П. Кривопустов // Дитячий лікар. — 2010. — № 2 (4). — С. 18—23.
7. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергическим ринитом. — Москва, 2014. — 19 с.
8. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review / J. M. Kim, S. Y. Lin, C. Suarez-Cuervo [et al.] // Pediatrics. — 2013. — Vol. 131. — P. 1155—1167.
9. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) // Allergy. — 2008. — Vol. 63 (Suppl. 86). — P. 1—160.
10. Allergic Rhinitis Guideline Team. UMHS clinical guideline on allergic rhinitis. University of Michigan Health System. October 2013. [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.med.umich.edu/1info/fhp/practiceguides/allergic/allergic.pdf>. Accessed April 24, 2014.
11. Baxi S. N. The Role of Allergen Exposure and Avoidance in Asthma / S. N. Baxi, W. Phipatanakul // Adolesc Med State Art Rev. — 2010. — Vol. 21 (1). — P. 57—72.
12. Comparison of leukotriene receptor antagonists and antihistamines as an add-on therapy in patients with asthma complicated by allergic rhinitis / M. Nishimura, T. Koga, T. Kamimura [et al.] // Kurume Med. J. — 2011. — Vol. 58(1). — P. 9—14.
13. Efficacy of fluticasone and oxymetazoline as the treatment for allergic rhinitis / P. S. Matreja, V. Gupta, J. Kaur [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. — 2012. — Vol. 6. — P. 85—88.
14. Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis / T. Yamada, H. Yamamoto, S. Kubo [et al.] // Allergy Asthma Proc. — 2012. — Vol. 33. — P. 9—16.
15. Gaffin J. M. The role of indoor allergens in the development of asthma / J. M. Gaffin, W. Phipatanakul // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. — 2009. — Vol. 9 (2). — P. 128—135.
16. Karaki M. Efficacy of intranasal steroid spray (mometasone furoate) on treatment of patients with seasonal allergic rhinitis: comparison with oral corticosteroids / M. Karaki, K. Akiyama, N. Mori // Auris Nasus Larynx. — 2013. — Vol. 40 (3). — P. 277—281.
17. Lohia S. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis / S. Lohia, R. J. Schlosser, Z. M. Soler // Allergy. — 2013. — Vol. 68 (5). — P. 569—579.
18. Middleton's Allergy. Principles and Practice / N. F. Adkinson, B. S. Bochner, W. W. Busse [et al.] // Elsevier. — 2009. — Vol. 1. — P. 1—1924.
19. Muche-Borowski C. Allergy prevention / C. Muche-Borowski, M. Kopp, I. Reese // Dtsch Arztebl Int. — 2009. — Vol. 106 (39). — P. 625—631.
20. Rachelefsky G. A control model to evaluate pharmacotherapy for allergic rhinitis in children / G. Rachelefsky, J. R. Farrar // JAMA Pediatr. — 2013. — Vol. 167 (4). — P. 380—386.
21. Sicherer S. H. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests / S. H. Sicherer, R. A. Wood // Pediatrics. — 2012. — Vol. 129 (1). — P. 193—197.
22. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review / S. Y. Lin, N. Erekosima, J. M. Kim [et al.] // JAMA. — 2013. — Vol. 309 (12). — P. 1278—1288.

Алергічний риніт у дітей: сучасні підходи до діагностики, лікування і профілактика

Н.А. Бєлих

Рязанський державний медичний університет імені академіка І.П. Павлова, Російська Федерація

Наведено огляд наукової літератури щодо підходів до діагностики і терапії алергічного риніту у дітей. Запропоновано сучасну схему лікування даного захворювання у дітей.

Ключові слова: алергічний риніт, алерген, елімінація, діти.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):22-28; doi10.15574/SP.2015.72.22

Allergic Rhinitis in Children: Modern Approaches to Diagnostics, Treatment and Prevention

N.A. Belykh

Ryazan State Medical University, RF

The article deals with the review of the scientific literature on approaches to the diagnosis and treatment of allergic rhinitis in children. A modern scheme of treatment of allergic rhinitis in children was proposed.

Key words: allergic rhinitis; allergen; elimination; children.

Сведения об авторах:

Белых Наталья Анатольевна — д.мед.н., проф., ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет», кафедра педиатрии с курсами детской хирургии и педиатрии ФДПО.

Адрес: г. Рязань, ул. Высоковольная, 9; тел.: +7(4912) 41-26-94

Статья поступила в редакцию 20.10.2015 г.

UDC 616.89-008.447

A.A. Shevchenko**Munchausen syndrome. The case from practice**

SI «Institute of Pediatrics, obstetrics and gynecology National academy of medical sciences of Ukraine»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):29-33; doi10.15574/SP.2015.72.29

Munchausen syndrome (factitious disorder) is one of the forms of the personality and behavior disorder. It can lead to the severe physical and psychical complications. The paper presents major data and analysis on the different clinical forms of the Munchausen syndrome on the basis of literature analysis and the author's own observations and investigations. The necessity of the timely diagnosis and creation of the juridical base for analysis of clinical situations was grounded in the case of Munchausen syndrome.

Key words: Munchausen syndrome, factitious disorder, person's disorder and behavior.

Munchausen syndrome (factitious disorder) relates to a borderline mental disorder. It is one of the forms of personality and behavior disorder when a person seeks medical assistance for some somatic symptoms either factitious or produced intentionally claiming that they are the signs of a real pathological condition. Factitious is meant in it already. However, these patients are not aimed at obtaining any material benefit. The main life goal of such patients is hospitalization and the process of treatment and staying in hospital is more important for them than the result. It is noticed that these conditions can develop after real somatic illness, loss of a loved one, solitude. Such individuals are characterized by disorders of self-assessment, self-control, including poor sexual adaptation. They have strong need on dependence, but being disappointed they go to the world of fantasies and daydreams [4, 5]. These patients demand medical staff attention but they try to avoid contacts with psychiatrists, as subconsciously they understand the core of their problem. That is why they prefer to visit the hospitals late in the evening, at night or in holidays when they expect young and inexperienced doctors to be on call in the emergency room. They also try not to visit primary care physician and polyclinics and never appear in the same hospital twice. The literature describes a case when one such 'baron Munchausen' managed to visit 60 hospitals within a year. According to different authors, the Munchausen syndrome rates vary from 0.8 to 9% [6, 7, 16]. However, reliable epidemiological studies have not been conducted yet due to the difficulty to diagnose such conditions. It is interesting to note that the intelligence quotient of these patients is normal or higher middle level and they don't present formal thinking deviations. At that they can get interested in special medical literature and know the clinical picture of factitious disorder inside out. The disease has its peak in the age of 15–30 years, but it can be developed in childhood too. To date not any randomized study of this condition therapy efficacy has been conducted yet. There isn't any one established therapy method, as these patients represent heterogeneous group. This problem can be worsened in individuals with Munchausen syndrome with marked aggressive behavior, psychoactive substance abuse and illness simulation in order to receive them, persistent intention towards mutilation. Such patients can be seriously dangerous for themselves and require hospitalization to the mental health unit to prevent injuring themselves. Many of them can have drug abuse and criminal records, easily moving from a prison to a hospital and back [11,12, 16]. In current medical practice different synonyms of Munchausen syndrome are used — «professional patient» syndrome, «hospital addiction», «poly-surgical addiction», «hospital flea», «fraud». According to ICD-10 classification the syndrome is referred to the header «Intentional production or feigning of

symptoms of disabilities, either physical or psychological, factitious disorders». Psychiatrists treat this syndrome as a part of hysterical disorders. English researcher Richard Asher was the first to describe this condition in 1951 while examining false patient obsessed with the incessant addiction to treatment. It was named after a really existing «the most honest storyteller» baron Munchausen [1]. German baron Karl Friedrich Hieronymus von Munchausen (1720–1797) was famous as a teller of extraordinary stories. He even published a book «Handbook for merry fellows» with his stories. His name became common after German writer Rudolf Erich Raspe (1737–1794) published in England the stories about baron Munchausen. Baron Munchausen went to Russia being 17 years old and lived there for 15 years. He was a witness of palace revolutions, favorites' ups and downs. He served in the Russian Army. Famous House of ice described in the like-named novel written by Lazhechnikov was built when he lived in Russia. When he came back to Germany he had a lot to tell about Russia. However, at that time listeners wanted another stories — about the animals running in the streets, about the snow covering the villages up to the roofs and so on. It is interesting to cite him — 'Russia is the biggest country in the world that is why Russian people like everything grandiose. Everywhere you will be shown the highest bell tower, the tallest man or the fattest woman. It is the nature of the Russian people: they know no measure in anything. That is why they have their symbols of state shown in the Kremlin — the great Tsar Cannon and the giant Tsar Bell. However, this cannon does not shoot and the bell does not ring. If everything shoots and rings at them, then the Russian people rein the world undoubtedly.' Later baron got a nickname «lugen-baron» — «baron-liar» and his pavilion where he told his amazing stories was called «lie pavilion» [17]. However, baron fame is phenomenal, and perhaps no one of the famous heroes described in the literature of XVIII century (Robinson Crusoe, Lemuel Gulliver and others) is as popular, interpreted and dramatized as Karl Friedrich Hieronymus von Munchausen. However, behavior and life style of the «Munchausens» can be life threatening. R. Ahser pointed 3 main clinical types of the syndrome:

1. Acute abdominal type (tomomania).
2. Haemorrhagic type (hysterical bleeding).
3. Neurological type.

The **first** type of the syndrome (the most common and the less difficult to recognize) is presented by external signs of acute abdomen and the signs of previous laparotomies as multiple scars. The «barons» complain of severe abdominal pain and insist on immediate surgery often simulating perforated gastric ulcer. Supplement diagnostic tests (for example, blood count with leukogram) show absence of acute abdominal pathology with inflammatory process. If they are refused to

be urgently operated, the patients, which were demonstratively writhing with pain, can leave the hospital immediately in order to be admitted to another hospital with acute abdomen the same night. Some patients can swallow foreign objects to get the desired surgical intervention — spoons, forks, nails, medical instruments and secure the surgery this way. The most important thing is that after abdomen opening in these patients there is no pathology or signs of inflammation, obstruction, ulcer, adhesions found which can be the reason of such pain. One should note that hysterical pains are hardly distinguished with physical ones and the doctors seeing these conditions and having difficulties in explaining its reasons are inclined to make a surgery.

With **haemorrhagic type** (hysterical bleeding) the patients have periodic natural bleedings but mostly enforced bleedings from different parts of the body. Sometimes they use the animal blood plus skillfully made cuts which all together make the impression of natural injuries. The patients are admitted at the hospitals complaining of «catastrophic bleeding», «significant hemorrhage» alleging to be life threatening. In this connection it is possible to compare the mechanism of these conditions development with so called «vicarious» hemorrhages of fanatical Catholics, which during the menstruation have blood appeared on their palms and feet where the nails of the Christ's crucifixion were driven. We can quote some interesting words of baron Munchausen from the like-named novel of R. E. Raspe — 'Everybody in my place would be afraid. But I knew my way around and decided to use this moment.' [19].

At the **neurological type** of the syndrome the sham patients have acute neurological symptoms (paralyses, faints, seizures, complains of headache, unusual shakiness). Sometimes such «Munchausens» insist on the brain surgery. It is necessary to separately analyze the demonstrative fits in terms of the differential diagnostics with the epileptic fits, as they are met often. Paroxysms are usually developed following the unpleasant experience, quarrel and sometimes as a result of too much care of close ones about the well-being of a patient. At first a patient experiences unpleasant feelings in the heart, palpitation, feeling of 'out of air running', a lump in the throat; they appear as a reaction on the mental disturbances. The patient falls down, convulsions develop, often of tonic character but they can be clonic or tonoclonic too. The convulsions are often the complicated movements. During the fit the patient turns red or pale in face, but he/she is not bluish or red-bluish like in epilepsy. The eyes are closed, when somebody tries to open them the patient closes his/her eyes tighter. Sometimes the patients rebd clothes, beat their head against a floor. At that they always should have an audience, without audience a fit does not develop. In case of an epileptic fit there could be no people around and the patient can bite the tongue, involuntary urination and defecation are possible. Unlike the epileptic fit, a person does not fall down suddenly (the patients fall little by little, they can fall on the bed, couch or armchair and they never have self-inflicted serious injuries), pupillary response to light is saved as well as the ciliary and lid reflexes. Crying or crying and laughing at the same time often precede the seizures. The patients moan or scream out some words. Fits never occur in a sleeping person. Usually when a person falls he/she has no bruises or biting the tongue (but he/she can bite the lip or cheek). He/she is conscious, at least partially. The patient remember about the fit. They have no involuntary urination, they can't get asleep after the fit. Much oftener the fits are less marked and the patient sits or lays down, starts crying or laughing, making some chaotic movements with the limbs

(mainly arms). The gestures can be theatrical with attempt to tear their hair, scratch the body, throw the things available around. Motor disturbances usually occur like muscle paralyses (pareses) (of the limbs mainly), contractures, impossibility of difficult movements or different hyperkinesias. Arm hysterical monoplegia (paresis), hemiplegia, lower paraplegia are often recorded. However, other muscle paralyses are possible: of neck, tongue, face. One should remember, that they are not paralyses in a literal sense to occur but impossibility of voluntary movements, that is why the patients can not have isolated paralyses of particular agonists. Contractures affect the limb joints but they can develop in the spine, the muscles of the neck (hysterical torticollis) and of the face (eye muscles spasm). The patients can fix their body in mannered poses, which are not observed in organic lesions. Motor disturbances can occur as a psychogenic inability to stand and walk. At that in prone position the muscle strength and range of motions are kept. The reflexes are alive and the muscular tonus is not changed. The patients with conversion movement disorders have no characteristic pose of really paralyzed people. One should mention the variety of hyperkinesias: tremor of the whole body or of some its parts, head hyperkinesia in the form of the rotatory movements, tics of the facial muscles and body muscles. As a rule the above-mentioned paralyses, contractures, hyperkinesias disappear during sleep [1,7,11].

One should separately distinguish the main psychological characteristics in these patients. Such craving for medical care and tests is characteristic for hysterical personalities with excessive emotionality. Their feelings are superficial, unstable; their emotional reactions are demonstrative and dramatic and do not correspond to the reason caused them. To resist any conflict such people prefer to sink into the illness and hide from the problem. In return they receive attention, sympathy, some of their demands are fulfilled and other people undertake their responsibilities. It suits the sham patients. Excessive emotions can result in damage of sensation mechanism and consequently disorders in the form of megalgias in the skin, muscles and bones appear. Sufferings in such patients are real enough. Such hysterical individuals are characterized by high suggestibility and autosuggestibility that is why they can constantly play some role and imitate the personality who amazed them. Russian physiologist, academician I. P. Pavlov thought that a temporary mental disorder under the influence of psychologic traumatic experience, giving some benefit in such situation to a hysterical person could be fixed by the mechanism of conditional reflex development. It forms the basis of the hysterical fixation of the morbid symptom. The complexity of the problem also lies in the fact that when such patient appears in the hospital, he/she can imitate the symptoms of the other patient diseases which are treated in the same ward. Formation of the disorders imitating physical suffering often goes as a reproduction (by the imitation or identification mechanism) of the disease symptoms which could be observed in a specific real patient within long period of time [11,12].

Later a few more types of Munchausen syndrome were distinguished: cardiac type (imitation of angina, myocardial infarction); lung type (imitation of tuberculosis and other chest diseases); skin (self-inflicted injuries of skin up to indolent ulcers development). Mixed (poly-symptomatic) type was also distinguished. It can include different symptoms of the above-mentioned disorders. Unusual and rare types of Munchausen syndrome were described when, for example a woman in late pregnancy provoked premature labor pains pinning her fetal bladder with a long hairpin, or a patient imitating acute porphyria stole urine for analysis from a patient

with real porphyria [8, 10]. In 1977 English pediatrician R. Meadow distinguished a separate variant of Munchausen syndrome — by proxy (according to the words of witness). It is a severe form of the child abuse when parents fictitiously fabricate and induce a disease in their child and the child is a victim of this falsification [9]. The following conditions are stimulated and provoked the most often: bleedings (using the drugs affecting blood coagulability, injury of the mucous membrane of the anus and oral cavity, using the blood of another person or animal, paints), convulsions (fraud, using the drugs which can cause convulsions, asphyxia), sleepiness, sluggishness (using the drugs inhibiting central nervous system, asphyxia), diarrhea (fraud, using laxatives). One can often find foreign objects in stomach, lungs and large intestine in children. According to some authors the victims of Munchausen syndrome were recorded among the children with the sudden death syndrome — up to 35% of all the cases of sudden death syndrome, observed by the authors within 23 years [14,15].

It is a mother who most often fabricates the disease history of a child. It is noted that mothers provoking diseases in children suffer from deficiency in psychological support out of family, are unhappy in marriage and part of them have mental disorders. Their majority (more than 90%) went through physical and mental abuse in childhood. If factitious, fabricated nature of a child disease is revealed, they deny the infliction of harm even if the evidence is available and refuse any therapy. The diseases caused factitiously are hardly treatable, that is why children have higher risk of more unnecessary medical procedures which can affect them including their mental state. It should be noted that influence of the physical abuse on the child mental development can have more serious consequences than the physical trauma itself. According to some authors it is possible to assume the presence of Munchausen syndrome if the following signs are observed:

- performed examination has not shown any pathology, however, the patient keeps complaining;
- examination results do not coincide with the course of a disease;
- the experienced specialists tell — «I have never met such case before»;
- initial diagnosis — a very rare disease;
- a mother is not satisfied with the conclusion about pathology absence;
- a mother possesses a lot of medical data;
- no symptoms when a mother is absent;
- a very careful mother who refuses to leave her child at least for a short time on various excuses;
- routine treatment methods have no results [2, 3, 13, 18].

It is necessary to distinguish some features of a conversation with the parents which are necessary in such situations when the parents are sure that their children have a serious, severe pathology (when it is absent), as it could irreversibly affect the child health (both physical and mental). It is better to talk with the parents without child participation. It is necessary to avoid the direct criticism of their behavior, as it can cause hostility and the parents will refuse to cooperate. As a result, a family and a child will not get the necessary assistance. If there are two parents and it is possible, it is better to talk with each one separately.

It should be also noted that currently in Ukraine there is no appropriate legal juridical base on treating such situations and the doctors themselves can be exposed to stress impact while treating such patients. In case of Munchausen syndrome a doctor encounters lie and self-destructive behavior of a patient who tries to involve the doctor into it. The

problem takes both ethical character, as in any model of doctor-patient interaction (liberalation, paternalistic, interpreting, technological) the main bioethical principle is to be applied — the respect towards patient's autonomy, open communication and honesty which the «barons Munchausen» lack. That is why all above-mentioned emphasize the seriousness of this matter while managing such patients and reasonability to develop juridical base on treating such situations.

Here is another one clinical case. The patient M. B., 15 years old was taken to the pediatric psychoneurologic department with the diagnosis 'acute poliomyeloneuropathy, deep flail legs'. He complained of the pains in the right buttock spreading to the leg, pains in the area of sacroiliac joints, walking problems, inner agitation. He got sick 12 days ago when after physical exercise and being at fishing in cold weather the above-mentioned complains and fever appeared. He was treated in the Central District Hospital within 3 days in the neighborhood from where he was referred to the pediatric surgery department of the City Hospital where he received treatment within a week (antimicrobial and infusion therapy, non-narcotic analgetics, antihistamines, vitamins of B group). On the day of admitting to the Institute Clinic cervical, thoracic and lumbosacral spine MRI was done (to specify the diagnosis and to possibly further adjust the therapy). No pathological changes were revealed. During the objective examination, specifically at studying the neurological status, no disorders of cerebral nerve functions were recorded. No sensory and coordination abnormalities were detected, abdominal reflexes were alive, no pathological reflexes were observed, tendon reflexes were within normal. Positive Lasague stretch symptom was observed at the right. Radiography of hip joints was done — joint spaces were not changed, no destructive changes in the bones forming the joints were detected. Taking into consideration the data of the medical history, objective examination, absence of pathology in MRI and radiography a conclusion was made that the patient had the residual effects of the acute neuropathy of the right sciatic nerve with the conversion layerings and appropriate therapy was prescribed. A few important factors should be mentioned which were found during medical history taking and in the process of treatment. The boy suffered psychological trauma, as his father left the family and moved to the other woman, his mother got married for the second time and gave birth to a new child who was devoted much attention. When he got sick he lived in care of his grandmother and felt himself alone. His mother earned money in another country. The features of his character were hypochondria, emotional lability, difficulties in communication and normal interaction with people, particularly with children of his age, reservedness, inclination to loneliness, missing lessons at schools. He had also broken up with his girl whom he courted. In this connection the child gradually developed the behaviour model which allowed to reconstruct desired by him situation filled with attention, love from the family and people around and it was mixed with the disease state appeared after supercooling. The boy wished to see his mother by his side who learning about what happened came to him and started taking care of him. Consultation with the pediatric surgeon and orthopaedist, abdominal ultrasound did not reveal any pathology. After the next examination at which the patient stood and walked on toes and heels, he was detected no pathological reflexes, disorders of the cerebral nerve functions, sensitivity and coordination. He heard about positive dynamics in his state and correspondingly that his mother presence by his side was not necessary. The next day the patient started complaining of the increased pain in the right buttock and sacroiliac joints, pains in legs

and back, he did not want to get up and let his mother go. When he was asked to get up, he did it with difficulty, leaning on the arms and making 'mannered' movements with his body. When asked he was able to stand on toes and heels. The muscle strength in feet was saved. No pathological reflexes were observed. The tendon reflexes were equal and alive. Sensitivity was not damaged. Positive Las?gue stretch symptom was observed at the right. The patient was consulted by the psychiatrist. Behavior suppression, weak depressive state, emotional lability, absence of mental activity productive pathology were observed, demonstrative behavior in form of hyperpain syndrome was not excluded. To sedate and eliminate inner agitation sibazon was prescribed intramuscularly. Increase of the temperature up to 38°C, increase of ESR and leukocytosis in complete blood count were observed in the patient. When the patient was examined by the otorhinolaryngologist, bilateral otitis was diagnosed. After that the therapy was adjusted correspondingly with the further normalization of the temperature and laboratory parameters. According to the electromyography data, the moderate reduction of the parameters of the right sciatic nerve function was recorded in the patient, mainly owing to S1 root and a conclusion was made «S1 radiculoneuropathy at the right, subacute stage». It confirmed the initial diagnosis. The patient state

normalized, the gait and range of motions stabilized during the therapy and he was discharged from the hospital in satisfactory condition. In the described case the psychologic traumatic background of the family was a significant factor in conversion layering appearance. The patient tried to sink into the illness, to obtain attention care and sympathy towards his state. Therefore, till the psychologic traumatic background of the family does not change, he could try to sink into the illness in order to get sympathy like love and care.

While managing the patients with Munchausen syndrome the very important moments are detection of the factors stimulating factitious disorder development, the analysis of the family and social situation, thorough examination and recording, coming into contact with them, their validation and elimination of the destructive and self-destructive tendencies. It is connected with the fact that in such situations a relationship between a doctor and a patient can be damaged, a doctor can feel disability because he/she is unable to stop the destructive behavior of a patient who does not want to accept that he is involved into self-destruction. As a result a doctor can feel a desire to unmask the patient and accuse him/her of a lie. That is why it is necessary to manage your emotions and surely to involve psychologist and psychiatrist into the treatment process and to develop the juridical base for reviewing such situations.

REFERENCES

1. Asher R. Munchausen's syndrome // *Lancet*. — 1951. — Vol. 1. — P. 339—341.
2. Bennett K. Munchausen syndrome by proxy abuse // *Journal of child health care*. — 2000. — Vol. 4 (4). — P. 163—166.
3. Craft A., Hall D. Munchausen syndrome by proxy and sudden infant death // *BMJ*. — 2004. — 328. — P. 1309—1312.
4. Feldman M.D., Eisendrath S.J. The spectrum of Factitious Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc.; 1996.
5. Fisher Jill A. Playing Patient, Playing Doctor: Munchausen Syndrome, Clinical S/M, and Ruptures of Medical Power // *Journal of Medical Humanities*. — 2006. — Vol. 27(3). — P. 135—149.
6. Ford C.V. Lies! Lies!! Lies!!! The psychology of Deceit. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.; 1999.
7. <http://medgazeta.rusmedserv.com/2002/81>.
8. Justus P.G., Kreuziger S.S., Kitchens C.S. Probing the Dynamics of Munchausen's Syndrome. Detailed Analysis of a Case // *Annals of Internal Medicine*. — 1980. — Vol. 93. — P. 120—127.
9. Meadow R. Munchausen syndrome by proxy: the hinterland of child abuse // *Lancet*. — 1977. — Vol. 2. — P. 343—345.
10. Rabinerson D. et al. Munchausen syndrome in obstetrics and gynecology // *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. — 2002. — Vol. 23 (4). — P. 215—218.
11. Roscam Abbing H.D. Psychiatric Disorders and Somatic Diseases: Relevant Legislation // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 1997. — Vol. 141 (5). — P. 228—229.
12. Spivak H., Rodin G., Sutherland A. The psychology of Factitious Disorders. A Reconsideration // *Psychosomatics*. — 1994. — Vol. 35. — P. 25—34.
13. Sterling J Jr. Beyond Munchausen syndrome by proxy: identification and treatment of child abuse in a medical setting // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 119 (5). — P. 1026—1030.
14. Thomas K. Munchausen syndrome by proxy: identification and diagnosis // *Journal of pediatric nursing*. — 2003. — Vol. 18 (3). — P. 174—180.
15. Truman T.L., Ayoub C.C. Considering suffocatory abuse and Munchausen by proxy in the evaluation of experiencing apparent life-threatening events and sudden infant death syndrome // *Child Maltreat.* — 2002. — Vol. 7. — P. 138—148.
16. Van der Feltz-Cornelis C.M. The impact of factitious disorder on the physician-patient relationship. An epistemological model // *Medicine, Health Care and Philosophy*. — 2002. — Vol. 5. — P. 253—261.
17. www.munchhausen.ru/museum.
18. Wyllie E. The treatment of epilepsy. — Lippincott. — Williams, Wilkins. — third edition. — 2001. — P. 711—712.
19. Распэ Р.Э. Приключения барона Мюнхгаузена — М.: Детская литература. — 1984. — 79 с.

Синдром Мюнхгаузена. Случай из практики

А.А. Шевченко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Синдром Мюнхгаузена (имитирующее расстройство) представляет собой одну из форм расстройств личности и её поведения, что может привести к тяжёлым физическим и психическим осложнениям. На основании литературных данных и собственных наблюдений и исследований, в статье приведены основные сведения и анализ разнообразных клинических форм синдрома Мюнхгаузена. Обоснована необходимость своевременной диагностики и создания юридической базы по рассмотрению клинических ситуаций в случае синдрома Мюнхгаузена.

Ключевые слова: синдром Мюнхгаузена, имитирующее расстройство, расстройство личности и поведения.

Синдром Мюнхгаузена. Випадок з практики**О.А. Шевченко**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Синдром Мюнхгаузена (імітуючий розлад) являє собою одну з форм розладів особистості та її поведінки, що може призвести до тяжких фізичних та психічних ускладнень. На підставі літературних даних та власних спостережень і досліджень, в статті наведені основні відомості та аналіз різноманітних клінічних форм синдрому Мюнхгаузена. Обґрунтована необхідність своєчасної діагностики та створення юридичної бази щодо розглядання клінічних ситуацій у випадку синдрому Мюнхгаузена.

Ключові слова: синдром Мюнхгаузена, імітуючий розлад, розлад особистості та поведінки.

Сведения об авторах:

Шевченко Александр Анатолиевич — канд. мед. н., ст. н. сотр. отделения детской психоневрологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины». Адрес: 04050, г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-62-24.

Статья поступила в редакцию 7.12.2015 г.

НОВОСТИ**Капуста, щавель
и шпинат способны предотвратить слепоту**

Глаукома, высокое внутриглазное давление, является одной из главных причин полной потери зрения в современном мире. А ученые обнаружили, что опасность развития глаукомы заметно уменьшается при регулярном включении в рацион вполне доступных овощей.

Исторически сложилось так, что большинство людей из всех разновидностей овощей отдают предпочтение корнеплодам и бобовым (картофелю, свекле, гороху, фасоли, моркови, огурцам и тому подобное).

Отношение же к так называемым листовым овощам (щавель, шпинат, петрушка укроп, салат, латук и так далее) несколько иное — подобная «зелень», за исключением разве что капусты и ее родственников: брокколи и цветной капусты, рассматривается как необязательное дополнение к основному рациону.

Подобная «дискриминация» листовых овощей связана с их низкой калорийностью и они традиционно не рассматриваются как источник энергии.

Между тем, американские исследователи обнаружили, что природные соединения азота, которым очень богаты листовые овощи, способны снизить риск развития глаукомы, опасного заболевания органов зрения,

которое наряду с макулярной дегенерацией сетчатки глаза является основной причиной слепоты современных людей.

Например, в США в настоящее время имеется 3 миллиона жителей, страдающих глаукомой, а 120 000 американцев полностью потеряли зрения из-за осложнений этого заболевания.

Ученые из медицинской школы при Гарвардском университете (Harvard Medical School) на протяжении четверти века с 1986 по 2011 год наблюдали группу жителей США численностью почти 105 000 человек (64 000 женщин и 41 000 мужчин).

Участники исследования регулярно информировали ученых о результатах проверки их зрения, а также об индивидуальных особенностях их питания.

Анализ полученных ответов показал, что у той подгруппы участников исследования, которые потребляли листовых овощей больше других испытуемых, риск развития глаукомы был ниже на 30% по сравнению с участниками, которые такие овощи употребляли в пищу нерегулярно.

Подобным эффектом в наибольшей степени обладала кудрявая капуста (кале).

Источник: med-expert.com.ua

УДК 616.13-002-053.2-053.6-036.2-02-092-07-08

В.В. Бережний, О.Б. Герман

Хвороба Такаюсу (неспецифічний аортоартеріт)

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):34-40; doi10.15574/SP.2015.72.34

У статті викладені сучасні уявлення щодо особливостей епідеміології, етіопатогенезу, клініки, діагностики, лікування хвороби Такаюсу у дітей та підлітків. Хвороба Такаюсу — це хронічне рецидивне запальне захворювання аорти та її основних гілок невідомого походження. Поширеність захворювання невисока, частіше артеріт Такаюсу зустрічається у жінок. Симптоми хвороби Такаюсу неспецифічні. У лікуванні хвороби Такаюсу використовуються глюкокортикоїди, цитостатики, генно-інженерні біологічні препарати, для усунення оклюзії судин застосовується хірургічне лікування.

Ключові слова: хвороба Такаюсу, діти, підлітки, епідеміологія, етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування.

Системні васкуліти відносять до числа найважчих форм хронічної патології людини. За даними епідеміологічних досліджень, на сучасному етапі відмічається чітка тенденція до зростання захворюваності на системні васкуліти [46].

Системні васкуліти — це гетерогенна група захворювань, основною морфологічною ознакою яких є запалення судинної стінки, а клінічні прояви надзвичайно різноманітні, не мають чітко окресленої симптоматики, залежать від типу, розміру (великий, середній малий калібр) і локалізації уражених судин. Саме переважне ураження судин різних ділянок тіла, органів і тканин організму створює своєрідне поєднання синдромів, що дозволяє виділяти ряд нозологічних форм при системній судинній патології [8].

Молодий вік пацієнтів, значна важкість клінічних проявів, рання стійка інвалідизація і висока летальність хворих обумовлюють актуальність епідеміології, етіопатогенезу, клініки, своєчасної діагностики та раціональної терапії неспецифічного аортоартеріту.

Неспецифічний аортоартеріт (НАА) — захворювання, яке належить до групи системних васкулітів, з переважним ураженням судин великого калібру, характеризується гранулематозним запаленням і деструкцією стінки аорти та її основних гілок, супроводжується їх стенозуванням, вторинною ішемією відповідних органів і тканин, можливим внутрішньоартеріальним тромбоемболоутворенням [9,10,16,35,68].

У світовій літературі існує понад десять назв цього симптомокомплексу. Серед них найбільш відомими є: хвороба Такаюсу, хвороба Такаюсу—Оніші, синдром відсутності пульсу, синдром дуги аорти, неспецифічний аортоартеріт, брахіоцефальний артеріт, синдром Марторелла, синдром Марторелла—Фабра, синдром Данар, панаортоартеріт, панаортит, синдром облітерації супраортальних стовбурів, атипова (інвертована) коарктація аорти, синдром середньої частини аорти, оклюзивна тромбоемболія, множинний облітеруючий поліаортоартеріт [7,9,10].

В Україні використовуються терміни «неспецифічний аортоартеріт» та «хвороба Такаюсу». Однак за кордоном, за пропозицією дослідницького комітету Міністерства охорони здоров'я та соціального забезпечення Японії, з 1975 року використовується термін «хвороба Такаюсу» на честь першого вченого, який повідомив про це захворювання [35].

Перші згадки про дане захворювання з'явилися у середині XIX століття. Проте раніше захворювання описали Gian Battista Morgagni і William Savory [24,58]. У 1761 році італійський патологоанатом G.B. Morgagni описав у 41-річної жінки відсутність пульсу на променевій артерії протягом щонайменше 6 років до смерті. У своїй роботі «De sedibus morborum» навів дані аутопсії: оклюзія підключичних артерій, розширення проксимальної частини

аорти в поєднанні з потовщенням стінки і звуженням нижнього відділу грудної аорти та гіпертрофією міокарда, променеві артерії були не змінені. Внутрішній шар аорти був жовтого кольору і містив кальцинати [24,58]. Японський лікар R. Yamamoto, який практикував традиційну японську медицину, в 1830 році у своїй книзі «Kusuo Idan», що в перекладі означає «Медичні записи моєї приватної клініки під великим апельсиновим деревом», описав 45-річного чоловіка, який спочатку звернувся за допомогою у зв'язку з високою лихоманкою. Через рік лікар R. Yamamoto виявив у свого пацієнта відсутність пульсу на правій і ослаблення його на лівій верхніх кінцівках при нормальній пульсації артерій нижніх кінцівок. У ході подальшого спостереження за хворим відбулося послаблення, а потім і повне зникнення пульсації на сонних артеріях з обох боків. Пізніше приєдналася задишка. Через 11 років спостереження пацієнт раптово помер. У 1835 році був опублікований випадок посмертного виявлення ураження низхідної частини аорти у дівчини віком 15 років. У 1856 році William Savory [34,37,65] навів переконливий опис захворювання у 22-річної жінки, госпіталізованої до лікарні Святого Варфоломія (Англія). Пацієнтка протягом п'яти років страждала від невизначених симптомів, у подальшому з'явилися судомні напади, а на судинах шиї, голови та верхніх кінцівок пульс не визначався. За 13-місячний період перебування в лікарні, вона осліпла на ліве око, а на волосистій частині шкіри голови з'явилася велика виразка. При посмертному обстеженні було виявлено потовщення і звуження аорти та її гілок — судини на дотик були схожі на щільну мотузку. William Savory припустив, що основною причиною описаного стану є запалення внутрішнього шару артеріальної стінки; захворювання прогресує протягом тривалого періоду часу і, можливо, має безсимптомний перебіг. У 1908 році японський професор-офтальмолог Mikito Takayasu, виступаючи з повідомленням «A case of peculiar change in central retinal vessels» на XXII Всесвітньому конгресі офтальмологів (м. Фукуока), описав у 21-річної хворої, яка страждала на синкопальні напади, незвичайні зміни очного дна у вигляді артеріовенозних анастомозів, мікроаневризми; мали місце невеликі геморагії, що супроводжувалися атрофією зорового нерва, без будь-яких порушень при фізикальному обстеженні [58]. Першими, хто пов'язав зміни судин сітківки з відсутністю пульсу на променевих артеріях, були професор K. Oonishi і професор T. Kagoshima [34,37,43,44]. У дискусії після повідомлення Такаюсу вони описали своїх пацієнтів з подібною картиною очного дна. Саме ці дослідники відмітили, що у їхніх пацієнток відсутній пульс на обох променевих артеріях. Тому для дотримання принципу «історичної справедливості» деякі вчені наполягають на назві патоло-

гії «хвороба Такаюсу—Оніші», але назвати захворювання ім'ям Такаюсу було прийнято в Японії, де число його описів до середини XX століття було переважаючим. До 1955 року у світовій літературі було описано всього 100 випадків захворювання. У 1969 році Н. Ueda повідомив про 321 хворого в Японії і запропонував нову назву «синдром аортиту». Морфологічно даному захворюванню притаманне ураження всіх шарів стінки судин, що відходять від аорти. Тому найбільше поширення отримала назва «неспецифічний аортоартеріт», що відбиває клініко-морфологічну сутність процесу [13]. Однак в англомовній літературі частіше використовується термін «артеріт Такаюсу» [66].

Епідеміологія

Неспецифічний аортоартеріт належить до рідкісних захворювань, що обумовлює його невпізнанність, несвоечасність і неадекватність лікування та ранню інвалідизацію хворих.

Захворюваність надзвичайно коливається залежно від національності (від 2,2 до 15 випадків на 1 000 000 населення). Хвороба зустрічається у всіх країнах світу, проте найбільш поширена в Японії, Південно-Східній Азії (частота в 100 разів вища), Індії, Китаї, країнах Латинської Америки [49,66,67]. На початку 70-х років у Японії був створений реєстр хворих із синдромом аортиту. До 1975 року було зареєстровано 2 148 пацієнтів, а до 1984 року — 2606 хворих. За даними Z. Deuy et al. (1992), до 1990 року в Китаї було відзначено +1200 випадків захворювання НАА. Виділяють деякі географічні особливості поширення НАА різної локалізації: у Японії частіше спостерігається ураження висхідної частини аорти і гілок її дуги, в Росії переважає аортит брахіоцефальних артерій і поєднане ураження гілок дуги аорти і торако-абдомінального відділу аорти, в країнах Південно-Східної Азії — ниркових артерій і низхідного відділу аорти [67,69]. Для НАА дуже характерний статевий дисморфізм, жінки у вісім (за деякими даними у 15) разів частіше страждають на це захворювання, ніж чоловіки. Частіше виникає у молодому віці (від 10 до 30 років). У дітей захворювання зазвичай проявляється у віці від 10 до 18 років, але були зафіксовані випадки у віці 24 місяців. Відзначено, що НАА є поширеною причиною реноваскулярної гіпертензії в Індії [16]. В італійському дослідженні [64] зазначено, що при артеріті Такаюсу нерідко виявляється аневризма аорт [60].

Етіопатогенез та патоморфологія

Етіологія захворювання залишається невідомою [9,10,53]. Важливу роль відіграє спадкова схильність. Спочатку в якості основного етіологічного фактора передбачався інфекційний агент (мікобактерії, внутрішньоклітинні бактерії і віруси) [63]. У 1960-і роки встановлено участь аутоімунних механізмів у патогенезі НАА [28], про що свідчить позитивний вплив на гострі прояви захворювання глюкокортикоїдів і цитостатиків. Хоча не ідентифіковані антигени, відповідальні за ініціацію аутоімунної відповіді, у деяких популяціях хворих відзначений зв'язок захворювання з носійством певних антигенів системи HLA: DR2 і MB1 (в Японії), DR4 і MB3 (у Північній Америці). Крім того, встановлено, що висока частота гаплотипу HLA A24-B52-DR2 спостерігається при НАА з аневризмами. Повідомляється про коморбідність НАА і низки аутоімунних захворювань, зокрема системного червоного вовчачка, ревматоїдного артрити, ювенільного ревматоїдного артрити, синдрому Стіла, анкілозуючого спондилоартрити, запального захворювання кишечника, переднього увеїту, гранулематозу Вегенера, саркоїдозу, амілоїдозу і деяких імунодефіцитних станів [53]. На даний час відомо, що НАА є багатфакторним захворюванням [53,63].

Провокуючими факторами можуть бути вогнища хронічної бактеріальної (гнийної) інфекції (хронічний тонзиліт), зловживання лікарськими засобами, неконтрольоване введення вакцин і сироваток, тривала і надмірна інсоляція чи переохолодження, фізична травма, психоемоційне перенапруження або вживання алкоголю (іноді невеликі дози алкоголю несподівано виявляють здатність провокувати розвиток хвороби).

Патоморфологічно спостерігається панаортит з ураженням усіх шарів судинної стінки і головним чином — середньої оболонки (медіа), де є картина продуктивного запалення; клітинні скупчення розташовуються переважно в зовнішній третині медіи. Припускається, що в судинній стінці відбувається активація молекул клітинної адгезії і процесів неоваскуляризації, при цьому *vasa vasorum* діють в якості шлюзу, через який відбувається клітинна інфільтрація. Клітинний інфільтрат характеризується скупченням лімфоцитів, переважно CD4+ Т-клітин, дендритних клітин, макрофагів, гігантських клітин і В-клітин. Прозапальні цитокіни Т-клітин (TNF, IL 6) часто визначаються у периферійній крові пацієнтів з НАА. TNF є важливим чинником у формуванні гранульоми і визначається в тканині аорти хворих на НАА, у зв'язку з чим розглядається в якості мішені для лікування НАА в майбутньому.

При НАА умовно виділяють дві фази розвитку процесу: гостру (запальну) і хронічну (фіброзну). Гостра фаза характеризується запаленням з утворенням гранульоми і гігантських клітин, які переважно виявляються в середній оболонці артерій еластичного типу [22,45]. На ранніх етапах запальні інфільтрати виявляються в адвентиції судини, а згодом поширюються на паравазальну клітковину [45]. З часом відбуваються хронічні зміни. Так, наслідком хронічного запалення є заміщення уражених ділянок середньої оболонки артерій фіброзною тканиною, що супроводжується втратою еластичності великих судин [20]. Пошкодження іншими має вторинний реактивно-гіперпластичний характер. Міоінтимальна гіперплазія призводить до звуження або повної оклюзії просвіту судини, створюються умови для розвитку тромбу. У деяких хворих запальний процес в артеріях прогресує настільки швидко, що сполучна тканина не встигає синтезуватися в достатній кількості, і формуються аневризми. На тлі запалення в стінках судин нерідко виявляють атеросклеротичні зміни в різних фазах. Пошкоджуються проксимальні сегменти артерій дрібного і середнього калібру. Ураження артерій внутрішніх органів не притаманне. Неоваскуляризація відбувається пропорційно потовщенню середньої оболонки артерій і є компенсаторною адаптацією судин, що забезпечує газообмін і надходження поживних речовин у глибокі шари судини [49].

Розрізняють чотири анатомічні типи пізніх стадій НАА (E. Lupi Herrega, 1977): I — ізольоване ураження дуги аорти та артерій, що від неї відходять (у 8% пацієнтів); II — ізольоване ураження грудного або черевного відділів аорти та її гілок (у 11%); III — поєднане ураження дуги аорти та її гілок зі змінами в грудному або черевному відділах аорти (у 65%); IV — ураження легеневої артерії та будь-якого відділу аорти (у 16%) [35].

Діагностика

Діагностика НАА ґрунтується на ретельному зборі анамнезу, детальному клінічному обстеженні, проведенні необхідних лабораторних та інструментальних досліджень, застосуванні стандартизованих діагностичних критеріїв. Існує 4 види судинного ураження при НАА: стеноз, оклюзія, дилатація, аневризма. Цьому захворюванню властиве множинне сегментарне ураження аорти та

її гілок з наявністю стенозів, оклюзій, утворенням аневризм одночасно у одного пацієнта [62].

Згідно класифікації, запропонованої А.В. Покровським (1979), основні клінічні симптоми захворювання можуть бути представлені у вигляді 10 синдромів [8, 9]:

- синдром загальнозапальних реакцій;
- синдром ураження гілок дуги аорти,
- синдром стенозування торако-абдомінальної аорти або коарктаційний синдром;
- синдром вазоренальної гіпертензії;
- синдром абдомінальної ішемії;
- синдром ураження біфуркації аорти;
- коронарний синдром;
- синдром аортальної недостатності;
- синдром ураження легеневої артерії;
- аневризматичний синдром. За характером перебігу запального процесу виділяють гостру, підгостру і хронічну стадії НАА. За даними НДІ кардіології імені А.Л. Мясникова описані наступні варіанти клінічного перебігу НАА: латентний, підгострий і безперервно рецидивуючий [9].

Клінічна картина НАА залежить від басейну артерій, залучених в запальний процес, і стадії захворювання [1,11, 12,13,14,17,39,33]. Зазвичай в дебюті захворювання у пацієнтів відзначаються неспецифічні симптоми: загальна слабкість (40–70%), субфебрилітет (10–69%), мігруюча біль у суглобах і м'язах (25%), втрата маси тіла (10–19%), сонливість (у зв'язку з ішемією судин головного мозку). На цій стадії просвіт артерій повністю збережений. Цей етап захворювання ще називають «стадія збереженого пульсу», або фаза активного запалення. У 50% випадків спостерігається безсимптомний перебіг захворювання [64].

Найбільш часто симптоми з'являються в стадії стенозу й оклюзії артеріальних судин. Клінічні прояви при ураженні гілок аорти обумовлені ішемією верхніх кінцівок головного мозку. При ураженні підключичної артерії розвивається синдром ішемії верхніх кінцівок, пацієнти скаржаться на біль, слабкість і парестезії в руках (посилиються при навантаженні), виявляється феномен Рейно (холодні кисті, зміна забарвлення шкіри). Іноді з'являються болі у ділянці лівої половини грудної клітки, лівого плеча, шиї. Проявом залучення каротидно-вертебральної артерії є головокружіння, ортостатичні реакції, головний біль, порушення зору, запаморочення. Ішемія головного мозку може виявлятися транзиторними ішемічними атаками, інсультом. У термінальний період хвороби в ділянці голови, шиї і верхніх кінцівок розвиваються трофічні розлади: атрофія м'язів кистей і передпліч, м'яких тканин обличчя, особливо жирового тіла очниць (енофтальм — глибше розташування очного яблука в очницях), виразки кінчика носа, носової перетинки, піднебіння і вухних раковин; пародонтоз і випадіння зубів. З'являється шум у вухах, погіршується слух аж до повної глухоти. Найчастішою скаргою при залученні загальних сонних артерій є каротодінія (до 10–20% випадків) — біль в ділянці проєкції цих судин [12]. За описом хворих — це ниючий або стріляючий біль з локалізацією на передній поверхні шиї, можливо з іррадіацією в ділянку нижньої щелепи, вухної раковини. Над судинами вислуховується специфічний шум. При локалізації процесу в ділянці черевної аорти, черевного стовбура, мезентеріальних артерій спостерігаються нудота, блювання, абдомінальний біль, шлунково-кишкові кровотечі. При ураженні ниркових артерій виявляється артеріальна гіпертензія (АГ), ниркова недостатність; при ішемії клубових артерій виявляються ознаки ішемії нижніх кінцівок; легневих артерій — біль у грудях,

задишка, кровохаркання; коронарних артерій — ішемічна хвороба серця, серцева недостатність. При об'єктивному дослідженні виявляється ослаблення пульсу на променевих артеріях, різниця між систолічним артеріальним тиском (АТ) на лівій і правій руці складає більше 10 мм рт.ст., аускультативно визначається шум в проєкції ураженої судини; виявляється ретинопатія та інші ознаки, що вказують на ішемію органів і тканин. У половини хворих відзначається АГ. Залучення ниркових артерій може призвести до розвитку злоякісної АГ. При тривалому перебігу НАА це ускладнення розвивається у 30–50% пацієнтів, з них тільки у половини причиною АГ є стеноз ниркових артерій [4, 52]. Передбачається, що при непошкоджених ниркових судинах причиною підвищення АТ є зниження барорецепторної відповіді каротидного синуса, формування коарктації аорти, ішемії головного мозку. У дослідженні А.В. Покровського і співавторів [9, 10] зазначено, що в 85% випадків НАА спостерігалось ураження брахіоцефальних артерій. Причому частіше залучалися підключичні артерії (ліва — майже в 2 рази частіше, ніж права), з локалізацією процесу в II і III сегменті, чим і пояснюється рідкісне виникнення синдрому хребетно-підключичного обкрадання. Рідше в патологічний процес залучаються сонні артерії. Офтальмологічні зміни коливаються в залежності від рівня ураження сонних артерій, колатерально-го кровопостачання ока, тривалості і виразності оклюзивних змін.

При фізикальному обстеженні необхідно провести [51]:

- порівняння симетричності пульсу у ділянці променевих артерій;
- вимірювання АТ на обох верхніх і нижніх кінцівках;
- аускультацию загальних сонних артерій, підключичних артерій, черевної аорти.

Внаслідок неспецифічності клінічної картини і відсутності специфічних лабораторних маркерів інтервал між першими клінічними проявами та встановленням діагнозу у дітей може досягати 19 міс. Діагноз НАА важливо встановити якомога раніше і почати лікування, щоб уникнути розвитку стенозів, аневризм, тромбозів в судинах, ішемії органів і несприятливого результату [5, 65].

Лабораторна та інструментальна діагностика. Лабораторні зміни неспецифічні. В активній стадії можливими ознаками можуть бути: загальний аналіз крові — нормохромна, нормоцитарна анемія, лейкоцитоз, тромбоцитоз, прискорена ШОЕ; біохімічний аналіз крові — підвищення концентрації трансаміназ, білків гострої фази запалення, фактора Віллебранда, ревматоїдного фактора, IgA, IgM, IgG, можуть виявлятися антиендотеліальні антитіла, гіпоальбумінемія. Антинуклеарні й антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла при НАА, як правило, не виявляються. НАА властива тісна асоціація з людським лейкоцитарним антигеном (HLA) — HLA B52 і HLA B39. Більш важкий перебіг захворювання характерний для хворих з HLA B52. Є окремі повідомлення про можливість застосування з діагностичною метою для підтвердження НАА високочутливих маркерів судинного запалення, зокрема вмісту металопротеїнази-9, інтерлейкіну-6 та TNF в сироватці крові [31, 56]. Триває пошук специфічних лабораторних маркерів, які дозволять оцінити активність НАА. Зокрема для оцінки активності НАА запропоновано використовувати визначення в плазмі рівня пентраксіна-3 (PTX3), члена суперсемеїства гострофазових реактивів. Концентрація PTX3 підвищується у пацієнтів з рецидивом НАА і зберігається в підвищеній концентрації при відсутності ефекту від терапії [18, 29].

«Золотим стандартом» діагностики НАА є ангіографія, яка виконується з метою візуалізації аорти та її відділів [42, 58]. Виділяють 3 основні ангіографічні моделі: (1) звуження різного ступеня аорти та / або артерій; (2) мішкоподібні та/або веретеноподібні анеризми; (3) поєднання того й іншого. При ангіографії можливо виявити залучення в патологічний процес легеневої артерії і феномен обкрадання підключичної артерії, що дозволяють провести адекватний вибір ендovasкулярних процедур (ангіопластика, стентування). До недоліків методу відносяться істотна доза опромінення і необхідність застосування великої кількості йодованої контрастної речовини.

Найбільш зручною та незамінною методикою виявлення судинного пошкодження при НАА є дуплексне сканування, особливо на ранніх етапах захворювання. Перевагою ультразвукового дослідження (УЗД) є можливість вимірювання товщини стінок поверхневих судин (зокрема, товщини комплексу інтима-меді сонної артерії — маркера активності процесу) [20, 40]. Найбільш характерними змінами при НАА є рівномірне концентричне звуження судин без ознак кальцинації [33, 54]. При підозрі на артеріт Такаюсу всім пацієнтам необхідно проводити дуплексне сканування судин шиї [20, 54].

Важливу роль в діагностиці НАА для оцінки локалізації та важкості пошкодження артерій мають такі дослідження, як тривимірна комп'ютерна томографія (КТ), позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ). За допомогою цих методів визначаються оклюзія/стеноз артерій, фокальний або дифузний стеноз гілок дуги аорти, дифузний стеноз (атипова коарктація аорти) низхідної аорти та її абдомінального відділу, дилатація порожнини серця. За допомогою ПЕТ можлива візуалізація вогнищ запалення незалежно від ступеня стенозу артерії, що є перевагою даного методу в порівнянні з ехосонаграфією або ангіографією. [19, 30, 40, 55, 57, 25, 38].

Основними недоліком методів є збільшення часу візуалізації, а також протипоказання: наявність у пацієнта електронних пристроїв, кліпс на судинах, стентів, кардіостимуляторів та інших хірургічних гачків, скоб, металевих швів [25, 38].

Диференційний діагноз

Синдром недостатнього кровопостачання верхніх кінцівок, головного мозку і очей може розвинути в результаті різноманітних уражень судин: сифілітичного ураження аорти, травматичних ушкоджень судин, вроджених вад розвитку, позасудинних пухлин середостіння. Тому діагноз НАА встановлюється лише після виключення всіх інших можливих причин порушення кровопостачання верхніх кінцівок і голови. У першу чергу необхідно виключити дифузні хвороби сполучної тканини — системний червоний вовчак і прогресуючий системний склероз (системну склеродермію). Переважання в клініці гіпертензії малого кола кровообігу з швидко прогресуючою легенево-серцевою недостатністю дає підставу для диференційної діагностики з хворобою Аерза—Аррілага (гіаліноз дрібних розгалужень легеневої артерії), первинною легеневою гіпертензією. Переважне ураження судин кінцівок вимагає виключення хвороби Бюргера (облітеруючого тромбангіїту), синдрому Мошковіц і геморагічного васкуліту. При ураженні магістральних ниркових артерій в першу чергу необхідно виключати атеросклероз (2/3 всіх випадків) і фібромускулярну дисплазію.

На сьогоднішній день у світовій практиці при постановці діагнозу НАА використовують критерії, запропоновані Американської колегією ревматологів (1990) [41]:

1. Розвиток клінічних проявів, властивих артеріїту Такаюсу, у віці до 40 років.

2. Кульгавість. Розвиток або наростання м'язової слабкості чи дискомфорту в одній або більше кінцівках (особливо верхніх).

3. Зниження висоти пульсу на брахіальній артерії (-ях).

4. Різниця в рівнях систолічного АТ на руках > 10 мм рт.ст.

5. Наявність систолічного шуму над однією або обома підключичними артеріями або черевною аортою.

6. Ангіографічні зміни: звуження та/або оклюзія аорти, її проксимальних гілок або великих артерій в проксимальних відділах верхніх або нижніх кінцівок, не обумовлені атеросклерозом, фібромускулярною дисплазією або іншими причинами. Ці зміни зазвичай фокальні або сегментарні.

Діагноз вважають достовірним при наявності трьох і більше критеріїв. Чутливість — 90,5%; специфічність — 97,8%. Критерії не повинні використовуватися в якості діагностичного «золотого стандарту», їх можна застосовувати в лікувальній практиці для попередньої діагностики васкуліту.

Діагностичні критерії для НАА у дітей, які дозволяють встановити діагноз з високою чутливістю і специфічністю, розроблені Міжнародним педіатричним консорціумом ревматологів, що складається з Європейської проти-ревматичної ліги (EULAR), Міжнародної організації з проведення наукових досліджень в дитячій ревматології (PRINTO), Європейською спілкою дитячих ревматологів (PRES), а саме: ознаки васкуліту, виявлені на ангіографії та 1 з 5 критеріїв:

1) дефіцит пульсу або кульгавість;

2) шум при аускультатії судин;

3) різниця в артеріальному тиску при вимірюванні на чотирьох кінцівках більше 10 мм. рт. ст.;

4) артеріальна гіпертензія;

5) підвищення рівня білків гострої фази запалення [47].

В основі інструментальної діагностики НАА провідну роль відіграє комбінація променевих методів — кольорового дуплексного сканування і КТ / МР-ангіографії або рентгенконтрастної ангіографії, що дозволяє деталізувати локалізацію і поширеність ураження артеріального гирла (рівень доказовості С) [20, 30, 36, 42, 58].

Лікування. За наявності ознак системного запалення, основними лікарськими засобами, що використовуються для лікування НАА, є глюкокортикоїди і цитостатики. Така терапія може сприяти зменшенню вже наявних ішемічних проявів. Початкова терапія полягає в призначенні глюкокортикоїдів в дозі 1–2 мг/кг на добу протягом 4–6 тижнів з наступним поступовим зниженням дози, у 60% пацієнтів така терапія є ефективною, у 40% пацієнтів з артеріїтом Такаюсу мають місце рецидиви захворювання. У пацієнтів з неефективністю терапії глюкокортикоїдами використовують схеми лікування метотрексатом, циклофосфамідом, циклоспорином, мікофенолатом, лефлуномідом. Застосування даних препаратів повинно бути суворо обґрунтованим на індивідуальному рівні, зважаючи на високий ризик виникнення побічних ефектів [6,7,15,23, 27,31,41]. На тлі терапії імунодепресантами у більшості пацієнтів вдається знизити дозу та відмінити прийом глюкокортикоїдів. У деякої частини пацієнтів з артеріїтом Такаюсу залежність від стероїдів і активність захворювання на тлі терапії імунодепресантами зберігаються. У пацієнтів з рецидивуючим перебігом артеріїту Такаюсу, залежністю від глюкокортикоїдів рекомендовано призначення інгібіторів фактору некрозу пухлин (ФНП) — інфліксимабу і етанерцепта, відповідь на терапію складає

74–90%, при цьому вдається знизити дозу і надалі скасувати глюкокортикостероїди у більшості пацієнтів. Дані літератури свідчать про ефективність у пацієнтів з артеріомом Такаюсу ритуксимабу (моноклональні антитіла до CD20 антигену В-лімфоцитів) і толіцизумабу (моноклональні антитіла до рецептора інтерлейкіну-6) [4,6,7,15,23,27,31,41,54]. У стадії ремісії лікування обмежується призначенням метотрексату в сполученні з антиагрегантами, ангіопротекторами (для поліпшення кровотоку, однак вони в цілому малоефективні). У хворих НАА слід регулярно контролювати фактори ризику атеросклерозу, АГ, виявляти легенеvu гіпертензію і проводити своєчасну медикаментозну корекцію. Більшості пацієнтів призначаються статини як гіполіпідемічні засоби для зниження серцево-судинного ризику. Причому при НАА статини, з урахуванням їх сприятливого впливу на функцію артеріальної стінки, можуть бути рекомендовані навіть при нормальному рівні холестерину. При підвищенні артеріального тиску рекомендуються антигіпертензивні препарати.

Хірургічне лікування. Аналіз даних клінічних досліджень свідчить про те, що в хірургічного лікування потребують 12-60% пацієнтів [3, 32, 50]. Особливо слід підкреслити, що по можливості операцію слід відкласти до досягнення клінічної ремісії [48]. Крім того, показано, що ознаки ішемії верхніх кінцівок внаслідок стенозу підключичної артерії часто значно регресують після розвитку коллатералей і без хірургічного втручання.

Показами до хірургічного втручання при НАА є [41, 48]: наявність аневризматичного розширення із загрозою розриву, важкої аортальної регургітації або коарктації, критичних, клінічно значущих (регіонарна ішемія) стенозів або оклюзій магістральних артерій, що супроводжуються виразною симптоматикою коронарної хвороби серця або цереро-васкулярною ішемією, неконтрольованою АГ внаслідок стенозу ниркової артерії і критичної ішемії кінцівки при артеріальному стенозі.

За наявності критичних стенозів або оклюзій брахіоцефальних стовбурів, загальних сонних артерій доцільно виконання реконструктивної операції [2, 61]. При НАА перевагу слід віддавати виконанню екстраоракальних шунтуючих операцій. За неможливості виконання екстраоракальної реконструкції доцільно виконати транстора-

кальне втручання [2-25]. Проведення реконструктивних хірургічних операцій при НАА істотно покращує показники виживання при довготривалому спостереженні.

Після оперативного втручання пацієнти потребують довічного спостереження, що включає обстеження на наявність аневризм анастомозів. Дослідження прохідності трансплантатів, як в найближчий, так і в віддалений період після операції необхідно проводити не рідше 2 разів на рік [36]. При виявленні тромботичних ускладнень у віддалений період у пацієнтів, які перенесли реконструкцію гілок дуги аорти, необхідно вирішувати питання про можливість виконання повторної реконструктивної операції.

За даними різних досліджень, п'ятирічне виживання хворих НАА становить 90%, 10-річне — близько 88%, 15-річне — 80–85%, 20-річне — приблизно 74%. Найбільш частою причиною смерті є інсульт (50%) та інфаркт міокарда (близько 25%), рідше — розрив аневризми аорти (5%). При ураженні коронарних артерій в перші два роки від моменту появи симптомів смертність досягає 56%. Несприятливий прогноз спостерігається у хворих з розвитком таких ускладнень, як ретинопатія, АГ, аортальна недостатність, аневризма аорти, коарктація аорти. У пацієнтів, що мають два і більше з цих синдромів, 10-річне виживання від моменту встановлення діагнозу становить 58,6%, причому більшість смертельних випадків припадає на перші 5 років захворювання [29].

У дітей, порівняно з дорослими, хвороба відрізняється більш агресивним перебігом. [29]. Приблизно у 20% хворих НАА спостерігається спонтанне одужання і припинення поглиблення судинних пошкоджень; у решти пацієнтів перебіг захворювання характеризується настанням ремісії під впливом патогенетичної терапії з наступними загостреннями і неухильним прогресуванням захворювання, залученням у патологічний процес нових артерій і посиленням важкості ураження вже залучених артерій

Висновок: Таким чином, неспецифічність клінічних проявів та невисока розповсюдженість НАА зменшують ймовірність своєчасного встановлення діагнозу, що може представляти загрозу для життя пацієнта. НАА слід включити в структуру диференційного діагнозу у дітей і підлітків з клінічними проявами, характерними для даного синдрому і проводити ангіографію для уточнення діагнозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. О многообразии клинических проявлений болезни Такаюсу / Александров С.С., Редников А.А., Доманин А.А., Александров С.А. // Верхневолжский мед. журнал. — 2013. — №11 (1). — С. 9–14.
2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий / Бокерия Л.А., Покровский А.В., Сокурено Г.Ю. [и др.] // Рос. согласительный документ. — Москва, 2013. — 72 с.
3. Вачев А.Н. Хирургическое лечение больного молодого возраста с артериальной гипертензией при неспецифическом аортоартериите с поражением почечных артерий / А. Н. Вачев, В. В. Сухоруков, Е. В. Фролова // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2011. — № 17(4). — С. 148–151.
4. Артериит Такаюсу. Обзор литературы / Н. С. Гончарова, М. В. Самохвалова, А.В. Пахомов, Д.А. Зверев, О.М. Моисеева // Артериальная гипертензия. — 2013. — № 6. — С. 478–486.
5. Иммунологические механизмы развития неспецифического аортоартериита / Зотиков А. Е., Суслев А. П., Минкина А. Е. [и соавт.] // Терархив. — 1990. — № 4. — С. 114–118.
6. Стойкая ремиссия аортоартериита Такаюсу, индуцированная длительным лечением инфликсимабом иподтвержденная повторной позитронно-эмиссионной томографией / Кривошеев О. Г., Смитиенко И. О., Асланиди И. П., Мухортова О. В. // Терархив. — 2008. — № 80 (10). — С. 90–93.
7. Новиков П.И. Эффективность продолжительного лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа при артериите Такаюсу, рефрактерном к стандартной иммуносупрессивной терапии / П.И. Новиков, И. О. Смитиенко, С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. — 2013. — № 22. — С. 2:44–48.
8. Болезнь Такаюсу (неспецифический аортоартериит) — фатальный системный васкулит у детей / Охотникова Е. Н., Поночевная Е. В., Гладуш Ю. И. [и соавт.] // Здоровье Украины. — 2011. — № 2. — С. 16–24.
9. Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей / А. В. Покровский. — М.: Медицина, 1979.
10. Покровский А.В. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу) / А. В. Покровский, А. Е. Зотиков, В. И. Юдин. — М.: ИРСИС, 2002.

11. Семенкова Е.Н. Некоторые клинические проблемы неспецифического аортоартериита / Е. Н. Семенкова, С. Ю. Генералова // *Терап. архив.* — 1998. — № 11. — С. 50.
12. Смитиенко И.О. Клинические варианты органных поражений, оценка активности и прогноза артериита Такаясу / И. О. Смитиенко: Автореф. ... канд. мед. н. — 2010. — 22 с.
13. Чихладзе Н.М. Клинические проявления поражения сердечнососудистой системы при неспецифическом аортоартериите / Н. М. Чихладзе, О. А. Сивакова, И. Е. Чазова // *Системные гипертензии.* — 2008. — № 4.
14. Arabidze G.G. Nonspecific aortoarteritis. Clinical course and longterm medical treatment / G. G. Arabidze, S. P. Abugova, G. U. Domba // *Inter Angio.* — 1985. — № 4. — 1659 p.
15. Successful tocilizumab treatment in a child with refractory Takayasu arteritis / Bravo Mancheno B., Perin F., Guez Vazquez Del Rey Mdel M., Garcia Sanchez A., Alcazar Romero P.P. // *Pediatrics. Dec.* — 2012. — №130 (6). — P. e1720—4.
16. Takayasu arteritis in children and adolescents / Brunner J., Feldman B.M., Tyrrell P.N., Kuemmerle-Deschner J.B., Zimmerhackl L.B., Gassner I. [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2010, Oct. — № 49 (10). — P. 1806—14.
17. Takayasu's arteritis: clinical features and outcomes of 125 patients in China / Cong X.L., Dai S.M., Feng X., Wang Z.W., Lu Q.S., Yuan L.X. [et al.] // *Clin. Rheumatol.* — 2010, Sep. — Vol. 29 (9). — P. 973—81.
18. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis / Dagna L., Salvo F., Tiraboschi M., Bozzolo E.P., Franchini S., Doglioni C. [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2011, Oct. 4. — Vol. 155 (7). — P. 425—33.
19. De Leeuw K. Additional value of positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with large vessel vasculitides / K. De Leeuw, M. Bijl, P.L. Jager // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2004.
20. Direskeneli H. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis / H. Direskeneli H., S. Z. Aydin, P. A. Merkel // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2011, Jan.-Feb. — 29. — P. 1. — Suppl. 64. — P. S86—91.
21. Diagnosis and assessment of Takayasu arteritis by multiple biomarkers / Ishihara T., Haraguchi G., Tezuka D., Kamiishi T., Inagaki H., Isobe M. // *Circ. J.* — 2013. — Vol. 77 (2). — P. 477—83.
22. Gedalia A. Systemic vasculitis in childhood / A. Gedalia, R. Cuchacovich // *Curr. Rheumatol. Rep. Dec.* — 2009. — Vol. 11 (6). — P. 402—9.
23. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis / Goel R., Danda D., Mathew J., Edwin N. // *Clin. Rheumatol.* 2010, Mar. — Vol. 29 (3). — P. 329—32.
24. Aortic aneurysms in Takayasu arteritis [Online]: по материалам сайта www.intechopen.com / Guido R., Domenico A., Alessandro B. [et al.] — 2001.
25. Halefoglul A.M. Role of magnetic resonance imaging in the early diagnosis of Takayasu arteritis / A. M.Halefoglul, S. Yakut // *Australas Radiol.* — 2005. — Vol. 49. — P. 377—381.
26. Takayasu's Arteritis: is it a reversible disease? Case report and literature review / Hedna V.S., Patel A., Bidari S., Elder M., Hoh B.L., Yachnis A., Waters M.F. // *Surg. Neurol. Int.* — 2012. — Vol. 3. — P. 132.
27. Cyclophosphamide for large vessel vasculitis: Assessment of response by PET/CT / Henes J.C., Mueller M., Pfannenbergen C., Kanz L., Koetter I. // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 29 (Suppl. 64). — P. S438.
28. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab / Hoyer B.F., Mumtaz I.M., Loddenkemper K., Bruns A., Sengler C., Hermann K.G. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012, Jan. — Vol. 71 (1). — P. 75—9.
29. Ishikawa K. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors / K. Ishikawa, S. Maetani // *Circulation.* — 1994. — Vol. 90. — P. 855—860.
30. Evaluation of Takayasu arteritis activity by delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging / L. Jiang, D. Li, F. Yan, X. Dai, Y. Li, L. Ma // *Int. J. Cardiol.* — 2012, Mar. 8. — Vol. 155 (2). — P. 262—7.
31. Infliximab in Takayasu arteritis: a safe alternative? / Z.T. Karageorgaki, C.P. Mavragani, M.A. Papathanasiou, F.N. Skopouli // *Clin. Rheumatol.* — 2007, Jun. — Vol. 26 (6). — P. 984—7.
32. Surgical bypass vs endovascular treatment for patients with supra-aortic arterial occlusive disease due to Takayasu arteritis / Y. W. Kim , D. I. Kim , Y. J. Park , S. S. Yang , G. Y. Lee , D. K. Kim // *J. Vasc. Surg.* — 2012, Mar. — Vol. 55 (3). — P. 693—700.
33. Kissin E. Y. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis / E. Y. Kissin, P. A. Merkel // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 16. — P. 31—37.
34. Kothari S.S. Takayasu's arteritis in children — a review / S. S. Kothari // *Images Pediatr Cardiol.* — 2001. — Vol. 3 (4). — P. 423.
35. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases / Lupi Herera E., SanchesTorres G., Varchushamer J. [et al.] // *Am. Heart. J.* — 1977. — Vol. 93. — P. 94—103.
36. Mason J.C. Takayasu arteritisadvances in diagnosis and management / J. C. Mason // *Nature reviews Rheumatology.* — 2010. — Vol. 6. — P. 407—416.
37. Matsubara J. Mikito Takayasu and Jokichi Takamine, Two Famous Japanese Doctors Who Were from Kanazawa, Japan // *Jpn. J. Vasc. Surg.* — 2003. — Vol. 12. — P. 563—569.
38. Magnetic resonance imaging features of aortic diseases / N. Matsunaga, K. Hayashi, M. Okada, I. Sakamoto // *Top Magn Reson Imaging.* — 2003. — Vol. 14. — P. 253—266.
39. Type III Takayasu's arteritis in a pediatric patient. Case report and review of the literature / Mendiola RamTrez K., Portillo Rivera A.C., Galicia Reyes A., GarcTa Montes J.A., Maldonado Vel3quez Mdel R., Faugier Fuentes E. // *Reumatol. Clin.* — 2012, Jul.-Aug. — Vol. 8 (4). P. 216—219.
40. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010) / Misra R., Danda D., Rajappa S.M., Ghosh A., Gupta R. [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2013, Oct. — Vol. 52 (10). — P. 1795—801.
41. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis / Mukhtyar C. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68. — P. 318—323.
42. Gadoliniumenhanced threedimensional MR angiography of Takayasu arteritis / Natri M.V., Baptista L.P., Baroni R.H. [et al.] // *Radiographics.* — 2004. — Vol. 24. — P. 773—786.
43. Numano F. Takayasu arteritis-five doctors in the history of Takayasu arteritis / Numano F., Kakuta T. // *Int. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 54 (Suppl.). — P. 1—10.
44. Numano F. The story of Takayasu arteritis / F. Numano // *J. Med. Rheumatology (Oxford).* — 2002. — Vol. 41 (1). — P. 103—106.
45. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade — comprehensive analysis of 106 patients / Ohigashi H., Haraguchi G., Konishi M., Tezuka D., Kamiishi T., Ishihara T. [et al.] // *Circ. J.* — 2012. — Vol. 76 (4). — P. 1004—11.
46. O'Neil K.M. Progress in pediatric vasculitis / K.M.O'Neil // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2009, Sep. — Vol. 21 (5). — P. 538—46.
47. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schbnlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria / Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M., Bakaloglu A., Herlin T., Brik R. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010, May. — Vol. 69 (5). — P. 798—806.
48. Perera A.H. Takayasu Arteritis: Criteria for Surgical Intervention Should Not Be Ignored / A. H. Perera, J. C. Mason , J. H. Wolfe // *International Journal of Vascular Medicine.* — 2013. — Vol. 2013. — 8 p.
49. Phillip R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review / R. Phillip, R. Luqmani // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2008, Sep.-Oct. — Vol. 26. — P. 5; Suppl. 51. — P. S94—104.
50. Reddy E. Surgical management of Takayasu's arteritis in children and adolescents / E. Reddy, J. V. Robbs // *Cardiovasc. J. Afr.* — 2007, Nov.-Dec. — Vol. 18 (6). — P. 393—6.

51. Cerebrovascular manifestations of Takayasu Arteritis in Europe / Ringleb P.A., Strittmatter E.I., Loewer M. [et al.] // *Rheumatology*. — 2005. — Vol. 44 (8). — P. 101—25.
52. Takayasu arteritis as a cause of arterial hypertension. Case report and literature review / E. Sadurska, R. Jawniak, M. Majewski, Czekajka Chehab E. // *Eur. J. Pediatr.* — 2012. — Vol. 171. — P. 863—869.
53. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis / Saruhan-Direskeneli G., Hughes T., Aksu K., Keser G., Coit P., Aydin S.Z. [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2013, Aug. 8. — Vol. 9, № 3 (2). — P. 298—305.
54. Schmidt W.A. Use of ultrasonography and positron emission tomography in the diagnosis and assessment of large-vessel vasculitis / W. A. Schmidt, D. Blockmans // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2005, Jan. — Vol. 17 (1). — P. 9—15.
55. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term followup / Schmidt J., Kermani T.A., Bacani A.K., Crowson C.S., Matteson E.L., Warrington K.J. // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. — 2012, Jul. — Vol. 64 (7). — P. 1079—83.
56. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series // M. Seitz, S. Reichenbach, H. M. Bonel, S. Adler, F. Wermelinger, P. M. Villiger // *Swiss Med. Wkly.* — 2011, Jan. 17. — Vol. 141. — P. w13156.
57. Development of a colour Doppler ultrasound scoring system in patients of Takayasu's arteritis and its correlation with clinical activity score (ITAS 2010) / D. Sinha, S. Mondal, A. Nag, A. Ghosh // *Rheumatology (Oxford)*. — 2013, Dec. — Vol. 52 (12). — P. 2196—202.
58. Coronary CT angiography in Takayasu arteritis / Soto M.E., Melendez-Ramirez G., KimuraHayama E. [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. — 2011. — Vol. 4 (9). — P. 958—966.
59. Influximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate / Tanaka F., Kawakami A., Iwanaga N., Tamai M., Izumi Y., Aratake K. [et al.] // *Intern Med.* — 2006. — Vol. 45 (5). — P. 313—6.
60. Tada Y. Surgical treatment of intractable vasculitis syndromes with special reference to Buerger disease, Takayasu arteritis, and so-called inflammatory abdominal aortic aneurysm / Y. Tada // *Nippon Rinsho*. — 1994. — Vol. 52. — P. 2191—2202.]
61. Terao C. Recent advances in Takayasu arteritis / C. Terao, H. Yoshifuji, T. Mimori // *Int. J. Rheum. Dis.* — 2014, Mar. — Vol. 17 (3). — P. 238—47.
62. Successfully operated obliterative brachiocephalic arteritis (Takayasu) associated with elongated coarctation / Ueno A., Awane Y., Wakabayashi K. [et al.] // *Jap. Heart. J.* — 1967. — Vol. 8. — P. 538—44.
63. Van Timmeren M.M. Infectious triggers for vasculitis / M. M. Van Timmeren, P. Heeringa, C. G. Kallenberg // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2014, Jul. — Vol. 26 (4). — P. 416—23.
64. Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients / Vanoli M. [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 53. — P. 100—107.
65. An unusual case of Takayasu's arteritis: Evaluation by CT angiography / M. Vidhate, R. K. Garg, R. Yadav, N. Kohli, P. Naphade, H. K. Anuradha // *Ann. Indian. Acad. Neurol.* — 2011. — Vol. 14 (4). — P. 304—306.
66. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK / R. Watts, A. AlTaiar, J. Mooney, D. Scott, A. Macgregor // *Rheumatol.* — 2009. — Vol. 48 (8). — P. 1008—1011.
67. Watts R.A. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the USA / R. A. Watts, S. E. Lane, G. Benthall, D. G. I. Scott // *Arth. Rheum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 414—419.
68. Wen D. Takayasu arteritis diagnosis, treatment and prognosis / D. Wen, X. Du, C. S. Ma // *Int. Rev. Immunol.* — 2012, Dec. — Vol. 31 (6): 462—73.
69. Yadav M.K. Pulseless cardimypathy / M. K. Yadav, H. Leeneshwar, J. P. Rishi // *J Assoc Physicians India*. — 2006. — Vol. 54 (1). — P. 814—816.

Болезнь Такаюса (Неспецифический аортоартериит).

В.В.Бережной, Е.Б. Герман

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л.Шупика

Резюме. В статье представлены современные представления об особенностях эпидемиологии, этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения болезни Такаюса у детей и подростков. Болезнь Такаюса - это хроническое, рецидивирующее воспалительное заболевание аорты и ее основных веток неизвестного происхождения. Распространенность заболевания невысокая, чаще болезнь Такаюса встречается у женщин. Симптомы болезни Такаюса неспецифичны. В лечении болезни Такаюса используются глюкокортикостероиды, цитостатики, генно-инженерные биологические препараты, для устранения окклюзий сосудов используется хирургическое лечение.

Ключевые слова: неспецифический аортоартериит, артериит Такаюса, дети, подростки, эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, лечение.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):34-40; doi10.15574/SP.2015.72.34

Takayasu's disease (Nonspecific Aortoarteritis)

V. V. Berezhnoy, O.B. German

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupyk, Kiev

Summary. Modern idea of etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostics and treatment of Takayasu's disease in children and teens are reviewed. Takayasu's disease is a chronic and recurrent inflammatory disease of aorta and its main branches of unclear etiology. Prevalence of Takayasu's disease is not high, it is happened among women mostly. Takayasu's disease symptoms are non-specific.

Glucocorticoids, genetically engineered biological agents are widely used for Takayasu's disease treatment; surgery is also in use to remove vascular occlusion.

Key words: Takayasu's disease, children, teens, etiology, epidemiology, pathogenesis, symptoms, treatment.

Сведения об авторах:

Бережной Вячеслав Владимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Герман О.Б. — каф. педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 32, тел. (044) 412-40-58

Статья поступила в редакцию 10.12.2015 г.

УДК 615.33:576.8.06

С.А. Крамарев

Амоксициллин/клавуланат в клинической практике врача-педиатра

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):41-44

*Резистентность к противомикробным препаратам — серьезная проблема современной медицины. В качестве одного из эффективных способов борьбы с резистентностью микроорганизмов является комбинация бета-лактамовых антибиотиков с ингибитором бета-лактамаз. Первым анти-β-лактамазным агентом была клавулановая кислота, полученная в начале 70-х годов XX века из культуры грибка *Streptomyces clavuligerus*. В 1972 г. появился новый антибактериальный препарат из группы пенициллинов — амоксициллин. Спектр его противомикробной активности и возможность орального приема определили выбор для создания комбинированного препарата — амоксициллин/клавуланата, что значительно расширило сферу применения препарата.*

Ключевые слова: антибактериальные препараты, резистентность микроорганизмов, амоксициллин/клавуланат.

Первый антибиотик был открыт А. Флемингом в 20-е годы XX века. Термин «антибиотик» ввел в обращение американский микробиолог З. Ваксман, получивший в 1952 году Нобелевскую премию за открытие стрептомицина.

В 1969 г. министр здравоохранения США В. Стюарт в послании к Конгрессу заявил: «... пришло время закрыть книгу инфекционных болезней. Война против эпидемий выиграна» [16]. Однако сегодня (ноябрь 2015 г.) Генеральный директор ВОЗ Маргарет Чен сказала: «Устойчивость к антибиотикам ставит под угрозу наши возможности лечить инфекционные заболевания и подрывает многие достижения в области медицины» [6].

Резистентность к противомикробным препаратам — серьезная проблема, которая препятствует дальнейшему прогрессу в борьбе с инфекционными заболеваниями, а также может привести к их быстрому распространению в будущем. Развитие устойчивости к лекарственным средствам является естественной ответной реакцией микроорганизмов, однако этот процесс реально предотвратить при условии рационального и обоснованного применения антибиотиков (АБ). Появление феномена устойчивости возбудителей к лечебным препаратам приводит к резкому снижению эффективности этиотропной терапии инфекционных болезней [3].

Использование антимикробных средств в заниженных дозах, увеличение интервалов между введением препарата, применение препарата при отсутствии показаний приводят к созданию в организме субтерапевтических концентраций антибактериальных соединений и, как следствие этого, к селекции резистентных форм микроорганизмов. Применение АБ, предназначенных для этиотропной терапии, с целью повышения продуктивности животных привело к возникновению микрофлоры, резистентной к лечебным препаратам.

Все известные на сегодняшний день биохимические механизмы антибиотикорезистентности (АБР) можно подразделить на пять групп:

1. *Модификация мишени действия АБП.* Структура мишеней действия АБП подвержена изменчивости в результате мутаций в кодирующих их генах. Часть таких изменений может привести к снижению (или утрате) способности мишени связываться с АБП.

2. *Инактивация АБП.* Механизмы инактивации (ферментативного разрушения) существовали у бактерий задолго до начала использования этих веществ в качестве антибактериальных препаратов. Скорее всего, они выпол-

няли функции защиты от собственного АБ. В последующем детерминанты резистентности распространились среди возбудителей инфекционных болезней.

3. *Активное выведение АБП из микробной клетки (эффлюкс).* Известны, как минимум, четыре больших семейства транспортных систем, обеспечивающих активное выведение экзогенных веществ (в том числе и АБП) из бактериальной клетки. «Базовая» активность этих систем во многом определяет уровень природной чувствительности бактерий к АБП. При активации выведения отмечают формирование приобретенной резистентности.

4. *Нарушение проницаемости оболочки микробной клетки.* Этот механизм распространен, в основном, среди грамотрицательных бактерий, обладающих внешней мембраной, и является наименее специфичным в отношении АБП разных групп. Транспорт гидрофильных АБП внутрь микробной клетки осуществляется через пориновые каналы. При нарушении структуры пориновых каналов или их утрате эффективность транспорта АБП резко снижается, что проявляется в формировании устойчивости к нескольким классам препаратов.

5. *Защита мишени.* Защита мишени относится к наименее изученным механизмам АБР. Установлено, что бактерии способны синтезировать белки, предотвращающие связывание АБП с мишенью, причем известно, что указанные белки связываются не с АБП, а с мишенью действия, и каким-то образом модифицируют ее. Ранее этот механизм был известен только для тетрациклинов, однако сравнительно недавно он был описан и для хинолонов [5].

Наиболее распространенным механизмом приобретенной защиты бактерий от АБ является его ферментативная инактивация. Первым возбудителем, приобретшим способность продуцировать бета-лактамазы, стали стафилококки: если в 1944 г. бензилпенициллин был активен в отношении 95% штаммов *Staphylococcus aureus*, и всего 5% штаммов вырабатывали бета-лактамазы и были к нему устойчивы, то через пять лет удельный вес бета-лактамазопродуцирующих штаммов возрос до 50%, а спустя годы — до 90% за счет передачи генов и селекции устойчивых штаммов [11]. Впоследствии проблемы устойчивости к АБ, обусловленной продукцией бета-лактамаз, затронули в большей степени грамотрицательные палочки [13]. Некоторые грамотрицательные бактерии имели природную устойчивость к бета-лактамам вследствие продукции большого количества хромосомных бета-лактамаз: *Klebsiella* spp. устойчива к аминопеницилинам (ампициллин, амоксициллин) и карбоксипеницил-

Таблица 1

Наиболее распространенные β -лактамазы [2]

Фермент	Характеристика
Плазмидные β -лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины кроме метициллина и оксациллина. Чувствительны к ингибиторам
Плазмидные β -лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. Чувствительны к ингибиторам
Плазмидные β -лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–IV поколений. Чувствительны к ингибиторам
Хромосомные β -лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–III поколений. Чувствительны к ингибиторам
Хромосомные β -лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–II поколений. Чувствительны к ингибиторам
Хромосомные β -лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все β -лактамазы, включая карбапенемы. Не чувствительны к ингибиторам
Плазмидные β -лактамазы класса D грамотрицательных бактерий (преимущественно <i>P. aeruginosa</i>)	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–II поколений. Многие способны также гидролизировать цефалоспорины III поколения. Большинство не чувствительны к ингибиторам

линам (карбенициллин и тикарциллин). Однако по мере внедрения бета-лактамов АБ, активных в отношении грамотрицательной флоры, клиническое значение приобрели микроорганизмы, имеющие приобретенную устойчивость за счет синтеза индуцибельных бета-лактамаз (*P. vulgaris*, *C. diversus*) и индуцибельных бета-лактамаз AmpC (*Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*), что обеспечило им устойчивость к аминопенициллинам и цефалоспорином I поколения. Наиболее клинически важным следствием применения бета-лактамов, активных в отношении грамотрицательной флоры, явилось распространение плазмидных бета-лактамаз. [13]. Плазмидные бета-лактамазы способны разрушать цефалоспорины III и, в меньшей степени, IV поколения. Карбапенемы обладают наибольшей среди всех бета-лактамов устойчивостью ко всем плазмидным бета-лактамазам. Однако в настоящее время отмечается выработка новых бета-лактамаз, преимущественно класса С, способных инактивировать карбапенемы [14].

На сегодня известно около 500 бета-лактамаз, отличающихся активностью по отношению к различным бета-лактамам, стойкостью к действию ингибиторов, а также локализацией генов, которые их кодируют (табл. 1).

Одного из эффективных способов борьбы с резистентностью микроорганизмов является комбинация бета-лактамов АБ с ингибитором бета-лактамаз. В клинической практике сегодня имеется группа защищенных бета-лактамов. Включение ингибитора бета-лактамаз в формулу АБ значительно расширяет спектр его микробиологической активности и во многих случаях позволяет преодолеть приобретенную микроорганизмом резистентность. Среди ингибиторов бета-лактамаз наибольшее применение получили клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам [1].

Первым анти- β -лактамазным агентом была клавулановая кислота, полученная в начале 70-х годов XX века из культуры грибка *Streptomyces clavuligerus* [15]. Приблизительно в это же время, в 1972 г., появился новый АБ из группы пенициллинов — амоксициллин. Спектр его противомикробной активности и возможность орального приема определили выбор для создания комбинированного препарата — ингибитора бета-лактамаз и бета-лактамов АБ. Данная комбинация значительно расширяет спектр действия нового препарата на патогенные микроорганизмы [8].

Ингибиторы бета-лактамаз представляют собой бета-лактамные структуры, которые необратимо связываются

с ферментами, сами при этом разрушаясь, вследствие чего они получили название суицидных ингибиторов. В настоящее время клиническое значение имеют три таких ингибитора: клавулановая кислота (клавуланат) и два производных пенициллановой кислоты — сульбактам и тазобактам.

Все ингибиторы бета-лактамаз инактивируют большинство бета-лактамаз класса А, особенно хромосомные ферменты *Bacteroides* spp., *C. diversus*, *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*, стафилококковые пенициллиназы, а также бета-лактамазы TEM и SHV — классические и расширенного спектра [13].

Клавуланат высокоактивен в отношении бета-лактамаз класса А, особенно хромосомных бета-лактамаз *Bacteroides* spp., *C. diversus*, *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *Moraxella catarrhalis*, стафилококковых пенициллиназ, а также бета-лактамаз, которые часто вырабатываются представителями семейства *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*. Хотя наблюдается рост устойчивости, обусловленной продукцией бета-лактамаз, большинство клинически значимых бета-лактамаз сохраняет свою чувствительность к клавуланату [12].

Клавуланат проявляет собственную антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также анаэробов, причем механизм этой активности не связан с ингибированием бета-лактамаз [10].

Важным с клинической точки зрения является антипневмококковая активность амоксициллин/клавуланата (АМО/К). Исследования *in vitro* показали, что клавуланат может повышать антипневмококковую активность бета-лактамов АБ благодаря дополнительному связыванию с пенициллинсвязывающими белками. Например, добавление клавуланата снижает минимальную подавляющую концентрацию пенициллина на 30%, а пенициллинустойчивые штаммы пневмококка в его присутствии изменяют форму и объем микробных клеток. Таким образом, дополнительное связывание с пенициллинсвязывающими белками придает АМО/К более выраженную по сравнению с амоксициллином антипневмококковую активность [10].

Свойством клавуланата является независимость его эффективности от pH среды. Кроме того, АМО/К сочетает свойства ингибитора бета-лактамаз, хорошую биодоступность и широкий спектр антимикробной активности амоксициллина, что делает его на сегодняшний день единственным представителем ингибиторозащищенных пенициллинов, приемлемых для пероральной

Таблица 2

Спектр противомикробного действия пенициллинов

Микроорганизм	Пенициллин	Амоксициллин + клавулановая кислота
Стрептококки групп А, В, С, G	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+
Зеленящие стрептококки	+	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	+
<i>Enterococcus faecium</i>	±	+
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	0	+
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	+
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	+
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	+
<i>Neisseria meningitidis</i>	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	+
<i>Escherichia coli</i>	0	+
<i>Klebsiella</i> spp.	0	+
<i>Salmonella</i> spp.	0	+
<i>Shigella</i> spp.	0	+
<i>Proteus mirabilis</i>	0	+
<i>Proteus vulgaris</i>	0	+
<i>Providencia</i> spp.	0	+
<i>Morganella</i> spp.	0	±
<i>Aeromonas</i> spp.	0	+
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0	±
<i>Pasteurella multocida</i>	+	+
<i>Haemophilus ducreyi</i>	+	+
<i>Actinomyces</i>	+	+
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	+
<i>Clostridium</i> spp. (кроме <i>C. difficile</i>)	+	+
<i>Prevotella melaninogenica</i>	+	+
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	+	+

терапии. Наличие формы для парентерального введения делает его оптимальным препаратом среди всех ингибиторзащищенных пенициллинов для ступенчатой терапии [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия : Руководство для врачей / С. Н. Козлов. — Москва : МИА, 2009. — 448 с.
2. Механизмы резистентности к антибактериальным препаратам [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.antibiotic.ru/index.php?doc=97>. — Название с экрана.
3. Проблемы антибиотикорезистентности : бюллетень ВОЗ. — 2011. — №1.
4. <http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/stu/bacter/ecologia/rezistmo.htm>
5. <http://vet-dom.ru/antibiotikoresistentnost.html>
6. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/antibiotic-resistance/en>
7. Brook I. Bacteriology and beta-lactamase activity in ear aspirates of acute otitis media that failed amoxicillin therapy / I. Brook, S. Yocum // Paed. Inf. Dis. J. — 1995. — Vol. 14. — P. 805—807.
8. Cars O. Efficacy of beta-lactam antibiotics: integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics / O. Cars // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. — 1997. — Vol. 27. — P. 29—34.
9. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years /

В таблице 2 представлен сравнительный спектр противомикробной активности пенициллина и комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой [19].

Область клинического использования АМО/К во многом совпадает с таковой у амоксициллина. Последний чаще применяется при нетяжелых, неосложненных инфекциях, в то время как АМО/К используется, в основном, при среднетяжелых, тяжелых и осложненных формах, а также при наличии данных или подозрении на наличие у больного возбудителей заболевания, вырабатывающих бета-лактамазы.

Комбинация АМО/К сохраняет свою высокую эффективность (94–98%) в лечении воспаления среднего уха как у детей, так и у взрослых [7]. Использование АМО/К является эффективным при перитонитах и интраабдоминальных инфекциях, связанных с аппендицитом, дивертикулитом, холециститом и холангитом. Лечение инфекций, обычно вызываемых *E. coli* и *Bacteroides fragilis*, требует использования АБ, активных как против аэробных, так и анаэробных микроорганизмов, включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу. Особое значение придается комбинации АМО/К для профилактики интраабдоминальных инфекций [20].

Также амоксициллин с клавулановой кислотой может применяться для профилактики инфекционных осложнений при хирургических вмешательствах на желудочнокишечном тракте, тазовых органах, голове и шее, сердце, почках, при замене суставов и хирургии желчных протоков.

Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой и сегодня входит в современные рекомендации по лечению заболеваний дыхательных путей у детей: пневмонии [18], синусита [9], отита [17].

Появление на рынке Украины отечественного амоксициллина/клавуланата (Амоксил-К) корпорации «Артериум» делает лечение более рациональным с точки зрения цена-качество.

10. Finlay J. A review of the antimicrobial activity of clavulanate / J. Finlay, L. Miller, J. A. Poupard // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2003. — Vol. 52. — P. 18—23.
11. Lacey R. W. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* and streptococci / R. W. Lacey // British Medical Bulletin. — 1984. — Vol. 40. — P. 77—83.
12. Livermore D. M. Do β -lactamases trap cephalosporins? / D. M. Livermore // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 1985. — Vol. 5. — P. 511—514.
13. Livermore D. M. β -Lactamase-mediated resistance and opportunity for its control / D. M. Livermore // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 1998. — Vol. 41 (Suppl. D). — P. 25—34.
14. Molecular characterization of an enterobacterial metallo- β -lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance / Osano E., Arakawa Y., Wacharotayankun R. [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 1994. — Vol. 38. — P. 71—78.
15. Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity / Brown A. G., Butterworth D., Cole M. [et al.] // J. Antibiot. — 1976. — Vol. 29. — P. 668—669.

-
16. Spellberg B. Mistaken or Malignant? / B. Spellberg, W. H. Stewart // *Clinical Infectious Diseases*. — 2008. — Vol. 47. — P. 294–294.
17. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media / Lieberthal A. S., Carroll A. E., Chonmaitree T. [et al.] // *Pediatrics*. — 2013. — Vol. 131 (3). — P. 1–38.
18. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America // *Clinical Infectious Diseases Advance Access published August 30, 2011*.
19. The Sanford guide to antimicrobial therapy / Gilbert D. N., Moellering R. C., Sande M. A. editors. — 29th ed. — Hyde Park (VT) : Antimicrobial Therapy, Inc., 1999.
20. Todd P. A. Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use / P. A. Todd, P. Benfield // *Drugs*. — 1990. — Vol. 39. — P. 264–307.
-

Амоксицилін/клавуланат у клінічній практиці лікаря-педіатра

С.О. Крамарьов

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

Резистентність до протимікробних препаратів — серйозна проблема сучасної медицини. Одним з ефективних засобів боротьби з резистентністю мікроорганізмів є комбінація бета-лактамних антибіотиків з інгібітором бета-лактамаз. Першим анти- β -лактамазним агентом стала клавуланова кислота, отримана на початку 70-х років XX століття з культури грибка *Streptomyces clavuligerus*. У 1972 р. з'явився новий антибактеріальний препарат з групи пеніцилінів — амоксицилін. Спектр його протимікробної активності та можливість орального прийому визначили вибір для створення комбінованого препарату — амоксицилін/клавуланату, що значно розширило сферу застосування препарату.

Ключові слова: антибактеріальні препарати, резистентність мікроорганізмів, амоксицилін/клавуланат.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):41-44

Amoxicillin / clavulanate in the clinical practice of pediatrician

S.A. Kramarev

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

Resistance to the antimicrobial preparations is a serious problem of the present medicine. As one of the effective methods of combating with microbial resistance is the combination of beta-lactam antibiotics with a beta-lactamase inhibitor. The first anti-lactamase-agent was clavulanic acid obtained in the early 70-ies of XX century from the culture of the fungus *Streptomyces clavuligerus*. In 1972 year was found new antibacterial preparation amoxicillin from the penicillins group. The spectrum of its antimicrobial activity and the possibility of oral administration determined the choice for creation of a combined preparation -amoxicillin / clavulanate, which greatly expanded the scope of the preparation.

Key words: antibacterial preparations, microbial resistance, amoxicillin / clavulanate.

Сведения об авторах:

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

Статья поступила в редакцию 7.12.2015 г.

УДК 612.017.1-053.2:577.115.3

**Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко,
Н.В. Жихарева, И.В. Самохин, А.В. Кряжев**

Полиненасыщенные жирные кислоты: влияние на иммунитет и возможности клинического применения

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):45-49; doi10.15574/SP.2015.72.45

В обзоре литературы приведены данные современных исследований об иммуотропных характеристиках полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) и перспективах их клинического применения. Практическое использование ω -3 ПНЖК позволяет решать важные тактические и стратегические задачи терапии и профилактики воспалительных заболеваний различного генеза (инфекционного, аллергического, аутоиммунного) у детей, что связано с универсальным регулирующим механизмом иммуотропного влияния — защитным и противовоспалительным, в зависимости от исходного состояния иммунной активности. Данные эффекты открывают реальные перспективы безопасного иммуномодулирующего воздействия в педиатрии через метаболические механизмы регуляции синтеза и функционирования иммунных клеток.

Ключевые слова: дети, полиненасыщенные жирные кислоты, иммунитет, профилактика.

Клеточные мембраны всех про- и эукариотов обладают множеством сложных функций, необходимых для полноценной жизнедеятельности клеток. Модуляция физических свойств биологических мембран осуществляется с помощью изменения состава липидного бислоя, в котором ведущую роль играют полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), определяющие большинство физиологических процессов, в том числе в клетках иммунной системы.

Исходя из биохимических позиций, жирные кислоты являются основными компонентами всех видов липидов, различаясь по длине углеродной цепи (короткоцепочечные, среднецепочечные, длинноцепочечные) и наличию двойных связей (насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные). В зависимости от расположения первой двойной связи у 3, 6, 7 или 9-го атома углерода относительно метильного конца молекулы ПНЖК делятся на семейства ω -3, ω -6, ω -7 и ω -9 соответственно. К семейству ω -6 относят производные линолевой кислоты (арахидоновая кислота), к семейству ω -3 — α -линоленовой кислоты (докозгексаеновая (ДГК) и эйкозопентаеновая (ЭПК) кислоты).

Линолевая и α -линоленовая кислоты являются незаменимыми для организма человека и поэтому обязательно должны поступать с пищей. Естественными пищевыми источниками ПНЖК семейства ω -6 являются преимущественно различные растительные масла, тогда как ω -3 ПНЖК в больших количествах сконцентрированы в рыбе, морепродуктах, яичном желтке.

В клинической иммунологии интерес к ω -3 ПНЖК возник в связи с их способностью выступать в качестве предшественников различных классов физиологически активных эйкозаноидов (простаглиндов I₂ и I₂, тромбоксанов TXA₂, простагландинов PGI₃), которые лежат в основе иммуоактивных и противовоспалительных свойств данных субстанций. Существуют доказательства того, что практическое применение ω -3 ПНЖК потенциально способно предотвращать развитие острых инфекционных заболеваний и аллергических состояний [1].

Биологическая роль нутритивного поступления длинноцепочечных ПНЖК прежде всего заключается в четкой направленности на развитие нервной системы ребенка, благодаря своему накоплению в сером веществе мозга в первые два года жизни и выступая в качестве важных компонентов клеточных мембран и предшественников множества биологических медиаторов, участвующих

в регуляции системы иммунитета и воспаления [3]. Эти свойства длинноцепочечных ПНЖК обуславливают необходимость постоянного обеспечения достаточного экзогенного поступления ω -3 кислот в детский организм, одновременно способствуя снижению заболеваемости аллергической патологией и инфекционными воспалительными заболеваниями [2, 25].

Принимая во внимание выявленные в исследованиях иммунорегулирующие характеристики ω -3 ПНЖК, потенциальная возможность их использования с целью влияния на общую заболеваемость воспалительной патологией, не опасаясь излишней активации или супрессии иммунных процессов, побудила ученых всего мира к проведению экспериментальных и клинических работ в данном направлении, крайне важному для поддержания высокого защитного потенциала у детей, иммунные реакции которых еще недостаточно зрелые.

Влияние ω -ПНЖК на врожденный иммунитет

При исследовании влияния ω -3 ПНЖК на функционирование врожденного иммунитета было установлено, что данные вещества способны усиливать антиоксидантные процессы в аспекте антиперекисной защиты, таким образом, сдерживая чрезмерную активность нейтрофилов в отношении «кислородного взрыва» и повреждения тканей в очаге воспаления.

В то же время добавление ω -3 ПНЖК к нестимулированному неактивному макрофагам приводит к увеличению синтеза свободных радикалов, повышая их бактерицидную способность. И наоборот, насыщение ω -3 ПНЖК активных макрофагов, стимулированных *P. aeruginosa*, уменьшает патоген-опосредованный синтез промежуточных продуктов реактивных форм азота и кислорода. Кроме того, ω -3 ПНЖК препятствуют экспрессии гена миелопероксидазы у нейтрофилов и приводят к снижению активности данного фермента, ослабляя чрезмерную интенсивность так называемого «респираторного взрыва», предохраняя ткани шокового органа от повреждения, демонстрируют регулирующие способности в отношении функционирования химических механизмов неспецифической защиты [50].

Данный эффект подтверждается тем, что у пациентов с ослабленным иммунитетом, страдающих от хронических инфекций, применение ω -3 ПНЖК комплексно улучшает и фагоцитарную, и бактерицидную активность макрофагов.

В рандомизированном контролируемом исследовании J.K. Kiecolt-Glaser и соавт. (2013) было установлено, что добавление ω -3 ПНЖК снижает концентрацию провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, окислительный стресс и старение иммунных клеток [35]. Следует учитывать, что при окислении ω -3 ПНЖК образуются потенциально вредные 4-гидрокси-2-алкены, которые после абсорбции в ЖКТ способны локально индуцировать окислительный стресс и воспаление в верхней части кишечника.

В работе Н. Teague и соавт. (2013) было доказано, что ω -3 ПНЖК подавляют функцию дендритных клеток *in vitro*, однако *in vivo* введение ω -3 ПНЖК уменьшает поверхностную экспрессию CD80, CD11c, CD69 фагоцитоз и секрецию ФНО- α , не влияя на дендритные клетки [7].

Таким образом, длинноцепочечные ω -3 ПНЖК (ЭПК, ДГК) являются важными регуляторами воспалительных иммунных реакций, реализуя свои эффекты через три общих механизма [8]:

- первый заключается в модуляции активации ядерных рецепторов, в частности снижении образования ядерного фактора-kB (NF-kB), нарушение регуляции которого вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, а также развитие вирусных инфекций и онкологических заболеваний;
- второй механизм обеспечивает подавление синтеза арахидоновой кислоты, циклооксигеназо-производных эйкозаноидов, преимущественно простагландин-E2-зависимых, что способно существенно ограничивать воспалительный процесс;
- реализация третьего противовоспалительного механизма связана с изменением организации липидов плазмалеммы, в частности сигнальных молекул Т-лимфоцитов и функционирования Toll-like рецепторов. Вероятно, что липидные частицы плазмалеммы являются мишенями для реализации эффектов ω -3 ПНЖК, которые обеспечивают контроль воспалительных и иммунных реакций в процессе терапии аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний.

Аналогичные изменения в составе липидов мембран и трансмембранных сигнальных функций в макрофагах и Т-лимфоцитах при использовании ω -3 ПНЖК определяют функциональную связь между врожденным и адаптивным иммунным ответом, регулируя которую можно добиваться положительных эффектов (например, противовоспалительного) или негативных (например, ослабление противомикробного иммунитета). Такое воздействие на различные звенья врожденного иммунитета обуславливает прямые и косвенные эффекты ω -3 ПНЖК на функционирование адаптивного иммунного ответа.

Влияние ω -ПНЖК на клеточное звено адаптивного иммунитета

Изучая клинические аспекты применения ДГК беременными женщинами, Е. Granot и соавт. (2011) установили, что у детей, рожденных от данных матерей, отмечалось снижение количества CD4 и CD8, что связывалось с влиянием ω -3 ПНЖК на клеточное звено адаптивного иммунитета [12].

Подтверждением этих эффектов стали результаты экспериментальных работ, в которых были доказаны механизмы влияния ω -3 ПНЖК на клеточное звено адаптивного иммунитета в виде снижения количества CD4+IL-17A и CD4+ROR γ t клеток, при этом увеличение содержания в диете ω -3 ПНЖК уменьшало поверхностную экспрессию IL-6R и IL-23R на поляризованных Th17-клетках. В совокупности эти данные продемонстрировали, что ω -3

ПНЖК оказывали непосредственное влияние на развитие Th17-клеток. При этом формировался новый, ω -3 ПНЖК-зависимый, противовоспалительный механизм действия путем ингибирования начальных этапов созревания провоспалительного семейства Th17-клеток, биологической функцией которых является защита от внеклеточных патогенов (которые не могли эффективно элиминироваться Т-хелперами 1-го и 2-го типов), участие в аутоиммунных процессах (в том числе в аллергических реакциях) и регуляция противоопухолевого иммунного ответа [32].

Изменения клеточных мембран, инициируемые ω -3 ПНЖК, влияли на активность Т-клеток CD4+ путем динамического регулирования сигналов, получаемых от дендритных клеток. В условиях накопления ω -3 ПНЖК активация CD4+ дендритными клетками снижалась или подавлялась, что обеспечивало регулирование функции CD4+ при помощи ω -3 ПНЖК [9].

С иммунофизиологических позиций активация CD4+ Т-клеток является основополагающим моментом для эффективного запуска и прогрессирования приобретенных иммунных реакций. Клетки с высоким содержанием ω -3 ПНЖК демонстрируют снижение способности реагировать на стимуляцию CD28, тем самым влияя на формирование и активность приобретенного иммунитета [5].

Подобная тенденция наблюдается и при подавлении неадекватной активации лимфоцитов, следовательно про- и противовоспалительные эффекты ω -3 ПНЖК четко демонстрируют их иммуносупрессивный потенциал в отношении Т-клеток [28].

Таким образом, ω -3 ПНЖК являются подлинными иммуносупрессорами и, по-видимому, способны оказывать благоприятное воздействие на течение некоторых иммуноопосредованных заболеваний за счет индукции апоптоза Th1 клеток [40]. Однако, в зависимости от различных условий, ω -3 ПНЖК регулируют активацию, дифференциацию и пролиферацию Т-клеток, продукцию цитокинов, что создает возможности для проектирования и разработки терапевтических стратегий, направленных на регулирование функции Т-клеток при воспалительных заболеваниях различного генеза [38].

Влияние ω -ПНЖК на гуморальное звено адаптивного иммунитета

В работе Н. Teague и соавт. (2013) было показано, что в условиях дополнительного введения ω -3 ПНЖК увеличивается пространство фолликулярной, премаргинальной и маргинальных В-клеточных зон селезенки с увеличением циркулирующих сывороточных IgM за счет стимуляции В-клеточных иммунных реакций [30]. По мнению В.Д. Rockett и соавт. (2010), диета с повышенным содержанием ω -3 ПНЖК, как минимум, не подавляет активацию В-клеток (как, например, Т-клеток), повышая экспрессию CD69, IL-6 и секрецию IFN- γ [31], усиливая LPS-индуцированный синтез В-клеток, IgA, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, и ФНО- α [11].

При применении ω -3 ПНЖК уменьшается накопление воспалительных клеток в дыхательных путях, синтез в сыворотке крови специфического IgE и цитокинов Th2-профиля [17], увеличивается содержание IgM без влияния на IgG, что потенциально способно приводить к улучшению защиты от вторичной инфекции [10], повышается содержание секреторного IgA в фекалиях [13]. В исследовании W. Yao и соавт. (2012) было показано, что ω -3 ПНЖК усиливают синтез IgA, IgM, IgG [16].

Влияние ω -ПНЖК на регуляцию синтеза и активности цитокинов

Данные современных исследований свидетельствуют, что ω -3 ПНЖК оказывают существенное влияние на

цитокиновую регуляцию воспаления, подавляя воспалительный процесс и уменьшая негативные эффекты острой активной фазы.

Так, ДГК подавляет некротические и дегенеративные процессы, обусловленные действием ФНО- α , при этом сывороточные концентрации этих веществ обратно пропорциональны [19]. Добавление ДГК в диету приводило к снижению содержания ФНО- α и С-реактивного белка в сыворотке крови [14].

Достаточное содержание ДГК в повседневном питании способно уменьшать клиническую симптоматику острого и хронического вирусного воспалительного процесса, обусловленного эндогенными или экзогенными интерферонами — депрессию, повышенную утомляемость, раздражительность, слабость, вялость [34]. Увеличение потребления ЭПК приводит к снижению повышенного уровня ИФН- γ , способствуя затуханию воспалительного процесса [21].

Доказано ингибирующее действие ω -3 ПНЖК на синтез провоспалительных цитокинов, в частности ФНО [18], ИФН- γ [33], обратно пропорционально связанное с уровнем ИЛ-12 [20].

Добавление ω -3 ПНЖК во время беременности способно модулировать баланс цитокинов Th1/Th2 у новорожденных детей [29]. А у детей раннего возраста применение ДГК и ЭПК уменьшало проаллергенную активность Th2, включая более низкое сывороточное содержание ИЛ-13 и ИЛ-5, что способствовало подавлению аллерген-специфических реакций и повышению противоаллергических поликлональных Th1-ответов [24].

В своем исследовании J.J. Pestka и соавт. (2014) показали, что диетическое потребление ω -3 ПНЖК было связано со снижением экспрессии CD80, ИЛ-10, ИЛ-18, ИЛ-6, ФНО- α и генов, которые в настоящее время рассматриваются в качестве биомаркеров при аутоиммунных заболеваниях и/или биотерапевтических мишеней для их лечения [6].

При клиническом определении влияния ω -3 ПНЖК на иммунную функцию здоровых доношенных новорожденных в возрасте двух недель было установлено, что у детей, получавших молочные смеси для кормления с дополнительным содержанием ЭПК и ДГК в составе, через две и шесть недель имело место увеличение числа CD44 и CD28, снижение содержания ФНО после антигенной стимуляции [15].

Влияние ω -ПНЖК на инфекционную заболеваемость детей

Учитывая иммуногенную направленность эффектов ω -3 ПНЖК на механизмы врожденного и адаптивного иммунитета, в настоящее время сложилось представление, что данные вещества обладают иммуносупрессивным действием и могут выступать в качестве кандидатов для терапии воспалительных процессов. В то же время обусловленная ω -3 ПНЖК иммуносупрессия теоретически способна увеличить восприимчивость к бактериальным и вирусным инфекциям [44]. По мнению M. Rae et al. (2012), повышенное потребление ω -3 ПНЖК способствует облегчению контроля воспалительных и аутоиммунных заболеваний, но обладает иммунодепрессивным эффектом на функции Т-клеток [37]. Вероятность развития таких событий определила проведение целого массива клинических исследований влияния использования ω -3 ПНЖК на частоту инфекционной заболеваемости, которые проводятся во многих странах мира.

У 1342 детей в возрасте 5–9 месяцев с повторными острыми бронхитами и бронхолитами дополнительно к питанию был назначен 0,32% раствор ДГК, что привело к снижению заболеваемости в сравнении с детьми, не получавшими ДГК [26]. У детей в возрасте трех лет,

которые получали ДГК, отмечалось снижение частоты инфекций верхних дыхательных путей [46]. У детей первого года жизни добавление ДГК приводило к снижению частоты общей заболеваемости респираторной патологией и эпизодов диареи [29].

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании у детей 18–36 месяцев в результате применения 43–130 мг ДГК в течение двух месяцев был выявлен более низкий уровень респираторных заболеваний, включая фарингит, бронхит и пневмонию [48].

Другое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, проведенное у детей 9–12 лет, показало, что добавление в диету рыбьего жира (200 мг ЭПК и 1 г ДГК ежедневно, 5 дней в неделю на протяжении 6 месяцев) приводит к снижению числа заболеваний верхних дыхательных путей и эпизодов гриппа с укорочением их продолжительности [23]. Использование ω -3 ПНЖК снижало заболеваемость инфекционной бронхолегочной патологией [43], в том числе хронической [24]. При эндотоксемии применение ЭПК и ДГК в дозе 3600 мг/день способствовало уменьшению температуры тела и снижению плазменной концентрации маркеров воспаления [36].

В случае дополнительного ежедневного введения беременным женщинам 400 мг ДГК у родившихся детей в возрасте от 1, 3 и 6 месяцев было установлено снижение длительности симптомов простуды, продолжительности лихорадки, назальной секреции, затруднения дыхания, кашля и хрипов, отделения мокроты, с уменьшением продолжительности кожных высыпаний различного генеза. Авторы исследования заключили, что диетические добавки ДГК во время беременности способствуют снижению возникновения простудных заболеваний у детей в возрасте одного месяца и уменьшают продолжительность клинической симптоматики простудных заболеваний в возрасте 1, 3 и 6 месяцев [39].

Повышенное диетическое потребление ω -3 ПНЖК во время беременности продемонстрировало потенциальную защитную роль данных веществ в развитии респираторных заболеваний у новорожденных детей [42], снижая заболеваемость респираторной патологией [48].

В то же время у 657 недоношенных новорожденных, со сроком гестации менее 33 недель, применение ДГК статистически значимо не влияло на частоту последующих госпитализаций в связи с респираторной патологией [41].

В исследовании T. Carlo, B.D. Levy (2010) была обнаружена прямая корреляция между увеличением потребления ω -3 ПНЖК и снижением риска развития пневмонии [4]. Более того, использование противовоспалительных свойств ω -3 ПНЖК при тяжелых пневмониях способно уменьшать повреждение тканей шокового органа [49].

Таким образом, ω -3 ПНЖК ферментативно участвуют в обеспечении функционирования различных биологически активных медиаторов. Эти посредники противовоспалительной направленности, которые включают в себя резольвины, протектины и марезины, особенно важны в разрешении острого воспаления, а также, вероятно, играют важную роль в повышении защиты организма хозяина. Выявление этих новых семей липидных медиаторов дало представление о защитных свойствах ω -3 ПНЖК и может привести к развитию совершенно нового класса терапевтических средств, направленных на регуляцию воспаления и иммунную защиту [45].

Практическое использование ω -3 ПНЖК позволяет решать важные тактические и стратегические задачи терапии и профилактики воспалительных заболеваний различного генеза (инфекционного, аллергического, аутоим-

мунного) у детей, что связано с универсальным регулирующим механизмом иммуотропного влияния – защитным и противовоспалительным, в зависимости от исходного состояния иммунной активности. Данные эффекты

открывают реальные перспективы безопасного иммуномодулирующего воздействия в педиатрии через метаболические механизмы регуляции синтеза и функционирования иммунных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alpha-linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans / J. T. Brenna, N. Salem Jr, A. J. Sinclair, S. C. Cunnane // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat Acids.* — 2009. — Vol. 80. — P. 85–91.
2. Atopy risk in infants and children in relation to early exposure to fish, oily fish, or long-chain omega-3 fatty acids: a systematic review / L. S. Kremmyda, M. Vlachava, P.S. Noakes [et al.] // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2011. — Vol. 41. — P. 36–66.
3. Calder P. C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology? / P. C. Calder // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 75 (3). — P. 645–662.
4. Carlo T. Molecular Circuits of Resolution in Airway Inflammation / T. Carlo, B. D. Levy // *ScientificWorldJournal.* — 2010. — Vol. 10. — P. 1386–1399.
5. CD4+ T-cell activation is differentially modulated by bacteria-primed dendritic cells, but is generally down-regulated by n-3 polyunsaturated fatty acids / S. Brix, P. Lund, T. M. R. Kjaer [et al.] // *Immunology.* — 2010. — Vol. 129 (3). — P. 338–350.
6. Comparative effects of n-3, n-6 and n-9 unsaturated fatty acid-rich diet consumption on lupus nephritis, autoantibody production and CD4+ T cell-related gene responses in the autoimmune NZBWF1 mouse / J. J. Pestka, L. L. Vines, M. A. Bates [et al.] // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9 (6). — P. e100255.
7. Dendritic cell activation, phagocytosis and CD69 expression on cognate T cells are suppressed by n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids / H. Teague, B. D. Rockett, M. Harris [et al.] // *Immunology.* — 2013. — Vol. 139 (3). — P. 386–394.
8. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: Emerging mediators of inflammation / R. S. Chapkin, W. Kim, J. R. Lupton, D. N. McMurray // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* — 2009. — Vol. 81 (2–3). — P. 187–191.
9. Dietary fish oil and DHA down-regulate antigen-activated CD4+ T-cells while promoting the formation of liquid-ordered mesodomains / W. Kim, R. Barhoumi, D. N. McMurray, R. S. Chapkin // *Br. J. Nutr.* — 2014. — Vol. 111 (2). — P. 254–260.
10. Dietary omega-3 fatty acids enhance the B1 but not the B2 cell immune response in mice with antigen-induced peritonitis / V. Tomasdottir, S. Thorleifsdottir, A. Vikingsson [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* — 2014. — Vol. 25 (2). — P. 111–117.
11. DHA-enriched fish oil targets B cell lipid microdomains and enhances ex vivo and in vivo B cell function / E. A. Gurzell, H. Teague, M. Harris [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 2013. — Vol. 93 (4). — P. 463–470.
12. DHA supplementation during pregnancy and lactation affects infants' cellular but not humoral immune response / E. Granot, E. Jakobovich, R. Rabinowitz [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2011. — Vol. 49. — P. 392–395.
13. Docosahexaenoic acid-enriched fish oil consumption modulates immunoglobulin responses to and clearance of enteric reovirus infection in mice / E. Belil, M. Li, C. Cuff, J. J. Pestka // *J. Nutr.* — 2008. — Vol. 138 (4). — P. 813–819.
14. Effects of dietary ratio of n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids on immunoglobulins, cytokines, fatty acid composition, and performance of lactating sows and suckling piglets / W. Yao, J. Li, J. Jun Wang [et al.] // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* — 2012. — Vol. 3 (1). — P. 43.
15. Effects of leflunomide on inflammation and fibrosis in bleomycin induced pulmonary fibrosis in wistar albino rats / S. Kayhan, A. Guzel, L. Duran [et al.] // *J. Thorac. Dis.* — 2013. — Vol. 5 (5). — P. 641–649.
16. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor α : a meta-analysis / K. Li, T. Huang, J. Zheng [et al.] // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9 (2). — P. e88103.
17. Effects of omega-3 and omega-6 fatty acids on human placental cytokine production / S. M. Melody, R. Vincent, T. A. Mori [et al.] // *Placenta.* — 2015. — Vol. 36 (1). — P. 34–40.
18. Effect of providing a formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids on immunity in full-term neonates / C. J. Field, J. E. Van Aerde, L. E. Robinson, M. T. Clandinin // *Br. J. Nutr.* — 2008. — Vol. 99 (1). — P. 91–99.
19. Effects of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and erythrocyte membrane fatty acid content on circulating inflammatory markers in a randomized controlled trial of healthy adults / M. R. Flock, A. C. Skulas-Ray, W. S. Harris [et al.] // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* — 2014. — Vol. 91 (4). — P. 161–168.
20. Fatty acids intake and immune parameters in the elderly / S. Gonzalez, P. Lopez, A. Margolles [et al.] // *Nutr. Hosp.* — 2013. — Vol. 28 (2). — P. 474–478.
21. Fatty acids modulate cytokine and chemokine secretion of stimulated human whole blood cultures in diabetes / M. C. Simon, S. Bilan, B. Nowotny [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2013. — Vol. 172 (3). — P. 383–393.
22. Feasibility of omega-3 fatty acid supplementation as an adjunct therapy for people with chronic obstructive pulmonary disease: study protocol for a randomized controlled trial / A. S. Fulton, A. M. Hill, M. T. Williams [et al.] // *Trials.* — 2012. — Vol. 14. — P. 10–17.
23. Fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids selectively affect plasma cytokines and decrease illness in Thai schoolchildren: a randomized double-blind, placebo-controlled intervention trial / A. Thienprasert, S. Samuhaseneetoo, K. Popplestone [et al.] // *J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 154. — P. 391–395.
24. Fish oil supplementation in early infancy modulates developing infant immune responses / N. D'Vaz, S. J. Meldrum, J. A. Dunstan [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* — 2012. — Vol. 42 (8). — P. 1206–1216.
25. Galli C. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review / C. Galli, P. C. Calder // *Ann. Nutr. Metab.* — 2009. — Vol. 55. — P. 123–139.
26. Infants fed docosahexaenoic acid- and arachidonic acid-supplemented formula have decreased incidence of bronchiolitis/bronchitis the first year of life / N. Pastor, B. Soler, S. H. Mitmesser [et al.] // *Clin. Pediatr. (Phila).* — 2006. — Vol. 45 (9). — P. 850–855.
27. Infants fed formula with added long chain polyunsaturated fatty acids have reduced incidence of respiratory illnesses and diarrhea during the first year of life / A. Lapillonne, N. Pastor, W. Zhuang, D. M. F. Scalabrin // *BMC Pediatrics.* — 2014. — Vol. 14. — P. 168.
28. Metabolic and immunomodulatory effects of n-3 fatty acids are different in mesenteric and epididymal adipose tissue of diet-induced obese mice / T. Ludwig, S. Worsch, M. Heikenwalder [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 304 (11). — P. 1140–1156.
29. Modulation of DNA methylation states and infant immune system by dietary supplementation with ω -3 PUFA during pregnancy in an intervention study / H.-S. Lee, A. Barraza-Villarreal, H. Hernandez-Vargas [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2013. — Vol. 98 (2). — P. 480–487.
30. n-3 PUFAs enhance the frequency of murine B-cell subsets and restore the impairment of antibody production to a T-independent antigen in obesity / H. Teague, C. J. Phaner, M. Harris [et al.] // *J. Lipid. Res.* — 2013. — Vol. 54 (11). — P. 3130–3138.
31. n-3 PUFA improves fatty acid composition, prevents palmitate-induced apoptosis, and differentially modifies B cell cytokine secretion in vitro and ex vivo / B. D. Rockett, M. Salameh, K. Carraway [et al.] // *J. Lipid. Res.* — 2010. — Vol. 51 (6). — P. 1284–1297.
32. n3 PUFAs reduce mouse CD4+ T-cell ex vivo polarization into Th17 cells / J. M. Monk, T. Y. Hou, H. F. Turk [et al.] // *J. Nutr.* — 2013. — Vol. 143 (9). — P. 1501–1508.
33. n-3 PUFA supplementation benefits microglial responses to myelin pathology / S. Chen, H. Zhang, H. Pu [et al.] // *Sci. Rep.* — 2014. — Vol. 4. — P. 7458.

34. Omega-3 Fatty acids in the prevention of interferon-alpha-induced depression: results from a randomized, controlled trial / K. P. Su, H. C. Lai, H. T. Yang [et al.] // *Biol. Psychiatry*. — 2014. — Vol. 76 (7). — P. 559–566.
35. Omega-3 Fatty Acids, Oxidative Stress, and Leukocyte Telomere Length: A Randomized Controlled Trial / J. K. Kiecolt-Glaser, E. S. Epel, M. A. Belury [et al.] // *Brain Behav. Immun.* — 2013. — Vol. 28. — P. 16–24.
36. Omega-3 PUFA supplementation and the response to evoked endotoxemia in healthy volunteers / J. F. Ferguson, C. K. Mulvey, P. N. Patel [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2014. — Vol. 58 (3). — P. 601–613.
37. Pae M. The role of nutrition in enhancing immunity in aging. / M. Pae, S. N. Meydani, D. Wu // *Aging Dis.* — 2012. — Vol. 3 (1). — P. 91–129.
38. Polyunsaturated Fatty Acid-Derived Lipid Mediators and T Cell Function / A. Nicolaou, C. Mauro, P. Urquhart, F. Marelli-Berg // *Front. Immunol.* — 2014. — Vol. 5. — P. 75.
39. Prenatal Docosahexaenoic Acid Supplementation and Infant Morbidity: Randomized Controlled Trial / B. Imhoff-Kunsch, A. D. Stein, R. Martorell [et al.] // *Pediatrics*. — 2011. — Vol. 128 (3). — P. 505–512.
40. Regulatory Activity of Polyunsaturated Fatty Acids in T-Cell Signaling / W. Kim, N. A. Khan, D. N. McMurray [et al.] // *Prog. Lipid. Res.* — 2010. — Vol. 49 (3). — P. 250–261.
41. Respiratory hospitalisation of infants supplemented with docosahexaenoic acid as preterm neonates / K. Atwell, C. T. Collins, T. R. Sullivan [et al.] // *J. Paediatr. Child Health.* — 2013. — Vol. 49 (1). — P. E17–22.
42. Role of Dietary Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Infant Allergies and Respiratory Diseases / L. P. Shek, M. F.-F. Chong, J. Y. Lim [et al.] // *Clin. Dev. Immunol.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 730–568.
43. Schwartz J. Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease / J. Schwartz // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 71 (1 Suppl). — P. 393–366.
44. Shaikh S. R. Polyunsaturated fatty acids and membrane organization: The balance between immunotherapy and susceptibility to infection / S. R. Shaikh, M. Edidin // *Chem. Phys. Lipids.* — 2008. — Vol. 153 (1). — P. 24–33.
45. Spite M. Deciphering the role of omega-3 polyunsaturated fatty acid-derived lipid mediators in health and disease / M. Spite // *Proc. Nutr. Soc.* — 2013. — Vol. 72 (4). — P. 441–450.
46. The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children / E. E. Birch, J. C. Khoury, C. L. Berseth [et al.] // *J. Pediatr.* — 2010. — Vol. 156 (6). — P. 902–906.
47. The Impact of Dietary Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids on Respiratory Illness in Infants and Children / J. H. J. Hageman, P. Hooyenga, D. A. Diersen-Schade [et al.] // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2012. — Vol. 12 (6). — P. 564–573.
48. Toddler formula supplemented with docosahexaenoic acid (DHA) improves DHA status and respiratory health in a randomized, double-blind, controlled trial of US children less than 3 years of age / L. M. Minns, E. H. Kerling, M. R. Neely [et al.] // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat Acids.* — 2010. — Vol. 82. — P. 287–293.
49. Uddin M. Resolvins: Natural Agonists for Resolution of Pulmonary Inflammation / M. Uddin, B. D. Levy // *Prog. Lipid Res.* — 2011. — Vol. 50 (1). — P. 75–88.
50. Unsaturated fatty acids as modulators of macrophage respiratory burst in the immune response against *Rhodococcus equi* and *Pseudomonas aeruginosa* / S. Adolph, A. Schoeniger, H. Fuhrmann, J. Schumann // *Free Radic. Biol. Med.* — 2012. — Vol. 52 (11–12). — P. 2246–2253.

Поліненасичені жирні кислоти: вплив на імунітет та можливості клінічного застосування

Л.С. Овчаренко, А.О. Вертегел, Т.Г. Андриєнко, Н.В. Жихарева, І.В. Самохін, О.В. Кряжев

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

В огляді літератури наведені дані сучасних досліджень про імунотропні характеристики поліненасичених жирних кислот (ω -3 ПНЖК) і перспективи їх клінічного застосування. Практичне використання ω -3 ПНЖК дає можливість вирішувати важливі тактичні та стратегічні завдання терапії та профілактики запальних захворювань різного генезу (інфекційного, алергічного, аутоімунного) у дітей, що пов'язано з універсальним регулюючим механізмом імунотропного впливу — захисним і протизапальним, залежно від вихідного стану імунної активності. Дані ефекти відкривають реальні перспективи безпечного імунорегуляторного впливу в педіатрії через метаболічні механізми регуляції синтезу і функціонування імунних клітин.

Ключові слова: діти, поліненасичені жирні кислоти, імунітет, профілактика.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):45-49; doi10.15574/SP.2015.72.45

Polyunsaturated fatty acids: effects on immunity and clinical applications

L.S. Ovcharenko, A.A. Vertegel, T.G. Andrienko, N.V. Zhikhareva, I.V. Samohin, A.V. Kryazhev

SI «Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine»

The current research provides data about immunotropic characteristics of polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs) and their prospects for clinical application in a literature review was presented. Practical use of ω -3 PUFA allows to solve important tactical and strategic goals of various genesis (infectious, allergic, autoimmune) inflammatory diseases therapy and prophylaxis in children is associated with a universal regulatory mechanism immunotropic influence — protective and anti-inflammatory, depending on the initial state of the immune activity. These effects open up real prospects for safe immunomodulatory effects in pediatrics through metabolic mechanisms of regulation of the synthesis and function of immune cells.

Key words: children, polyunsaturated fatty acids, immunity, prevention.

Сведения об авторах:

Овчаренко Леонид Сергеевич — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Вертегел Андрей Александрович — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Андриєнко Татьяна Германовна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Жихарева Наталья Владимировна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Самохін Игорь Владимирович — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Кряжев Александр Владимирович — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Статья поступила в редакцию 7.12.2015 г.

УДК: 616-053.31/.36-056.54:612.65

О.О. Бєлова

Постнатальний фізичний розвиток дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):50-53; doi10.15574/SP.2015.72.50

Мета: оцінити параметри постнатального фізичного розвитку (ПНФР) у дітей з дуже малою масою тіла (ДММТ) та надзвичайно малою масою тіла (НММТ); визначити достовірні відмінності у параметрах ПНФР між хлопчиками і дівчатками.

Пацієнти і методи. 126 дітям з ДММТ (n=92) і НММТ (n=34), серед них 46% хлопчиків і 54% дівчаток, проведена оцінка відповідності параметрів фізичного розвитку гестаційному віку при народженні, при вступі і виписці з відділення виходжування.

Результати. У обох групах дітей спостерігалось достовірне ($p<0,05$) прогресивне погіршення усіх параметрів ПНФР від народження до виписки з відділення виходжування. При виписці всі параметри ПНФР менше 10-го перцентилля достовірно частіше ($p=0,005$) виявлялись у дітей з НММТ (70,59% проти 38,04%). Нормальний ПНФР при виписці (38–40 тижнів гестації) був притаманний лише 28,26% дітям з ДММТ і 11,76% дітям з НММТ. Хлопчики при виписці мають достовірно кращі показники ПНФР, ніж дівчатка: нормальна окружність голови – 69% проти 36,8% ($p=0,001$). Затримка ПНФР за трьома параметрами менше 10-го перцентилля спостерігалась у 31% хлопчиків і у 60,3% дівчаток ($p=0,005$).

Висновки. Затримка ПНФР у дітей з ДММТ і НММТ достовірно збільшується від народження до виписки. У групі більшого ризику щодо затримки ПНФР знаходяться діти з НММТ та дівчатка.

Ключові слова: постнатальний фізичний розвиток, затримка постнатального фізичного розвитку, дуже мала маса тіла, надзвичайно мала маса тіла.

Вступ

Високотехнологічна медицина дозволила значно підвищити виживаність дітей з дуже малою масою тіла (ДММТ; до 1500 грамів) і надзвичайно малою масою тіла (НММТ; до 1000 грамів), але проблема затримки постнатального фізичного розвитку (ПНФР) при виписці з неонатологічного стаціонару (коли параметри ПНФР нижче 10-го перцентилля) є актуальною у всьому світі (приблизно 75–90% дітей з ДММТ і НММТ на момент виписки мають затримку ПНФР) і це асоціюється з гіршими наслідками виходжування, у тому числі з несприятливим прогнозом щодо розвитку стійкого неврологічного дефіциту [1–3].

Головною причиною затримки ПНФР вважається недостатнє забезпечення новонароджених з ДММТ і НММТ нутрієнтами, особливо амінокислотами і ліпідами, у перші дні і тижні життя. Раннє призначення оптимального постнатального парентерального й ентерального харчування може допомогти попередити стійкий неврологічний дефіцит, пов'язаний із затримкою ПНФР, некротизуючий ентероколіт, сепсис, бронхолегеневу дисплазію і ретинопатію недоношених, і останні дослідження доводять, що таке лікувальне харчування є обґрунтованим і реальним для впровадження у практичну медицину [2].

Мета: оцінити параметри ПНФР (маса тіла, довжина тіла, окружність голови) у дітей з ДММТ та НММТ при народженні, при вступі і виписці з відділення виходжування; визначити достовірні відмінності у параметрах ПНФР серед дітей з ДММТ і НММТ, між хлопчиками і дівчатками.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 126 дітей, які народились з ДММТ (n=92) і НММТ (n=34) у терміні гестації 23–34 тижні, з них 46% хлопчиків (n=58) і 54% дівчаток (n=68). Середній гестаційний вік при народженні становив $27\pm 0,3$ тижні у дітей з НММТ і $30\pm 0,2$ тижні у дітей з ДММТ.

Усі діти перебували на лікуванні у відділенні виходжування недоношених дітей або у відділенні виходжування новонароджених з перинатальною патологією дитячої лікарні м. Києва. До надходження у відділення виходжування 76,47% дітей з НММТ і 39,13% дітей з ДММТ перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених дитячої лікарні ($p=0,001$). Середній термін перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених становив для дітей з НММТ 48 ± 5 днів, а для дітей з ДММТ – 40 ± 4 дні, при цьому середній термін перебування на штучній вентиляції легень становив 23 ± 4 і 11 ± 2 дні відповідно ($p<0,001$).

Гестаційний вік при надходженні до відділення виходжування в середньому був однаковий і становив $32,9\pm 0,6$ тижня для дітей з НММТ і $32,6\pm 0,3$ тижня для дітей з ДММТ, біологічний вік склав 42 ± 4 і 22 ± 2 дні відповідно. Гестаційний вік при виписці становив у середньому $40\pm 0,5$ тижня для дітей з НММТ і $38,4\pm 0,4$ тижня для дітей з ДММТ, біологічний вік при виписці становив 90 ± 3 і 62 ± 3 дні відповідно.

Параметри фізичного розвитку оцінювались за даними медичної документації (форма №097-1/о Виписки із карти розвитку новонародженого і форма №003/о Медична карта стаціонарного хворого).

Проведена оцінка параметрів фізичного розвитку (маси тіла, довжини тіла, окружності голови) при народженні, при вступі до відділення виходжування і при виписці з неонатологічного стаціонару.

Усі параметри фізичного розвитку оцінювались за допомогою Графіка фізичного розвитку дитини (маса, зріст, окружність голови) відповідно до терміну гестації (наказ МОЗ України № 584 від 29.09.2006). Відповідність кожного параметра ПНФР гестаційному віку (тобто норма, помірна або значна затримка параметрів фізичного розвитку) визначалась наступним чином: 10–90 перцентиль – нормальний розвиток, 3–10 перцентиль – помірна затримка ПНФР, менше 3-го перцентилля – значна затримка ПНФР.

Таблиця 1

Відповідність маси тіла, довжини тіла та окружності голови гестаційному віку у дітей з ДММТ

Перцентиль	При народженні		При надходженні		При виписці		p
	n=92	%	n=92	%	n=92	%	
Маса тіла							
10–90	72	78,26	40	43,48	28	30,43	<0,001
3–10	10	10,87	27	29,35	27	29,35	=0,002
менше 3	10	10,87	25	27,17	37	40,22	<0,001
Довжина тіла							
10–90	62	67,39	48	52,17	36	39,13	<0,001
3–10	12	13,04	23	25,00	18	19,57	>0,05
менше 3	18	19,57	21	22,83	38	41,30	=0,002
Окружність голови							
10–90	75	81,52	56	60,87	56	60,87	=0,002
3–10	11	11,96	23	25,00	21	22,83	>0,05
менше 3	6	6,52	13	14,13	15	16,30	>0,05

Таблиця 2

Відповідність маси тіла, довжини тіла та окружності голови гестаційному віку у дітей з НММТ

Перцентиль	При народженні		При надходженні		При виписці		p
	n=34	%	n=34	%	n=34	%	
Маса тіла							
10–90	24	70,59	8	23,53	9	26,47	=0,001
3–10	5	14,71	12	35,29	3	8,82	>0,05
менше 3	5	14,71	14	41,18	22	64,71	=0,0001
Довжина тіла							
10–90	11	32,35	6	17,65	5	14,71	=0,1
3–10	9	26,47	7	20,59	6	17,65	>0,05
менше 3	14	41,18	21	61,76	23	67,65	=0,03
Окружність голови							
10–90	24	70,59	11	32,35	9	26,47	=0,001
3–10	8	23,53	11	32,35	17	50,00	=0,03
менше 3	2	5,88	12	35,29	8	23,53	=0,04

Результати дослідження та їх обговорення

При народженні групи дітей з ДММТ і НММТ не мали статистично значущих відмінностей у параметрах фізичного розвитку — нормальний фізичний розвиток за параметром маси тіла мали 78,26% дітей з ДММТ і 70,59% з НММТ. Кількість дітей з помірною і значною затримкою фізичного розвитку не відрізнялась між групами і складала по 10,87% у дітей з ДММТ і по 14,71% у дітей з НММТ.

Показники фізичного розвитку за параметром довжини тіла при народженні були достовірно гірші у групі дітей з НММТ. Нормальна довжина була характерна лише для 32,35% дітей з НММТ (p=0,001), а значна затримка спостерігалась у 41,18% (p=0,02), на відміну від дітей з ДММТ (67,39% і 19,57% відповідно).

За параметром окружності голови при народженні достовірних відмінностей між групами дітей з ДММТ та НММТ не виявлено, окружність голови у межах норми була характерна для 81,75% дітей з ДММТ і 70,59% дітей з НММТ.

При надходженні до відділення виходжування нормальну масу тіла (відповідну гестаційному віку) мали 43,48% дітей з ДММТ і лише 23,53% з НММТ (p=0,04), нормальна довжина тіла була у 52,17% дітей з ДММТ і лише у 17,65% дітей з НММТ (p=0,001); значна затримка довжини спостерігалась у 22,83% дітей з ДММТ і 61,76% дітей з НММТ (p<0,001); нормальна окружність голови спостерігалась у 60,87% дітей з ДММТ і 32,35% дітей з НММТ (p=0,001); а значна затримка ПНФР за параметром окружності голови мала місце у 14,13% і 35,29% відповідно (p=0,01).

При виписці з неонатологічного стаціонару групи дітей з ДММТ та НММТ були однаковими за кількістю дітей з нормальною масою тіла (30,43% і 26,47% відповідно), але достовірно відрізнялись підгрупи з помірною (29,35% і 8,82% відповідно; p=0,02) і значною затримкою

(40,22% і 64,71% відповідно; p=0,01) за параметром маси тіла; нормальну довжину мали 39,13% дітей з ДММТ і 14,71% з НММТ (p=0,01), а значна затримка довжини була характерна для 41,30% і 67,65% відповідно (p=0,01), тобто зберігалась статистично значуща відмінність між групами за параметром довжини тіла, яка була виявлена при народженні.

Нормальна окружність голови при виписці була характерна для 60,87% дітей з ДММТ і для 26,47% з НММТ (p=0,001), в той час як помірна затримка ПНФР за параметром окружності голови мала місце у 22,83% і 50,00% випадків відповідно (p=0,004). У дітей зі значною затримкою окружності голови статистичних відмінностей між групами не виявлено — 16,30% у групі дітей з ДММТ і 23,50% у групі з НММТ.

Показники ПНФР дітей з ДММТ за всіма параметрами від народження до виписки наведені у табл. 1, з якої видно статистично достовірне зменшення кількості дітей з нормальним ПНФР від народження до виписки з неонатологічного стаціонару.

Постнатальний фізичний розвиток дітей з НММТ достовірно погіршувався за всіма параметрами від народження до виписки з неонатологічного стаціонару — зменшувалась кількість дітей з нормальним розвитком за кожним параметром і зростала кількість дітей зі значною затримкою ПНФР (табл. 2).

Нормальний гармонійний фізичний розвиток при народженні, тобто всі параметри в межах 10–90 перцентилів, був притаманний 60,87% дітей з ДММТ і лише 32,35% дітей з НММТ (p=0,007). За рештою показників статистично значущих відмінностей на момент народження не виявлено.

При госпіталізації у відділення виходжування дитячої лікарні група дітей з НММТ мала достовірно гірші показ-

ники ПНФР за всіма параметрами порівняно з дітьми з ДММТ ($p < 0,05$), що можна пов'язати з тим, що діти з НММТ достовірно частіше, ніж діти з ДММТ ($p = 0,001$), перед госпіталізацією до відділення виходжування знаходились у відділенні інтенсивної терапії новонароджених дитячої лікарні (76,47% і 39,13% відповідно). Тобто діти з НММТ знаходяться у групі вищого ризику щодо затримки ПНФР.

При надходженні до відділення виходжування кількість дітей з нормальним гармонійним ПНФР зменшувалась до 36,96% у групі з ДММТ і 17,65% у групі з НММТ ($p = 0,04$); а також були виявлені статистично значущі відмінності затримки ПНФР: усі показники менше 10-го перцентиля спостерігались у 31,52% дітей з ДММТ і у 67,65% дітей з НММТ ($p = 0,002$); окружність голови менше 10-го перцентиля була у 39,13% дітей з ДММТ і у 67,65% дітей з НММТ ($p = 0,014$), окружність голови менше 3-го перцентиля спостерігалась у 14,13% і 35,29% випадків відповідно ($p = 0,01$).

При виписці з відділення тенденція до зменшення кількості дітей з нормальним гармонійним розвитком зберігалась, але вже без статистично значущих відмінностей між групами дітей з ДММТ і НММТ. Так, нормальний гармонійний розвиток за всіма параметрами при виписці був у 28,26% дітей з ДММТ та у 11,76% дітей з НММТ.

Статистично значущою між групами дітей з ДММТ і НММТ при виписці з неонатологічного стаціонару була затримка ПНФР за трьома параметрами (менше 10-го перцентиля), яка становила 38,04% у групі дітей з ДММТ і досягала 70,59% у групі дітей з НММТ ($p = 0,005$); а також окружність голови менше 10-го перцентиля, яка була характерною для 39,13% дітей з ДММТ і 73,53% дітей з НММТ ($p = 0,003$).

При виписці з відділення виходжування у дітей з ДММТ достовірно частіше ($p = 0,02$) спостерігалась помірна затримка маси тіла (29,35% проти 8,82%), а у дітей з НММТ достовірно частіше ($p = 0,01$) спостерігалась значна затримка маси тіла (64,71% проти 40,22%). Значна затримка довжини достовірно частіше ($p = 0,01$) виявлялась у групі з НММТ (67,65% проти 41,30%), в той час як нормальна довжина достовірно частіше ($p = 0,01$) зустрічалась у дітей з ДММТ (39,13% проти 14,71%).

Нормальна окружність голови, яка безпосередньо впливає на подальший нервово-психічний розвиток, при виписці була у 60,87% дітей з ДММТ і лише у 26,47% з НММТ ($p = 0,001$), в той час як помірна затримка ФР за параметром окружності голови мала місце у 22,83% і у 50,00% випадків відповідно ($p = 0,004$).

Фізичний розвиток у хлопчиків з ДММТ та НММТ при виписці з неонатологічного стаціонару був достовірно кращий, ніж у дівчаток, за трьома параметрами: окружність голови, що відповідає нормі, була виявлена у 69% хлопчиків і лише у 36,8% дівчаток ($p = 0,001$); окружність голови менше 10-го перцентиля була характерна для 31% і 63,2% відповідно ($p = 0,002$); затримка постнатального фізичного розвитку за трьома параметрами (маса тіла, довжина та окружність голови менше 10-го перцентиля) спостерігалась у 31% і 60,3% відповідно ($p = 0,005$).

При аналізі достовірних відмінностей за статтю було виявлено, що при виписці з неонатологічного стаціонару хлопчики з ДММТ і НММТ мають кращий ПНФР, ніж дівчатка, за трьома критеріями. Так, нормальну окружність голови при виписці (відповідно до гестаційного віку) мали 69% хлопчиків і 36,8% дівчат ($p = 0,001$), помірну затримку (окружність голови у діапазоні 3–10 перцентиля) — 20,7% і 38,2% відповідно, значна затримка (менше 3-го перцентиля) була характерна для 10,3 і 25% відповідно (рис.).

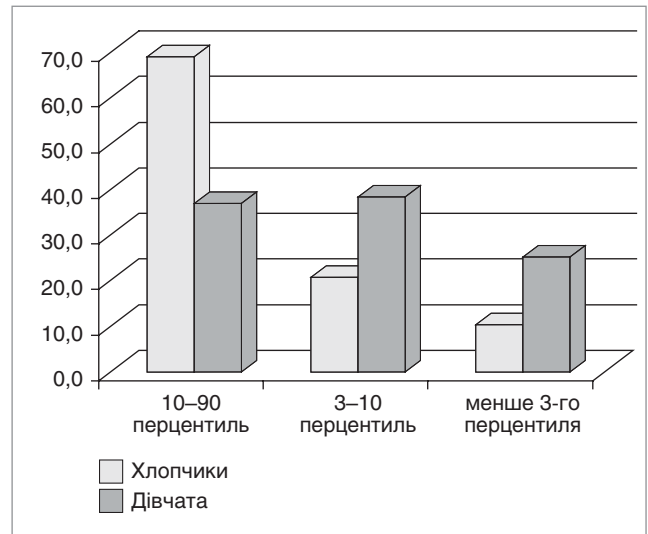


Рис. Відповідність окружності голови гестаційному віку у хлопчиків і дівчаток з ДММТ і НММТ при виписці з неонатологічного стаціонару

На момент виписки окружність голови менше 10-го перцентиля, що визначає несприятливий прогноз неврологічного розвитку в майбутньому, достовірно частіше ($p = 0,002$) зустрічалась у дівчат (63,2%) ніж у хлопчиків (31%) з ДММТ і НММТ; всі параметри ПНФР (маса тіла, довжина, окружність голови) менше 10-го перцентиля при виписці теж достовірно частіше ($p = 0,005$) виявлялись у дівчаток, ніж у хлопчиків (60,3% проти 31%).

Висновки

1. При народженні діти з ДММТ і НММТ достовірно не відрізнялись між собою за параметром маси тіла (нормальну масу тіла мали 78,26% дітей з ДММТ і 70,59% дітей з НММТ) і окружності голови (нормальну окружність голови мали 81,52% і 70,59% відповідно), а за параметром довжини тіла у групі з НММТ були достовірно гірші ($p = 0,001$) показники (нормальну довжину мали лише 32,35% дітей з НММТ проти 67,39% дітей з ДММТ).

2. Гармонійний розвиток при народженні — всі параметри ПНФР (маса тіла, довжина і окружність голови) у діапазоні 10–90 перцентиля — достовірно частіше ($p = 0,007$) спостерігався у дітей з ДММТ (60,87%) порівняно з дітьми з НММТ (32,35%).

3. В обох групах дітей з ДММТ і НММТ спостерігалось достовірно ($p < 0,05$) прогресивне погіршення всіх показників ПНФР від народження до виписки з відділення виходжування. Усі параметри ПНФР при виписці менше 10-го перцентиля достовірно частіше ($p = 0,005$) виявлялись у дітей з НММТ (70,59%), ніж у дітей з ДММТ (38,04%).

4. Діти з НММТ при виписці з відділення виходжування достовірно частіше ($p = 0,003$) мали окружність голови менше 10-го перцентиля, ніж діти з ДММТ (73,53% проти 39,13%).

5. Хлопчики з ДММТ і НММТ при виписці з відділення виходжування мають достовірно кращі показники ПНФР, ніж дівчата: нормальна окружність голови спостерігалась у 69% хлопчиків і лише у 36,8% дівчаток ($p = 0,001$), тобто окружність голови нижче 10-го перцентиля була характерна для 31% хлопчиків і 63,2% дівчаток ($p = 0,002$). При цьому затримка ПНФР за трьома

параметрами меньше 10-го перцентиля спостерігалась у 31% хлопчиків і у 60,3% дівчаток ($p=0,005$).

Перспективи подальших досліджень полягають у впровадженні ефективних стратегій раннього ентерального і парентерального харчування для покращення

ПНФР у новонароджених з НММТ і ДММТ під час лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених і виходжування недоношених новонароджених, що позитивно вплине на фізичний і нервово-психічний розвиток дітей з ДММТ і НММТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шунько Є. Є. Сучасні стратегії ентерального харчування новонароджених з дуже малою масою тіла при народженні (огляд літератури) [Електронний ресурс] / Є. Є. Шунько, О. О. Белова, Р. В. Путкардадзе // Молодий вчений. — 2015. — № 4 (19). — Ч. 3. — С. 82—86. — Режим доступу: <http://molodyucheny.in.ua/files/journal/2015/4/93.pdf>
2. Chien-Chou Hsiao. Early optimal nutrition improves neurodevelopmental outcomes for very preterm infants [Electronic resource] / Chien-Chou Hsiao, Ming-Luen Tsai, Chih-Chen Chen [et al.] // Nutrition Reviews. — 2014. — Vol. 72. — № 8. — P. 532—540. — Access mode : <http://nutritionreviews.oxfordjournals.org/content/72/8/532>
3. Dana Lunde. Extruterine Growth Restriction: What Is the Evidence for Better Nutritional Practices in the Neonatal Intensive Care Unit? [Electronic resource] / Dana Lunde // Newborn and Infant Nursing Reviews. — 2014. — Vol. 14 (3). — P. 92—98. — Access mode : <http://www.medscape.com/viewarticle/831961>

Постнатальное физическое развитие детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела

Е.А. Белова

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

Цель: оценить параметры постнатального физического развития (ПНФР) у детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ); определить достоверные отличия в параметрах ПНФР между детьми с ОНМТ и ЭНМТ, между мальчиками и девочками.

Пациенты и методы. 126 детям с ОНМТ ($n=92$) и ЭНМТ ($n=34$), из них 46% мальчиков и 54% девочек, проведена оценка соответствия параметров физического развития гестационному возрасту при рождении, при поступлении и выписке из отделения выхаживания.

Результаты. В обеих группах детей наблюдалось достоверное ($p<0,05$) прогрессивное ухудшение всех параметров ПНФР с рождения до выписки из отделения выхаживания. При выписке все параметры ПНФР меньше 10-го перцентиля достоверно чаще ($p=0,005$) определялись у детей с ЭНМТ (70,59% против 38,04%). Нормальное ПНФР при выписке (38–40 недель гестации) характерно только для 28,26% детей с ОНМТ и 11,76% детей с ЭНМТ. Мальчики при выписке имеют достоверно лучшие показатели ПНФР, чем девочки: нормальная окружность головы — 69% против 36,8% ($p=0,001$). Задержка ПНФР по трем параметрам меньше 10-го перцентиля наблюдалась у 31% мальчиков и у 60,3% девочек ($p=0,005$).

Выводы. Задержка ПНФР у детей с ОНМТ и ЭНМТ достоверно увеличивается от рождения до выписки. В группе большего риска задержки ПНФР дети с ЭНМТ и девочки.

Ключевые слова: постнатальное физическое развитие, задержка постнатального физического развития, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):50-53; doi10.15574/SP.2015.72.50

Postnatal growth of infants with very low birth weight and extremely low birth weight

О.О. Белова

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

Objective: to evaluate parameters of PG in infants with extruterine growth restriction (EUGR), very low birth weight (VLBW), extremely low birth weight (ELBW); to identify significant difference between PG in infants with VLBW and ELBW, between boys and girls.

Patients and methods. 126 infants with VLBW ($n=92$) and ELBW ($n=34$), among them 46% boys and 54% girls; PG was evaluated according to gestational age at birth, at admission to the special care nursery and at hospital discharge.

Results. In both groups of infants with VLBW and ELBW was detected EUGR between birth and discharge ($p<0,05$). At discharge EUGR (3 parameters together less than 10th percentage) were significantly more often ($p=0,005$) in ELBW (70,59% vs. 38,04%). Normal PG (3 parameters together) at discharge (38–40 weeks gestation) had only 28,26% infants with VLBW and 11,76% infants with ELBW. Boys at discharge had significantly better PG than girls: normal head circumference (69% vs. 36,8%) ($p=0,001$). Extruterine growth restriction (3 parameters less than 10th percentage) had 31% of boys and 60,3% of girls ($p=0,005$).

Conclusion. Extruterine growth restriction among infants with VLBW and ELBW significantly increase from birth till discharge. Infants with ELBW as well as girls are in the group of higher risk for developing EUGR.

Key words: postnatal growth, extruterine growth restriction, very low birth weight, extremely low birth weight.

Сведения об авторах:

Белова Елена Александровна - аспирант каф. неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9, тел. (044) 236-09-61.

Статья поступила в редакцию 7.12.2015 г.

Т.Б. Ігнатова

Стан ендотеліальної функції у здорових дітей молодшого шкільного віку за даними триплексного ультразвукового дослідження

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):54-56; doi10.15574/SP.2015.72.54

Мета — оцінити стан функції ендотелію у здорових дітей молодшого шкільного віку.**Пацієнти і методи.** Обстежено 179 здорових дітей молодшого шкільного віку, яким проведено оцінку функції ендотелію за допомогою ендотелійзалежної вазодилатації до та після проведення оклюзивної проби.**Результати.** При проведенні проби з «реактивною гіперемією» у дітей молодшого шкільного віку виявлені чотири типи післяоклюзійної реакції: нормоергічна (приріст діаметра плечової артерії на 10,00–20,00%) у 29,60% дітей, гіперергічна (збільшення діаметра на 20,00–40,00%) у 35,76% дітей, гіпоергічна (відсутність реакції або збільшення діаметра до 10,00%) у 29,90% та парадоксальна (зменшення діаметра) у 11,74% дітей. Також проведена оцінка швидкісних показників у плечовій артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією та виявлені групи дітей з ендотеліальною дисфункцією.**Висновки.** Дітей з гіпоергічним та парадоксальними формами ендотеліальної дисфункції можна віднести до групи ризику щодо розвитку серцево-судинних захворювань, що потребує у подальшому вивчення функції ендотелію за допомогою інших методів дослідження.**Ключові слова:** діти, ендотеліальна функція, ендотелійзалежна вазодилатація.

Вступ

Незважаючи на прогрес медичної науки, патологія серцево-судинної системи продовжує займати провідне місце у структурі захворюваності, інвалідизації та смертності дорослого населення в Україні й в усьому світі [3,10]. У доросле життя кардіоваскулярна патологія персистує з дитинства, коли численні фактори ризику (нераціональне харчування, порушення фізичного розвитку, а саме ожиріння, стреси, гіподинамія) сприяють латентному розвитку порушень серцево-судинної системи. Протягом багатьох десятиріч з'ясовано, що ендотелій судин відповідальний за все, що діється всередині судин: регулювання тонуусу стінки судин, підтримка суспензійної стабільності крові, забезпечення локальних запальних, вільнорадикальних, метаболічних та проліферативних реакцій. Для забезпечення кожного процесу ендотелій виробляє речовини, відповідні за протилежні ефекти. При цьому у функціонуванні ендотелію найбільш важливий баланс, який може забезпечити тільки здоровий ендотелій [3,10].

Ендотелій, як найбільш функціонально важливий елемент судин, складається із $1-6 \times 10^{13}$ клітин, загальною вагою близько 1,5 кг та загальною площею близько 900 м² [6,13]. Доведено, що це найбільший аутокринний, паракринний та ендокринний орган, дифузно розсіяний по всіх тканинах [6,13]. Ендотеліоцити у різних ділянках судинної системи перебувають у неоднакових умовах гемодинаміки та метаболізму, внаслідок чого відрізняються за орієнтацією відносно осі судини, а також за формою, розмірами, властивостями ядра і цитоплазми, генетичною та біохімічною специфікою, типами рецепторів, ферментів тощо. За участі ендотелію відбувається взаємодія між кров'ю та тканинами органів. Ендотеліоцити, як високоспеціалізовані клітини, виконують цілу низку важливих функцій: рецепторна, вазорегуляторна, секреторна, реологічна, метаболічна, гемостатична, регулювання судиноутворення та апоптозу [6]. Порушення морфофункціонального стану ендотелію є раннім показником ураження судин і дуже важливим маркером при серцево-судинних захворюваннях [1,4,5,11]. Ендотелій судин є найбільш активним компонентом їх стінки не тільки внаслідок роз-

ташування між нею та кровотоком, але і завдяки здатності виробляти різні медіатори, які регулюють тонус судин, процес росту, функцію тромбоцитів та коагуляцію [2,4,9,10]. У 1998 р., після отримання Нобілевської премії в галузі медицини Феридом Мурадом, Робертом Фуршготтом та Луїсом Ігнарро, була створена теоретична основа для нового напрямку досліджень — вивчення ролі дисфункції ендотелію у патогенезі серцево-судинних захворювань та пошук способів ефективної корекції [8,12]. Суть концепції патогенезу серцево-судинних захворювань, які розвиваються на основі ендотеліальної дисфункції, полягає у порушенні балансу між вазоконстрикторними та вазодилатуючими факторами, що призводить до порушення розслаблення судин.

Розташування ендотеліоцитів на межі циркулюючої крові та тканин обумовлює їх здатність постійно адаптуватися до мінливих гемодинамічних станів та бути досить толерантними до різних несприятливих факторів, таких як ішемія, гіпоксія, оксиданти, антигени тощо [12]. Функціонування ендотелію залежить від його стану — активований чи неактивований. Якщо у нормі неактивований ендотелій підтримує нормальний тонус судин та реологічні властивості крові, то його активація свідчить про патологію, бо всі ці функції порушуються. Саме активація ендотелію і є ендотеліальною дисфункцією [4,11].

Ендотелій є одночасно мішенню та медіатором серцево-судинних захворювань, зміни його функцій спостерігають вже на ранніх стадіях захворювання [11,13]. Тому розробка діагностичних тестів, які дозволяють виявляти ранні зміни судин, дає можливість виділити групи дітей з високим ризиком прогресування судинних захворювань та провести своєчасну профілактику.

Мета дослідження — оцінка стану функції ендотелію у здорових дітей молодшого шкільного віку

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилось 179 здорових дітей молодшого шкільного віку — мешканців м. Києва, які на момент обстеження не мали скарг та будь-яких змін при клінічному обстеженні.

Таблиця

Показники кровотоку плечової артерії під час проби з «реактивною гіперемією»

Показник	Значення показника кровотоку у плечовій артерії дітей залежно від типу ендотеліальної вазодилатації			
	нормоергічний	гіперергічний	гіпоергічний	парадоксальний
Вихідний діаметр, мм	2,72±0,30	2,58±0,20	3,24±0,29	3,15±0,65
Приріст діаметра, %	(11,75±1,03)	(27,16±3,40)*	(1,00±0,63)#	-2,60±0,50
Vps вихідний, см/с	86,70±4,88	77,16±13,0	90,06±7,84	81,70±5,45
Приріст Vps, %	22,37±6,58	(45,3±13,6)*	16,66±7,16	25,94±7,40

Примітка: * – різниця достовірна між нормоергічним та гіперергічним типами (p<0,05); # – різниця достовірна між нормоергічним та гіпоергічним типами (p<0,05).



Рис. Типи післяоклюзивної реакції плечової артерії у здорових дітей, %

Оцінка функції ендотелію проводилась за допомогою проби з «реактивною гіперемією» з оцінкою ендотеліальної вазодилатації до та після проведення оклюзивної проби на ультразвуковому апараті Siemens Acuson X300 з вимірюванням внутрішньопросвітнього діаметра плечової артерії. За загальноприйнятими стандартами нормальна реакція артерії відповідає збільшенню діаметра від 10% до 20% (нормоергічний тип). Збільшення діаметра на 20–40% відповідає гіперергічному типу; відсутність реакції або збільшення діаметра до 10% притаманне гіпоергічному типу; зменшення діаметра відповідає парадоксальному типу.

На сьогодні вимірювання потокозалежної дилатації плечової артерії є «золотим стандартом» вивчення ендотеліальної функції судин. Також оцінювали швидкісні показники кровотоку у плечовій артерії.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними ультразвукового триплексного дослідження було виділено чотири типи післяоклюзивної реакції плечової артерії у дітей.

При проведенні проби з «реактивною гіперемією» більшість здорових дітей (рис.) мали гіперергічну реакцію

плечової артерії (35,76%). Однакова кількість дітей мала гіпоергічну (29,90%) та нормоергічну (29,60%) реакцію плечової артерії, парадоксальну – 11,74% дітей.

Було проведено аналіз швидкісних показників проби з реактивною гіперемією у групі здорових дітей до та після оклюзії (табл.). Аналіз вихідного діаметра плечової артерії не виявив достовірної різниці між групами дітей з нормоергічною та гіперергічною реакцією, але у дітей з гіпоергічною та парадоксальною реакцією вихідний діаметр плечової артерії був вищим, ніж в інших групах.

Достовірна різниця між групами дітей була виявлена при зіставленні середнього збільшення діаметра плечової артерії у відповідь на оклюзію. Так, спостерігалось достовірне збільшення діаметра артерії після проби з реактивною гіперемією між нормоергічним та гіперергічним типами, тоді як в групі з гіпоергічним типом визначалося зниження діаметра плечової артерії менше, ніж на 10%. У групі з парадоксальним типом реакції спостерігалось не збільшення, а навпаки, зменшення діаметра плечової артерії у відповідь на подразник. При оцінці пікової систолічної швидкості кровотоку (Vps) у дітей з гіперергічним типом спостерігалось достовірне підвищення приросту швидкості кровотоку порівняно з нормоергічним типом, у групі з гіпоергічним типом, навпаки, зниження цього показника.

Висновки

Під час аналізу стану функції ендотелію шляхом ультразвукового триплексного дослідження плечової артерії у дітей молодшого шкільного віку виявлені чотири типи післяоклюзивної реакції: нормоергічна (приріст діаметра плечової артерії на 10,00–20,00%), гіперергічна (збільшення діаметра на 20,00–40,00%), гіпоергічна (відсутність реакції або збільшення діаметра до 10,00%) та парадоксальна (зменшення діаметра) з переважанням кількості дітей з гіперергічним типом (35,76%).

Дітей з гіпоергічним та парадоксальними типами ендотеліальної дисфункції можна віднести до групи ризику щодо розвитку серцево-судинних захворювань, що потребує подальшого вивчення стану ендотелію за допомогою інших методів дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

- Амбросова Т. Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни / Т. Н. Амбросова // Международный мед. журн. — 2013. — Т. 19, № 4. — С. 16–21.
- Волосовець О. П. Патогенетична роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в розвитку захворювань серцево-судинної системи у дітей / О. П. Волосовець, С. П. Кривоустов // Здоровье ребенка. — 2007. — № 2. — С. 33–38.
- Горбась І. М. Епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань в Україні: 30-річне моніторування / І. М. Горбась // Практична ангіологія. — 2010. — № 9–10. — С. 6–9.
- Дисфункция эндотелия — ключевое звено в патогенезе атеросклероза / Е. Н. Воробьева, Г. И. Шумахер, М. А. Хорева [и др.] // Рос. кардиол. журн. — 2010. — № 2. — С. 84–91.
- Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Л. А. Лапшина, П. Г. Кравчун, А. Ю. Титова, О. В. Глебова // Український мед. часопис. — 2009. — № 6. — С. 49–53.

6. Лишневецкая В. Ю. Эндотелиальная дисфункция: что необходимо знать практическому врачу / В. Ю. Лишневецкая // *Medicine*. — 2014. — № 10. — С. 27—30.
7. Ніконова В. В. Стан ендотеліальної функції у підлітків із артеріальною гіпертензією / В. В. Ніконова // *Здоровье ребенка*. — 2012. — № 2. — С. 31—34.
8. Шлімкевич І. В. Функціональний стан ендотелію у дітей із артеріальною гіпертензією / І. В. Шлімкевич, О. Б. Синоверська, Л. Я. Іванишин // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. — 2010. — № 4. — С. 160—161.
9. Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз / Ю. П. Никитин, К. Ю. Николаев, Ю. И. Рагино [и др.]. — Новосибирск : Изд-во СО РАН, 2014. — 132 с.
10. Эндотелиальные биомаркеры — потенциальные предикторы клинического течения артериальной гипертонии у пациентов молодого возраста / С. В. Лямина, Н. П. Лямина, В. Н. Сенчихин [и др.] // *Артериальная гипертензия*. — 2010. — Т. 16, № 13. — С. 261—265.
11. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis / M. Mudau, A. Genis, A. Lochner, H. Strijdom // *Cardiovasc. J. Afr.* — 2012. — Vol. 23 (4). — P. 222—231.
12. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi [et al.] // *Circ J.* — 2009. — Vol. 73 (3). — P. 411—8.
13. Garscia-Palmieri M. R. The endothelial in health and in cardiovascular disease / M. R. Garscia-Palmieri // *Proc. Roy. Health Sci. J.* — 1997. — Vol. 162. — P. 136—141.

Состояние эндотелиальной функции у здоровых детей младшего школьного возраста по данным триплексного ультразвукового исследования

Т.Б. Игнатова

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

Цель — оценить состояние функции эндотелия у здоровых детей младшего школьного возраста.

Пациенты и методы. Обследовано 179 здоровых детей младшего школьного возраста, которым проведена оценка функции эндотелия с помощью эндотелийзависимой вазодилатации до и после проведения окклюзионной пробы.

Результаты. При проведении пробы с «реактивной гиперемией» у детей младшего школьного возраста выявлены четыре типа послеокклюзивной реакции: нормоэргическая (прирост диаметра плечевой артерии на 10,00–20,00%) у 29,60% детей, гиперэргическая (увеличение диаметра на 20,00–40,00%) у 35,76% детей, гипозэргическая (отсутствие реакции или увеличения диаметра до 10,00%) у 29,90% и парадоксальная (уменьшение диаметра) у 11,74% детей. Также проведена оценка скоростных показателей в плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией и выявлены группы детей с эндотелиальной дисфункцией.

Выводы. Детей с гипозэргическим и парадоксальными формами эндотелиальной дисфункции можно отнести к группе риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний, что требует в дальнейшем изучения функции эндотелия с помощью других методов исследования.

Ключевые слова: дети, эндотелиальная функция, эндотелийзависимая вазодилатация.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):54-56; doi10.15574/SP.2015.72.54

State of endothelial function within the healthy children

of the younger school age according to data of triplex ultrasonic research

Т.Б. Игнатова

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

The aim of the research — to estimate a function condition of endothelial within the healthy children of the younger school age.

The materials and methods. 179 healthy children of younger school age who was carried out a function assessment of endothelial with the aid of endothelial dependence vasodilatation before and after carrying out occlusion test.

The results. During the assessment of a condition of function of endothelial by test with «a jet hyperemia» were found 4 types of after carrying out occlusion reaction within the children of younger school age: normoergicheskyy (a gain of diameter of a humeral artery for 10,00–20,00%) at 29,60% of children, hyperergicheskyy (increase in diameter by 20,00–40,00%) at 35,76% of children, hypoergicheskyy (lack of reaction or increase in diameter up to 10,00%) at 29,90% and paradoxical (reduction of diameter) at 11,74% of children. Also, the assessment of high-speed indicators in a humeral artery when carrying out test with a jet hyperemia was carried out and groups of children with endothelial dysfunction were revealed.

The conclusion. Children with hypoergicheskyy and paradoxical forms of endothelial dysfunction can be carried to the group of risk on development of cardiovascular diseases that demands the studying of function of endothelial by means of other methods of research further.

The key words: children, endothelial function, endothelial dependence vasodilatation.

Сведения об авторах:

Игнатова Татьяна Борисовна — к.мед.н., ст.н.сотр. отделения медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний ГУ «ИПАГ НМАН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-90-56.

Статья поступила в редакцию 5.12.2015 г.

УДК 616.24-008.41-053.2:615.233

В.В. Бережной, Н.П. Гяделова

Мукорегуляторные препараты в терапии кашля при респираторной патологии у детей (обзор литературы)

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):57-66; doi10.15574/SP.2015.72.57

Кашель является наиболее частым симптомом респираторных заболеваний у детей. Симптом кашля требует дифференцированного подхода в выборе лечебной тактики с учетом этиологии, возрастных особенностей респираторного тракта у детей и патогенетических механизмов развития кашля. В статье представлен обзор литературы по использованию мукорегуляторного препарата Флюдитек при заболеваниях органов дыхания у детей.

Ключевые слова: кашель, дети, мукоактивные препараты, карбоцистеин, Флюдитек.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются одной из наиболее важных проблем педиатрии. По данным статистики, они занимают первое место в мире среди всех инфекционных заболеваний и составляют 95% всех случаев инфекций. По данным Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO), в среднем в течение года ребенок первого года жизни имеет от 2 до 12 эпизодов ОРВИ, каждый школьник болеет за эпидсезон 4–5 раз; ребенок дошкольного возраста — 6 раз. Около 50% случаев гриппа и ОРВИ приходится на долю детей до 14 лет [12,65,72]. Кроме высокой заболеваемости среди детского населения актуальность проблемы ОРВИ в педиатрии обусловлена еще и повышенным риском развития всевозможных осложнений, чаще всего в виде присоединения вторичной бактериальной инфекции, поскольку частые респираторные инфекции приводят к структурным изменениям слизистой оболочки дыхательных путей, срыву адаптационных механизмов защиты и формированию ранней хронической патологии [17]. Чем меньше возраст ребенка, тем больше у него вероятность возникновения осложнений.

Клинические варианты течения острых респираторных инфекций (ОРИ) очень разнообразны и характеризуются поражением всех отделов респираторного тракта. Различные клинические формы ОРИ, начиная от ринитов/риносинуситов и заканчивая вирусными пневмониями, характеризуются определенным симптомокомплексом. Однако кашель является одним из самых частых проявлений ОРИ, в том числе ОРВИ и, согласно статистике, возглавляет список самых частых жалоб родителей на приеме у педиатра или семейного врача [66].

Кашель — это рефлекторный акт, направленный на очищение дыхательных путей, как правило, происходит при закрытой голосовой щели и имеет характерный звук [1].

Классификация кашля по продолжительности симптома является несколько условной. Согласно положениям Адаптированного клинического руководства по кашлю (2015), кашель длительностью до трех недель определяется как острый, а кашель, длящийся более 8-ми недель, определяется как хронический. В отечественной литературе преимущественно используют следующую классификацию кашля [25]:

- по течению (острый — до 3 недель, затяжной — 3–8 недель, хронический — более 8 недель);
- по характеру выделения мокроты (сухой и продуктивный);
- по интенсивности (покашливание, редкий, частый);
- по продолжительности (периодический, постоянный);

- по тембру (поверхностный, лающий, битональный, силовый, беззвучный).

Наиболее частой причиной острого и подострого кашля у детей являются: ОРВИ, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом, вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусом, респираторным коронавирусом, метапневмавирусом, бокавирусом, риновирусом [2,69,74]; острый и рецидивирующий бронхит; пневмония, плеврит; заболевания верхних дыхательных путей (постназальный затек при риносинуситах/риносинуситах, ринофарингитах, аденоидитах, ларингиты/лагинготрахеиты) [69]; аспирация инородного тела; коклюш [30,50].

С позиции патофизиологии кашель представляет собой дополнительный механизм очищения дыхательных путей при несостоятельности мукоцилиарного клиренса, возникающего под воздействием любого повреждающего фактора (как инфекционного, так и неинфекционного) на слизистые оболочки дыхательных путей. Однако кашель выполняет защитную функцию только при определенных реологических свойствах мокроты и отсутствии препятствия для ее эвакуации.

Мукоцилиарный клиренс — главный механизм, обеспечивающий санацию дыхательных путей, один из основных механизмов системы местной защиты органов дыхания и обеспечивает необходимый потенциал барьерной, иммунной и очистительной функций респираторного тракта [50]. Двумя основными компонентами мукоцилиарного клиренса является слой слизи, покрывающий слизистую оболочку, и погруженные в него подвижные реснички клеток мерцательного эпителия. Образование бронхиального секрета (слизи) является одним из обязательных условий нормального функционирования бронхиального дерева. Источником образования бронхиального секрета являются бронхиальные железы, бокаловидные клетки, эпителий терминальных бронхиол и альвеол. Бронхиальный секрет состоит из двух фаз: более жидкой (золь) и гелеобразной, нерастворимой.

Гель имеет фибриллярную структуру и образуется преимущественно за счет местно синтезированных макромолекулярных гликопротеиновых комплексов муцинов, сцепленных дисульфидными мостиками. Золь содержит электролиты, сывороточные компоненты, белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы покрывает апикальные поверхности мукоцилиарных клеток. Значение обоих слоев отличается: на геле оседают частицы из вдыхаемого воздуха, а золь покрывает большую часть реснички, облегчая ее движение [29,74].

К числу основных факторов патогенеза респираторной патологии относится нарушение механизма мукоцилиарного транспорта, что чаще всего связано с избыточ-

ным образованием и/или повышением вязкости бронхиальной слизи. Воспаление является пусковым механизмом, приводящим к нарушению мукоцилиарного транспорта, ухудшению дренажа дыхательных путей и возникновению кашля, развитию бронхиальной обструкции, снижению местных защитных механизмов, оно создает условия для бактериальной инфекции. Прогрессирование воспалительного процесса протекает с продукцией вязкой слизи, увеличением в ней нейтральных гликопротеинов и фракции геля, повышением вязкоэластичных свойств бронхиального секрета. [26,50]. Трансформация слизистой мокроты в слизисто-гнойную и гнойную сочетается с еще большим повышением вязкости, обусловленным нарастанием количества нейтральных муцинов. Наряду с объемом и вязкостью меняются эластические и адгезивные свойства мокроты вследствие активности протеолитических ферментов бактерий и собственных лейкоцитов, а также нарушения целостности слизистой оболочки бронхов [21,26,50].

Говоря о проблеме кашля в педиатрической практике, нельзя не учитывать анатомо-физиологические особенности дыхательного тракта у детей, которые накладывают отпечатки на формирование клинических проявлений и течение заболевания в целом, в том числе влияют на характер кашля:

- преобладание более плотного гелевого слоя бронхиального секрета над зерновым, его повышенная вязкость вследствие высокого содержания сиаловой кислоты;
- относительно большее, чем у взрослых, количество бокаловидных клеток на единицу площади слизистой оболочки и ее обильная васкуляризация;
- трахея и бронхи имеют относительно и абсолютно узкий просвет, движение в бронхолах более медленное, чем в бронхах, что способствует застою слизи и обуславливает частые закупорки слизистыми пробками, частые бронхолиты у детей грудного возраста;
- вследствие слабого развития дыхательной мускулатуры, мышечных и эластичных волокон бронхиального каркаса отмечаются слабость и неэффективность кашлевых толчков у детей младшего возраста [30].

В совокупности эти особенности обуславливают склонность к гиперпродукции слизи, отеку и сужению просвета дыхательных путей при воспалении. Чем младше ребенок, тем менее эффективный у него кашель, и тем труднее ему откашлять мокроту, что предрасполагает к присоединению вторичной микрофлоры и развитию осложнений.

Лечение кашля у детей следует начинать с устранения его причины, следовательно, эффективность терапии прежде всего зависит от правильно и своевременно установленного диагноза заболевания. Однако необходимость лечения собственно кашля, как симптома, то есть назначения так называемой противокашлевой терапии, возникает только тогда, когда пациента беспокоит сухой навязчивый, изнуряющий кашель, значительно нарушающий самочувствие и состояние [18,19,21,47,48]. При влажном кашле подавление кашля недопустимо.

Когда речь идет о продуктивном кашле (с отхождением различной мокроты — слизистой, слизисто-гнойной, гнойной), следует иметь в виду, что в части случаев он может оказаться несостоятельным (неэффективным), т.е. не выполняющим в достаточной мере дренажную функцию по следующим причинам [30]:

- недостаточно выраженный кашлевой рефлекс (у детей младшего возраста, при выраженном интоксикационном синдроме, во время глубокого сна; при

- снижении чувствительности рецепторов в бронхах — местная анестезия, дегенеративные изменения);
- слишком большая вязкость мокроты;
- малая мощность воздушной струи во время кашлевого толчка, обусловленная нарушением бронхиальной проходимости (наиболее часто), ригидностью грудной клетки, малой податливостью легких;
- недостаточно глубокое дыхание (продвижение секрета в бронхах пропорционально глубине дыхания).

Следует подчеркнуть, что у детей, особенно раннего возраста, в силу анатомо-физиологических особенностей, непродуктивный или неэффективный кашель чаще обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия бронхов и сокращения бронхиол, слабым кашлевым толчком. Поэтому в подобных случаях патогенетически оправдано назначение прежде всего препаратов, улучшающих реологические свойства мокроты, снижающих ее адгезивные свойства и усиливающих тем самым эффективность кашля в сочетании с мероприятиями, обеспечивающими эффективный дренаж бронхиального дерева [9,23,28,33]. Наиболее адекватным влиянием на качественные и количественные показатели бронхиального секрета является не собственно разжижение или увеличение продукции мокроты, а нормализация ее вязкости без увеличения количества [9,23,28,33].

В настоящее время общепринятой классификации противокашлевых и отхаркивающих средств нет [5]. В рекомендациях Американского колледжа пульмонологов (2006) различают следующие группы препаратов для лечения кашля:

- средства, воздействующие на мукоцилиарные факторы;
- медикаменты, воздействующие на афферентную ветвь кашлевого рефлекса (периферические противокашлевые средства);
- противокашлевые препараты центрального действия;
- средства, воздействующие на эфферентную ветвь кашлевого рефлекса (на спинальном уровне);
- средства, воздействующие на скелетные мышцы;
- другие, включая безрецептурные препараты [30].

В повседневной практике у нас используются более ранние классификации средств [31], влияющих на кашель:

- мукоактивные препараты, направленные на изменение объема секрета, его характеристик (вязкости, адгезии), стимуляцию перистальтики структур верхних и нижних дыхательных путей для улучшения эвакуации слизи;
- препараты, подавляющие кашлевой рефлекс;
- комбинированные препараты.

Мукоактивные препараты представляют весьма разнородную по химическому строению и механизмам действия группу лекарственных средств, которые объединяет способность влиять на реологические (вязкостно-эластические) свойства бронхиального секрета/мокроты и улучшать мукоцилиарный транспорт, тем самым обеспечивая «очищение» воздухоносных путей (табл. 1, 2).

С учетом анатомо-физиологических особенностей органов дыхания, оптимальными при лечении болезней органов дыхания у детей, особенно младшего возраста, и часто используемыми в практической педиатрии являются три представителя мукоактивных препаратов (в литературе часто встречается термин «синтетические муколитики»): амброксол, карбоцистеин, ацетилицистеин [28,33]. Они показаны для применения при заболеваниях нижних дыхательных путей, как острых (трахеиты, брон-

Таблица 1

Мукоактивные лекарственные средства и механизмы их действия [45]

Мукоактивные лекарственные средства	Механизмы действия
Муколитики	
Н-ацетилцистеин	Разрывает дисульфидные «мостики», связывающие полимеры муцина; обладает антиоксидантным и противовоспалительным эффектами
Н-ацистелин	Увеличивает секрецию хлоридов, разрывает дисульфидные «мостики»
Эрдостеин	Модулирует продукцию мокроты; оптимизирует мукоцилиарный транспорт
Дорназа-альфа	Гидролиз ДНК бронхиальной слизи; уменьшение вязкости мокроты
Гельзолин	Разрывает перекрестные связи нитей актина
Тимозин β ₄	Разрывает перекрестные связи нитей актина
Декстран	Разрывает связи между атомами водорода; увеличивает образование золя*
Гепарин	Разрывает связи между атомами водорода и ионам
Экспекторанты	
Гипертонический р-р	Увеличивает объем бронхиального секрета
Гуайфенезин	Стимулирует секрецию бронхиальной слизи: уменьшает вязкость мокроты
Мукорегуляторы	
Карбоцистеин	Влияет на метаболизм слизиобразующих клеток; обладает антиоксидантным и противовоспалительным эффектами; модулирует продукцию мокроты; уменьшает объем секрета
Холинолитики	Уменьшают эндобронхиальное воспаление и продукцию муцина
Глюкокортикоиды	Уменьшают эндобронхиальное воспаление и продукцию муцина
Мукокинетики	
Бронхолитики	Улучшают бронхиальный клиренс за счет повышение скорости воздушного потока на выдохе
Сурфактанты	Уменьшают адгезию мокроты/слизи
Амброксол	Стимулирует продукцию сурфактанта и ингибирует нейрональные Na ⁺ -каналы

* Защитный слой секрета, покрывающий слизистую оболочку воздухоносных путей, состоит из двух слоев: верхнего вязкого (геля) и нижнего водянистого (золя). Верхний слой секрета движется по направлению к ротовой полости за счет эффективного биения ресничек мерцательного эпителия, захватывающих его нижний край. Возвратное же движение ресничек осуществляется в водянистой среде с минимальным сопротивлением [Toews GB. Host defense. In: R.K. Albert, S.G. Spiro, J.R. Jett, eds. Comprehensive respiratory medicine. Barcelona: Mosby, 2001:5.1-5.12].

Таблица 2

Классификация муколитических препаратов по их влиянию на бронхиальную секрецию [56]

Действие	Характеристика	Препараты
Прямое	Препараты, разрушающие полимеры слизи	Тиолы: цистеин, ацетилцистеин (NAC), месна
		Ферменты: трипсин, α-химотрипсин, стрептодорназа, стрептокиназа, DNA-аза
		Другие агенты: аскорбиновая кислота, гипертонический раствор, неорганические йодиды
Непрямое	Препараты, изменяющие биохимический состав и продукцию слизи	S-карбоксиметилцистеин, летостеин, соберол
	Препараты, изменяющие адгезивность гелевого слоя	Бромгексин, амброксол, натрия этансульфат, натрия бикарбонат
	Препараты, влияющие на зольный слой и гидратацию	Вода, соли натрия, калиевые соли
	Летучие вещества и бальзамы	Пинены, терпены
	Препараты, стимулирующие гастропульмонарный рефлекс (рвотные)	Хлорид аммония, цитрат натрия, гуайфеназин, ипекакуана
	Препараты, изменяющие активность бронхиальных желез	β ₂ -агонисты, антихолинергические препараты, кортикостероиды, антигистаминные препараты, антилейкотриены
	Другие препараты	Антибиотики, диуретики, другие

хиты, пневмонии), так и хронических (хронический бронхит, бронхиальная астма, врожденные и наследственные бронхолегочные заболевания, в том числе муковисцидоз), при болезнях ЛОР-органов, сопровождающихся выделением слизистого и слизисто-гнояного секрета (риниты, синуситы) [23,28,33,42].

Механизм действия этих препаратов различен, поэтому они обладают разной эффективностью.

Ацетилцистеин обладает прямым муколитическим действием — разрывает дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты. Это приводит к деполяризации мукопротеинов, способствует уменьшению вязкости слизи, ее разжижению и облегчению выведения из дыхательных путей. Муколитический эффект ацетилцистеина выраженный и быстрый. Препарат проявляет активность в отношении любого вида мокроты, в том

числе гнойной, так как способен разжижать гной. Однако избыточное разжижение гнойной мокроты (особенно при хронических заболеваниях) может вызвать синдром «затопления» лёгких [9,10,19,33,39,47]. Ацетилцистеин способен ингибировать адгезию бактерий на эпителии верхних дыхательных путей. Ацетилцистеин повышает синтез сурфактанта, обладает антиоксидантным действием, основной антидот при передозировке парацетамола [33,35,47]. Высокие дозы и продолжительный приём ацетилцистеина снижают продукцию секреторного иммуноглобулина А (IgA) и лизоцима [10,19,33,39]. Ацетилцистеин следует с осторожностью назначать пациентам с бронхообструктивным синдромом, так как в 30% случаев отмечается усиление бронхоспазма [28,35,47]. Ограничивает использование ацетилцистеина опасность развития желудочно-кишечных расстройств при приеме

внутри. Среди побочных эффектов в отдельных случаях наблюдаются нарушения в деятельности пищеварительного тракта (тошнота, рвота, изжога, понос), изредка встречается гиперчувствительность в виде крапивницы и бронхоспазма. Одновременный прием нитроглицерина и ацетилцистеина может привести к усилению вазодилатирующего эффекта нитроглицерина.

Широкое применение в педиатрической практике имеют препараты амброксола, который является активным метаболитом бромгексина. Амброксол оказывает выраженное муколитическое, отхаркивающее, противовоспалительное действие. Муколитический эффект достигается путем разрушения кислых мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты, что в результате приводит к уменьшению ее вязкости. Амброксол стимулирует клетки желез слизистой оболочки бронхов, изменяет химический состав их секрета (увеличивается синтез нейтральных мукополисахаридов). Амброксол усиливает выделение легочного сурфактанта путем прямого воздействия на альвеоциты II типа и клетки Клара в бронхиолах, а также стимулирует цилиарную активность, обладает антиоксидантной активностью. Это приводит к увеличению секреции и выделению слизи, улучшению мукоцилиарного клиренса. Активация секреции жидкости и увеличение мукоцилиарного клиренса облегчают выведение слизи и уменьшают кашель. Препарат усиливает двигательную активность ресничек мерцательного эпителия бронхов и перистальтики бронхов, увеличивая мукоцилиарный транспорт мокроты, также он оказывает незначительное противокашлевое действие. Амброксол потенцирует действие антибиотиков: способствует увеличению концентрации амоксициллина, цефуроксима, эритромицина, доксициклина в бронхолегочном секрете и в тканях [22,28,37,43].

Мукорегуляторы — лекарственные препараты, увеличивающие синтез сиаломуцинов (мукорегулирующий эффект) и изменяющие вязкость бронхиального секрета (муколитический эффект). Среди препаратов этой группы наиболее известны лекарственные средства на основе карбоцистеина (S-карбоксиметилцистеин; имеется также лизиновая соль карбоцистеина — S-карбоксиметилцистеина лизинат).

Препараты, содержащие карбоцистеин, выпускаются многими компаниями. В Украине референтным препаратом карбоцистеина является препарат Флюдитек. Флюдитек выпускается французской компанией «Иннотек Интернациональ» в виде сиропа 5% карбоцистеина для взрослых и 2% карбоцистеина для детей. Флюдитек применяется у детей старше двух лет при лечении симптомов нарушений бронхиальной секреции и выведения мокроты, особенно при острых бронхолегочных заболеваниях, например, при остром бронхите; при обострениях хронических заболеваний дыхательной системы [24].

Доклинические и клинические исследования показали, что карбоцистеин обладает уникальной способностью усиливать синтез сиаломуцинов — важнейшего структурного компонента слизи, результатом чего является восстановление баланса между сиаломуцинами и фукомуцинами [68], нормализация вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета [73]. В отличие от истинных муколитиков (N-ацетилцистеина, N-ацестелина), карбоцистеин не оказывает непосредственного действия на структуру слизи. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что карбоцистеин стимулирует трансэпителиальный транспорт хлоридов, что может быть еще одним из объяснений мукорегуляторной активности препарата [62].

Благодаря нормализации реологических свойств секрета, между слоем вязкой, патологической слизи и слизистой оболочкой образуется новая прослойка слизи с нормальными свойствами. Она оттесняет кверху слой «старой» слизи, при этом реснички мерцательного эпителия уже становятся погруженными не в густой секрет, а в слизь с нормальной вязкостью, что облегчает их работу. Это создает условия для возобновления нормальной деятельности мукоцилиарного клиренса. Густая, вязкая слизь при этом эвакуируется и удаляется из организма, находясь на поверхности «нормальной» слизи [40,41].

Кроме мукорегуляторной активности было доказано, что под влиянием карбоцистеина возрастает частота движений ресничек цилиарных клеток [60]. Данное свойство препарата дополнительно усиливает мукоцилиарный клиренс. Исследование изменения частоты движений ресничек клеток дыхательного эпителия слизистой носа людей с хроническими синуситами при применении КЦ показало значительное ускорение данного показателя на фоне лечения препаратом [60].

Помимо мукоактивного эффекта препарат обладает выраженной противовоспалительной активностью. Карбоцистеин уменьшает выраженность нейтрофильной инфильтрации воздухоносных путей [54], уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов. Кроме того, карбоцистеин значительно снижает оксидативный стресс, предотвращая образование свободных радикалов при воспалительном процессе [57,83]. Также антиоксидантные свойства карбоцистеина обусловлены его способностью посредством активации трансмембранного транспорта увеличивать внутриклеточный «приток» (flux) хлоридов и глутатиона [67], которые являются одним из действенных буферов, препятствующих развитию оксидативного стресса или ослабляющих его негативные последствия [64]. Антиоксидантное действие карбоцистеина (Флюдитек) при включении его в терапию больных с хронической обструктивной болезнью легких отмечалось в виде более выраженного снижения активности перекисного окисления липидов по сравнению с пациентами, не получавшими карбоцистеин: снижались концентрации первичных и вторичных продуктов липидной перекисидации, а также повышалась активность ферментов антиоксидантной защиты и резистентности липопротеидов низкой плотности к окислению у этих пациентов [49].

Показано ингибирующее действие карбоцистеина на размножение респираторных бактериальных и вирусных агентов, вызывающих грипп и другие респираторные инфекции, а также предотвращение проникновения данных вирусов в клетки дыхательного эпителия:

- имеются доказательства (*in vitro*) того, что препарат ингибирует проникновение и размножение риновируса [83];
- вируса сезонного гриппа А — путем снижения плотности поверхностных рецепторов, ответственных за взаимодействие с вирусом гриппа А; карбоцистеин повышал рН эндосом, содержащих вирус, что препятствовало выходу вириона в цитоплазму [81];
- респираторно-синцитиальной (РС) вирусной инфекции: при заражении *in vitro* культуры эпителиальных клеток человеческой трахеи использование карбоцистеина приводило к ингибированию размножения вируса, а при профилактическом использовании — к предотвращению проникновения вирионов в клетки путем снижения мембранной экспрессии рецепторов к РС-вирусу [53];

- применение карбоцистеина предотвращает адгезию *Streptococcus pneumoniae* или уменьшает ее прочность путем снижения количества рецепторов на поверхности альвеолоцитов [75,78];
- на модели фарингеального эпителия человека было показано, что при оральном назначении мукорегулятора S-карбоксиметилцистеина снижается количество клеток *Moraxella catarrhalis*, прикрепленных к фарингеальному эпителию, на 35–45%. С помощью электронной микроскопии было выявлено, что тонкий, зернистый, электронно плотный, окрашиваемый рутениевым красным, слой на поверхности клеток фарингеального эпителия исчезал после обработки мукорегулятором. Сделано предположение, что этот слой содержит рецептор, ответственный за прикрепление респираторного патогена *Moraxella catarrhalis* к фарингеальному эпителию, чем частично объясняется терапевтическое действие мукорегулятора, в частности карбоцистеина, при хронических респираторных заболеваниях [84].

Карбоцистеин (Флюдитек) увеличивает местную продукцию секреторного IgA, стимулируя этим специфические иммунные механизмы защиты слизистой оболочки дыхательных путей [32,34].

Для препарата характерен синергизм с антибиотиками (цефуроксимом, джозамицином): при одновременном приеме он увеличивает концентрацию антибиотиков в секрете респираторного тракта на 20%. Карбоцистеин потенцирует эффективность теофиллина, при одновременном приеме с глюкокортикоидами наблюдается синергизм действия на дыхательные пути [11,13].

Учитывая основные фармакологические эффекты карбоцистеина, он может применяться в комплексной терапии заболеваний респираторного тракта, которые сопровождаются воспалительной реакцией с гиперсекрецией слизи, различных по топике поражения, как на уровне бронхов, бронхиол, так и носоглотки, придаточных пазух носа и среднего уха [33,35,37].

Имеется большой опыт использования карбоцистеина (Флюдитека) в отоларингологии, как у взрослых, так и у детей.

Результаты исследований (с использованием плацебо-контроля) по изучению эффективности карбоцистеина при ринитах, ринофарингитах [61], риносинуситах [58] показали значительное улучшение клинических проявлений заболевания. При хронических ринитах, ринофарингитах по сравнению с плацебо существенно сокращалось время назального дренажа — на фоне приема карбоцистеина оно приближалось к нормальному, улучшалось носовое дыхание, восстанавливалось обоняние [61]. При риносинуситах на фоне приема карбоцистеина отмечалась достоверно более выраженная положительная динамика по сравнению с плацебо купирования отека и гиперемии слизистой, уменьшения/отсутствия слизисто-гнойного отделяемого из носа, рентгенологической картины риносинусита.

Очень интересные результаты были получены в слепом исследовании, в котором карбоцистеин сравнивался с плацебо [70,76,77] при катаральном отите, — слух улучшался только у больных, получавших карбоцистеин. Общей результат этих исследований — применение карбоцистеина при ринофарингитах, риносинуситах и серозно-слизистых отитах позволяет добиться регресса всех симптомов, связанных с застоем патологической слизи. При острой патологии сочетание карбоцистеина с антибиотиком ведет к улучшению результатов антибиотикотерапии.

Опыт применения карбоцистеина (Флюдитека) у 65 больных, страдающих острым или хроническим гаймо-

ритом в стадии обострения (возраст пациентов от 18 до 63 лет), в составе комплексного лечения с включением антибиотикотерапии свидетельствовали о том, что с третьего дня установлена устойчивая тенденция ($p=0,055$) к снижению, а к пятым суткам — значительное уменьшение субъективной (головная боль, anosmia, ринорея, назальная обструкция) и объективной симптоматики гайморита (болезненность при пальпации передней стенки верхнечелюстных пазух, наличие патологического отделяемого, отек и гиперемия слизистой оболочки), к 10-м суткам определялись бактериологическая санация носового секрета (в отношении атипичных возбудителей — к 30-м суткам) и статистически достоверное улучшение функции мерцательного эпителия ($p<0,01$). Положительная динамика патологических изменений в пазухах по данным ультразвукового исследования начиналась с третьих суток. А к 30-м суткам у большинства больных результаты рентгенологического и ультразвукового исследований соответствовали норме ($p<0,05$) [38].

В исследовании Y. Majima и соавт. (2012) по изучению эффекта длительной (12-недельной) комбинированной терапии хронического риносинусита у 425 взрослых пациентов, из которых 213 больных в течение 12 недель получали антибиотикотерапию кларитромицином в комбинации с карбоцистеином, а 212 — монотерапию такой же дозой кларитромицина (контроль), риноскопически оценивались количественные и качественные характеристики назального отделяемого, постназального затекания слизи и проводилась компьютерная томография придаточных пазух носа. При этом значительная положительная динамика перечисленных проявлений отмечалась у 64% больных, получавших вместе с антибактериальной терапией мукорегулятор карбоцистеин, и только у 45,6% из контрольной ($p=0,001$) [63].

Результаты исследования по использованию Флюдитека (карбоцистеина) при лечении инфекционных ринитов в сочетании с аллергическим персистирующим ринитом у детей [45], инфекционных ринитов с сопутствующим хроническим аденоидитом [46], острых риносинуситов, острых ринофарингитов, острого экссудативного среднего отита [3] свидетельствуют об эффективности этого мукорегулятора при комплексном лечении инфекционного ринита в детском возрасте. Выздоровление наступало быстрее при использовании Флюдитека в комплексном лечении инфекционного ринита быстрее, чем в контрольной группе. Это отмечено не только на основании ликвидации, прежде всего таких симптомов, как затруднение носового дыхания и отделяемого из носа. Объективными критериями более быстрой ликвидации воспалительного процесса при использовании сиропа Флюдитека служили: степень восстановления транспортной функции слизистой оболочки полости носа; нормализация состава назального секрета, в том числе и клеточного, свидетельствующая о морфологическом восстановлении эпителия, покрывающего полость носа, а также положительная динамика показателей риноманометрии [45].

При хронических аденоидитах одним из факторов нарушения носового дыхания и возникновения синдрома постназального затекания слизи, приводящего к возникновению длительного кашля, выступает образование большого количества густого слизисто-гнойного секрета в области задней части носоглотки. Включение Флюдитека в терапию инфекционных ринитов с сопутствующим хроническим аденоидитом свидетельствовало о более раннем выздоровлении детей в основной группе по сравнению с контрольной группой, что выражалось ранним купированием кашля, более быстрым улучшением

носового дыхания и уменьшением отечности слизистой оболочки. Особые различия в группах исследования проявились в количестве, длительности и характере отделяемого: с 3–4-го дня на фоне приема карбоцистеина стал меняться его характер (выделения становились менее густыми) и наблюдалось уменьшение его количества, что способствовало лучшей его элиминации при отсмаркивании и при промывании [46]. Это позволило авторам сделать вывод об эффективности, безопасности и патогенетической оправданности применения препарата для лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей.

На сегодняшний день накоплен большой опыт терапевтической эффективности карбоцистеина у взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких у ХОБЛ (снижение частоты обострений и улучшение качества жизни пациентов) [49,52,71,79,82,85].

Результаты самого масштабного исследования PEACE (Preventive Effect on ACute Exacerbation) — двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего 709 больных ХОБЛ, которые принимали карбоцистеин или плацебо в течение года [85], свидетельствовали, что в группе пациентов, принимавших мукоактивный препарат, частота обострений оказалась на 25% ниже по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо.

Имеется опыт эффективного и безопасного применения карбоцистеина (Флюдитека) в педиатрической практике при бронхитах, в т.ч. обструктивных, и бронхиальной астме [4,6,7,14,15,16,36].

Г.Л. Балясинская, Е.Ю. Тимаков (2010) сравнили терапевтическую эффективность амброксола и карбоцистеина (Флюдитек) при лечении острого обструктивного бронхита у детей в возрасте от четырех месяцев до 5 лет с сочетанной ЛОР-патологией (гнойные отиты, синуситы). В группе детей, получавших в составе комплексной терапии карбоцистеин, наблюдалась лучшая динамика относительно бронхообструктивного синдрома (раннее по сравнению с первой группой исчезновение сухих свистящих и жужжащих хрипов, нормализация соотношения длины вдоха и выдоха), чем в группе детей, получавших в качестве муколитика амброксол. Включение в терапию острого обструктивного бронхита Флюдитека позволило сократить в 1,5 раза сроки госпитализации, в 1,4 раза продолжительность течения заболевания, а также снизить курсовую дозу бронхолитиков и глюкокортикостероидов [4].

Результаты клинического исследования эффективности и безопасности препарата Флюдитек [16] в комплексе лечения ОРВИ у детей с бронхиальной астмой (100 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет) показали, что его использование привело к улучшению клинико-функциональных параметров. Положительный клинический эффект Флюдитека сопровождался не только благоприятной динамикой кашля и ринита, но и, что важно, нормализацией местного иммунитета ротоглотки (повышение продукции секреторного IgA) и снижением частоты обострений бронхиальной астмы при присоединении ОРВИ. Незначительные побочные реакции (боль в эпигастрии, тошнота) были отмечены у 4% пациентов, аллергических проявлений не было.

Результаты клинических исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности Флюдитека в терапии простого острого бронхита у детей [6,7,37]. Авторы делают вывод, что назначение карбоцистеина (Флюдитека) является патогенетически обоснованным, позволяет сократить сроки лечения и повысить качество жизни пациента. Более того, по результатам исследования, Флюдитек оказал более значимое влияние на купи-

рование основных клинических проявлений острого бронхита в сравнении с ацетицистеином [36], растительными отхаркивающими препаратами [6], ингаляционной терапией фитосборами, щелочными растворами [7].

Исследование применения Флюдитека в комплексной терапии кашля у курящих подростков [8] показало наиболее выраженное влияние препарата на отхождение мокроты и уменьшение интенсивности кашля.

Для педиатров особое значение имеет безопасность препаратов, которые применяются у детей. Флюдитек показал высокий профиль безопасности в клинических исследованиях [32,56,59]. Наиболее значимым является систематический кокрановский обзор 34 исследований, включавших 2064 ребенка старше двух лет, проведенный Y.C. Duijvestijn и соавт. (2009) с целью выявления эффективности и профиля безопасности муколитиков при ОРЗ. Был сделан вывод о высоком профиле безопасности карбоцистеина у детей старше двух лет [51].

Существуют общие ограничения в применении муколитических препаратов: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; состояния, при которых отмечается легочное кровотечение. Не рекомендуется комбинировать муколитические препараты с противокашлевыми [27,33,35,47].

При подборе лекарственных препаратов, улучшающих откашливание мокроты, необходимо также соблюдение следующих условий [35]:

- муколитики рационально использовать в то время суток, когда ребенок наиболее активен;
- при использовании муколитиков необходимо обеспечить эффективный дренаж бронхиального дерева (кинезитерапию);
- больной должен дополнительно к физиологической норме выпивать еще 15–20% жидкости на патологические потери;
- больному нельзя назначать препараты, обезвоживающие его организм (мочегонные, слабительные и т.п.);
- больному нельзя назначать препараты, тормозящие кашлевой рефлекс и накапливающие бронхиальный секрет в дыхательных путях, и Н1-блокаторы I поколения, которые сгущают мокроту.

Таким образом, физиологически кашель призван выполнять функцию защиты дыхательных путей, и врачебная тактика должна быть, в первую очередь, максимально направлена на оптимизацию кашля как защитного механизма. При решении вопроса о выборе препарата, влияющего на кашель, следует учитывать то, что непродуктивный кашель у детей раннего возраста чаще обусловлен не повышенной возбудимостью кашлевого центра, а повышенной вязкостью мокроты, нарушением ее скольжения по бронхиальному дереву, недостаточной активностью реснитчатого эпителия бронхов. Поэтому у детей раннего возраста (до четырех лет) при лечении кашля, наряду с этиотропной терапией, предпочтение нужно отдавать назначению препаратов, улучшающих реологию мокроты.

Кашель в подавляющем большинстве случаев является симптомом заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов у детей, требует дифференцированного подхода к терапии с учетом причинных факторов, возрастных особенностей, патогенетических механизмов. Препарат карбоцистеина Флюдитек является эффективным и безопасным в комплексном лечении заболеваний дыхательной системы и ЛОР-органов у детей. Приведенные данные свидетельствуют, что карбоцистеин может быть препаратом выбора для мукоактивной терапии ОРЗ у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Кашель» Наказ МОЗ України від 08.06.2015 №327 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при кашлі».
2. Адапт.клін.настанова. Гострі респіраторні вірусні інфекції : навчальний посібник / М. А. Андрейчин, В. П. Малий, Л. Я. Ковальчук [та ін.] ; за ред. М. А. Андрейчина, В. П. Малога. — Тернопіль : ТДМУ ; Укрмедкнига, 2011. — 303 с.
3. Балясинская Г. Л. Значение мукоактивной терапии в лечении острых синуситов у детей / Г. Л. Балясинская, С. Р. Люманова, Р. И. Ланда // Рос. оториноларингол. — 2006. — № 6 (25). — С. 84—86.
4. Балясинская Г. Л. Опыт применения карбоцистена в терапии детей раннего возраста с острым обструктивным бронхитом / Г. Л. Балясинская, Е. Ю. Тимаков // Пульмонология. детского возраста: проблемы и решения. — 2010. — № 10. — С. 102—104.
5. Березняков И.Г. Кашель: от диагноза к лечению / И.Г. Березняков // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 5(209)
6. Белих Н.А. Досвід застосування карбоцистеїну у дітей з гострими респіраторними захворюваннями / Н. А. Белих // Совр. педиатрия. — 2012. — N 5. — С. 74—78.
7. Бойко, Н. С. Опыт использования карбоцистеина педиатрической практике / Н. С. Бойко, Ю. В. Марушко // Совр. педиатрия. — 2012. — N 7. — С. 115—120.
8. Бойкова Н. Э. Муколитическая терапия при заболеваниях верхних отделов дыхательного тракта у курящих подростков / Н. Э. Бойкова, Г. Д. Тарасова // Совр. педиатрия. — 2011. — № 2 (36). — С. 1—4
9. Геппе Н.А. Муколитические и противокашлевые средства в практике педиатра (лекция) / Н. А. Геппе, А. Б. Малахов // Дет. доктор. — 1999 — № 4. — С. 42—45.
10. Геппе Н.А. Ацетилцистеин в лечении кашля у детей / Н. А. Геппе, М. Н. Снегоцкая, А. А. Никитенко // Consilium Medicum. — 2007. — № 2. — С. 35—40.
11. Геппе Н.А. Место мукорегуляторов в терапии бронхолегочных заболеваний у детей / Н. А. Геппе, М. Н. Снегоцкая // Фарматека. — 2004 — №17. — С.35—39.
12. Глобальный план ВОЗ по подготовке к борьбе с гриппом. WHO/CDS/CSR/GIP/2012/5.WHO/CDS/CSR/GIP/2012/5.
13. Дронова О.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: акцент на муколитики / О. И. Дронова // Рус. мед. журн. — 2007. — №15 (18).
14. Ермакова И.Н. Эффективность мукорегуляторов в терапии острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой / И. Н. Ермакова, Ю. Л. Мизерницкий // Consilium medicum. — 2008. — №2 — С.73—75
15. Ермакова И.Н. Карбоцистеин (Флюдитек) в комплексной терапии рецидивирующих респираторных инфекций нижних дыхательных путей у детей / И.Н.Ермакова, Ю. Л. Мизерницкий // Земский Врач. — 2012. — №5(16). — С. 17—21.
16. Ермакова И.Н. Влияние мукорегуляторов на состояние местного иммунитета дыхательных путей и уровень межклеточных взаимодействий при комплексном лечении ОРВИ у детей с бронхиальной астмой / И.Н.Ермакова, Ю. Л. Мизерницкий, Е. Л.Кривошеина // Вопр. практ. педиатрии. — 2009. — Т. 4 — С. 17—21.
17. Ершова И.Б. ОРЗ у детей. Дифференцированная терапия / И. Б. Ершова, И. А. Коваленко, Е.Н. Кузнецина // Часописи — 2006. — №2.
18. Зайцева О.В. Лечение кашля у детей / О. В. Зайцева // Consilium medicum. Педиатрия (Прил.). — 2009. — № 3. — С. 76—80.
19. Зайцева О.В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему / О. В. Зайцева // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. — 2004. — № 4. — С. 71—82.
20. Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей / О. В. Зайцева // Рус.мед.журнал. — 2009. — № 17 (19). — С.1217—1222.
21. Захарова И.Н. Кашель у детей: дифференциальная диагностика и тактика лечения / И. Н.Захарова, Ю. А. Дмитриева // Consilium Medicum Ukraina — 2010. — № 1. — С. 31—37.
22. Захарова И.Н. Дифференцированный подход к терапии кашля у детей / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева, А. Л. Заплатников // Consilium medicum. Педиатрия (Прил.). — 2010. — № 3. — С. 48—52.
23. Ильенко Л.И. Противокашлевая и мукорегулирующая терапия у детей: традиционные и нетрадиционные подходы к лечению / Ильенко Л.И., Гаращенко Т.И., Патудин А.В. — М.: МИА, 2007.
24. Инструкция применения препарата Флюдитек сироп 2%, 5% по 125 мл во флаконах №1. — Режим доступа: URL: <http://www.drlz.com.ua>
25. Катилев. А.В. Клиническая диагностика хронического кашля у детей / А.В. Катилев, А.В. Мазулов, Д.В. Дмитриев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2008. — № 5/2. — Режим доступу URL: <http://kiai.com.ua/article/234.html>.
26. Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках / И. Л. Клячкина // Consilium Medicum Ukraina. — 2011. — № 1.
27. Компендиум 2015. — Лекарственные препараты (2015). — Режим доступа: URL: <http://compendium.com.ua/info/2296/>,
28. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения : пособие для врачей / Н. А. Коровина [и соавт.]. — М.: 2002. — 40 с.
29. Мавродий В. М. Аллергология: устранение гиперчувствительности: рекомендации для десенсибилизирующ. врачей / В. М. Мавродий; Ассоц. Семейных врачей Одес. Региона. — Донецк : Заславский А.Ю., 2012. — 111 с.
30. Пропедевтична педіатрія : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації/ В.Г. Майданник, В.Г. Бурлай, О.З. Гнатейко, К.Д. Дука, Ю.М. Начитайло, М.В. Хайтович; за ред. В.Г. Майданника. — Вінниця : Нова книга, 2012. — 879 с.,
31. Марушко Ю.В. Фармакотерапія захворювань органів дихання у дітей: науково-інформаційний посібник / Ю.В.Марушко, Т. В. Марушко . — К.: Приватна друкарня ФО-П Петришин Г.М., 2011. — 469 с.
32. Марушко, Ю. В. Применение карбоцистеина в терапии респираторной патологии у детей / Ю. В. Марушко // Совр. педиатрия. — 2012. — N 4. — С. 112—118.
33. Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей // Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / Под общ. ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. — Т. 1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии / Под ред. С.Ю. Каганова. — М.: Медпрактика-М, 2002. — С. 123—140.,
34. Мизерницкий Ю.Л., Ермакова И.Н.Современные мукоактивные препараты в терапии острых респираторных заболеваний у детей / Ю. Л.Мизерницкий, И.Н. Ермакова // Consilium medicum. — 2007. — №1 (Т.9) — С. 53—56.
35. Михайлов И.Б. Основы фармакотерапии детей и взрослых: руководство для врачей / И.Б. Михайлов. — М.: АСТ; СПб.: Сова, 2005.
36. Соловьева Н.А. Мукоактивная терапия при лечении острых респираторных инфекций у детей / Н. А. Соловьева, Г. А. Кулакова, Е. А. Курмаева // Практик. медицина — 2013. — №6 (75). — С. 191—198.
37. Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких / С. И.Овчаренко // РМЖ. — 2002. — № 10 (4). — С. 153—157.
38. Овчинников А.Ю. Положительный опыт комплексного консервативного лечения острого и хронического гайморита в стадии обострения. Эффективная фармакотерапия / А. Ю.Овчинников, М. А. Панякина // Пульмонология и оториноларингология — 2010. — № 2 — С. 84—90.

39. Практическая пульмонология детского возраста (справочник) / под ред. В.К. Таточенко. — 3-е изд. — М.: 2006. — С. 22—118.
40. Марушко Ю.В. Применение карбоцистеина в терапии респираторной патологии у детей / Ю.В. Марушко // Совр. педиатрия. — 2012. — № 4(44).
41. Рязанцев С. В. Роль Флюдитека (карбоцистеина) в муколитической терапии верхних дыхательных путей и уха / С. В. Рязанцев // Рос. оториноларингол. — 2005. — № 6.
42. Самсыгина Г. А. Как лечить кашель у детей / Г. А. Самсыгина // Лечащий врач. — 2000 — №3.
43. Самсыгина Г.А. Место муколитических средств в лечении кашля у детей / Г. А. Самсыгина, Г. Н. Буслаева // Соп. Мед. Педиатрия (Прил.) — 2007. — № 2. — С. 22—25.
44. Синопальников А.И. Мукоактивные препараты и обострение хронической обструктивной болезни легких (фокус на карбоцистеин) / А. И. Синопальников // Фарматека. — Режим доступа: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/8582>.
45. Тарасова Г.Д. Влияние Флюдитека на воспаление полости носа / Г. Д. Тарасова // Рос. ринология — 2005. — №2. — С. 201.
46. Тарасова Г.Д. Флюдитек в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей / Г. Д. Тарасова, Т. В. Иванова, П. Г. Протасов // Рос. оториноларингология — 2005. — №6(19). — С. 77—81.
47. Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение / В. К. Таточенко // Лечащий врач — 2008. — № 3.
48. Шмелев Е.И. Кашель при воспалительных заболеваниях легких: диагностика и лечение / Е. И. Шмелев. — М.: 2009.
49. Место карбоцистеина в комплексной терапии у больных ХОБЛ / Е. Г. Шуганов, Е. А. Шелест, Т. Ю. Гнеушева, Ж. М. Салмаси, А. Е. Шуганов // Земский Врач — 2014. — № 1 (22).
50. Юлиш Е. И. Дифференцированный подход к лечению кашля у детей / Е. И. Юлиш, О. Е. Чернышева, Е. В. Глинская // Здоровье ребенка — 2013. — № 1(44). — С. 33—39.
51. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease / Duijvestijn Y. C., Mourdi N., Smucny J. [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. — 2009. — Jan. — Vol. 21 (1). — CD003124
52. Allegra L. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial / L. Allegra, Cl. Cordaro, C. Grassi // Respiration — 1996. — Vol. 63 — P.174—80.
53. Asada M. I-carbocysteine inhibits respiratory syncytial virus infection in human tracheal epithelial cells / M. Asada, M. Yoshida, Y. Hatachi // Respiratory Physiology and Neurobiology. — 2012. — Vol. 180 (1). — P. 112—118.
54. Effectiveness of carbocysteine lysine salt monohydrate on models of airway inflammation and hyper-responsiveness / Asti C., Melillo G., Caselli G.F. [et al.]. // Pharmacol Res — 1995. — Vol. 31. — P. 387—92.
55. Braga P.C. Drugs in Bronchial Mucology / P.C. Braga, L. Allegra. — Raven Press, 1989.
56. Carbocysteine normalizes the viscous property of mucus through regulation of fucosylated and sialylated sugar chain on airway mucins / Ishibashi Y., Takayama G., Inouye Y., Taniguchi A. // European Journal of Pharmacology. — 2010. — Vol. 641 (2—3). — P. 226—228.
57. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases / Macci A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. // Expert Opinion in Pharmacotherapy. — 2009. — Vol. 10 (4). — P. 693—703.
58. Catalano G.B. La carbocisteina nella patologia flogistica cronica rinosinusale / G. B. Catalano, N. Mallanino, A. Serra // Otorinolaringologia — 1981. — Vol. 31 — P.1—11.
59. Causes and clinical features of subacute cough / Kwon N. H., Oh M. J., Min T. H. [et al.]. // Chest. — 2006. — Vol. 129. — P. 1142—1147
60. Chang A. B. Cough throughout life: children, adults and the senile / A. B. Chang, J. G. Widdicombe // Pulm Pharmacol Ther. — 2007. — Vol. 20. — P. 371—382.
61. Chezzi G.L. Valutazione control-lata di un mucoregolatore, la carbocisteina, in un gruppo di pazzi-enti affetti da rinopatie croniche catarrali / G. L. Chezzi, P. Zanocco, G. Arrigoni // La Carbocisteina Oggi, Settembre — 1987.
62. Stimulation of Cl- secretion by the mucocactive drug S-carboxymethylcysteinyllysine salt in the isolated rabbit trachea / Colombo B., Turconi P., Daffonchio L. [et al.] // Euro Respir J. — 1994. — Vol.7 — P.1622—1628.
63. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocisteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp / Majima Y., Kurono Y., Hirakawa K. [et al.] // Auris Nasus Larynx. — 2012. — Vol. 39 (1). — P. 38—47.
64. S-CMC-Lys protective effect on human respiratory cells during oxidative stress / Garavaglia M.L., Bononi E., Dossena S. et al. // Cell Physiol Biochem — 2008. — Vol.22 — P.455—464.
65. Glezen W. P. Modifying clinical practices to manage influenza in children effectively / W. P. Glezen // Pediatr Infect Dis J. — 2008. — Vol. 27 (8). — P. 738—743.
66. Goldsobel A. B. Cough in the Pediatric Population / A. B. Goldsobel, B. E. Chipps // The Journal of Pediatric. — 2010. — Vol. 156, № 3. — P. 352—358.
67. S-CMC- Lys-dependent stimulation of electrogenic glutathione secretion by human respiratory epithelium / Guizzardi, Rodighiero S., Binelli A. [et al.] // J. Mol. Med. — 2006. — Vol. 84. — P.97—107.
68. Biochemical mechanism of action of cysteine derivatives on bronchial mucus / Havez R., Degand P., Roussel P. [et al.] // Poumon Coeur. — 1970. — Vol. 26 — P.81—90
69. Hay A.D. The prevalence of symptoms and consultations in preschool children in the Avon Longitudinal study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study / Hay A.D., Heron J., Ness A. // Fam Pract. — 2005. — № 22. — P. 367—741.
70. Kumasava T. Clinical evaluation of SCMC syrup applied in the treatment of otitis media with effusion / Kumasava T., Ushiro K. // Acta Otolaryngol. (Stockh) — 1988 — P. 458, 456—462.
71. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases / Maccio A., Madeddu C., Panzone F. [et al.] // Expert Opin Pharmacother. — 2009. — Vol. 10. — P. 693—703.
72. Memoli M. J. Pandemic and seasonal influenza: therapeutic challenges / M. J. Memoli, D. M. Morens, J. K. Taubenberger // Drug Discov Today. — 2008 — Vol.13 (13—14). — P.590—652
73. Effect of the mucoregulator S-carboxy-methyl-cysteine in patients with chronic bronchitis / Puchelle E., Girard F., Polu J.M. [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1978. — Vol.14 — P. 177—184.
74. Sahin-Yilmaz A. Anatomy and Physiology of the Upper Airway / A. Sahin-Yilmaz, R. M. Naclerio // Proc Am Thorac Soc. — 2011. — Vol. 8. — P. 31—39.
75. S-carboxymethylcysteine inhibits adherence of Streptococcus pneumoniae to human alveolar epithelial cells / Sumitomo T., Nakata M., Yamaguchi M. [et al.] // Journal of Medical Microbiology. — 2012. — Vol. 61. — P. 101—108.
76. Spingo G. Valutazione dell'efficacia della carbocisteina nel trattamento delle otiti catarrali / G. Spingo, G. P. Teatini // Oto. Rino. Laring. — 1981. — Vol. 31 — P.1—4.
77. Spingo G. L'impiego di un mucolitico orale nel trattamento dell'otite sieromucosa / G. Spingo, G. P. Teatini // Nuovo Arch. Ital O R L. — 1977. — Vol. 5. — P. 115—122.
78. Variation in attachment of Streptococcus pneumoniae to human pharyngeal epithelial cells after treatment with S-carboxymethylcysteine /

Флюдітек

НАДІЙНЕ ОЧИЩЕННЯ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



Флюдітек

Потрійна дія³

1 Зменшення продукції секрету^{1,2,3}

2 Зниження в'язкості мокротиння^{3,4,5}

3 Протизапальна дія^{1,2,3,6}

Відновлення мукоциліарного кліренсу
Очищення верхніх дихальних шляхів³

Полегшення відхаркування³

¹ Brown D, et al. Carboysteine. Drug Intell Clin Pharm 1988;22:603-608.

² Brandolini L, et al. Carboysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys) is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs) Eur Cytokine Netw. 2003;14:20-26.

³ Інструкція для медичного застосування препарату Флюдітек.

⁴ Braga PC, et al. Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short term administration of high doses of carboysteine lysine to patients with chronic bronchitis. Respiration. 1990;57:353-358.

⁵ Edwards GF, et al. S-carboxymethyl-cysteine in the fl uidification of sputum and treatment of chronic airways obstruction. Chest. 1976;70:506-513.

⁶ Carignano GE, et al. Exhaled Interleukin-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carboysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys) Eur J Pharmacol 2004; 505: 169-175.



«Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ»
Представництво в Україні: 01001, Київ, вул. М.Житомирська, 6,
тел. (044) 278 06 38, виробник: Іннотера Шузі (Франція).

Склад лікарського засобу: діюча речовина: карбоцистеїн (carboysteine); Флюдітек 2%: 1 мл сиropу містить 20 мг карбоцистеїну; Флюдітек 5%: 1 мл сиropу містить 50 мг карбоцистеїну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які застосовують при каші та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Карбоцистеїн. Код АТС R05C B03. **Показання для застосування.** Лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхолегеневих захворюваннях, наприклад, при гострому бронхіті; при загостреннях хронічних захворювань дихальної системи. **Протипоказання.** Алергічна реакція до будь-якого з компонентів препарату в анамнезі (особливо до метилпарагидроксибензоату або інших солей парагидроксибензоату); печінкова виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у період загострення; тримістр вагітності, у зв'язку з недостатньою кількістю даних щодо тератогенної та ембріотоксичної дії. **Спосіб застосування та дози.** Флюдітек 2%: Діти віком від 2 до 5 років - по 1 доз. ст., наповненому до відмітки 5 мл, 2 рази на день; Діти віком від 5 років до 15 років - по 1 доз. ст., наповненому до відмітки 5 мл, 3 рази на день. Флюдітек 5% - по 1 дозувальному стаканчику, наповненому до відмітки 15 мл, 3 рази на день. **Побічні ефекти.** Дуже рідко можливі розлади травлення, нудота, блювання, біль у шлунку. Через наявність у складі Флюдітеку парагидроксибензоату в поодиноких випадках можуть виникнути алергічні реакції, в тому числі ангіоневротичний набряк, свербіж та шкірне висипання (можливо, віддалені у часі). У разі виникнення побічних ефектів рекомендується зменшити дозу або відмінити прийом препарату. **Категорія відпуску.** Без рецепта. РП № UA/8082/01/01, № UA/8082/01/02, Наказ МОЗ №9593 від 12.07.2013. Матеріал є спеціалізованим і адресований фахівцям опорного здоров'я. Призначений для використання в професійній діяльності медичних або фармацевтичних працівників. Правильний режим інформації, викладеної в цьому виданні або при поширенні матеріалу на спеціалізованих заходах, в першу чергу визначається Законом України «Про науково-технічну інформацію» №3322-XII від 25.06.1999р.

- E. Suer, S. Sayrac, E. Sarinay [et al.] // J Infect Chemother — 2008. — Vol.14 — P.333—336.
79. Tatsumi K, Fukuchi Y. Carbocysteine improves quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Tatsumi, Y. Fukuchi // J. Am. Geriatr. Soc. — 2007. — Vol.55. — P.1884—1886.
80. Community-acquired pathogens associated with prolonged cough in children: a prospective cohort study / F. G. Versteegh, G. J. Weverling, M. F. Peeters [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. — 2005. — Vol.10. — P.801—807.
81. Yamaya M. Inhibitory effects of carbocysteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells / M. Yamaya, H. Nishimura, K. Shinya // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. — 2010. — Vol. 299 (2). — P. 160—168.
82. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. Yasuda, M. Yamaya, T. Sasaki [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. — 2006. — Vol.54. — P.378—380.
83. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells / H. Yasuda, M. Yamaya, T. Sasaki [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28. — P.51—58.
84. The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of *Moraxella catarrhalis* to human pharyngeal epithelial cells / Zheng Can Hong, Ahmed Kamruddin, Rikitomi Naoto, Martinez Glenda, Nagatake Tsuyoshi // Microbiol. and Immunol. — N 2 — 1999. — Vol.43 — P.17—113
85. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebo-controlled study / J.P. Zheng, J. Kang, S.G. Huang [et al.] // Lancet. — 2008. — Vol. 371. — P. 2013—2018.

Мукорегуляторні препарати у терапії кашлю при респіраторної патології у дітей (огляд літератури)

В.В. Бережний, Н.П. Гляделова

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

Кашель є найбільш частим симптомом респіраторних захворювань у дітей. Симптом кашлю вимагає диференційованого підходу до вибору лікувальної тактики з урахуванням етіології, вікових особливостей респіраторного тракту у дітей та патогенетичних механізмів розвитку кашлю. У статті наведено огляд літератури щодо використання мукорегуляторного препарату Флюдітек при захворюваннях органів дихання у дітей.

Ключові слова: кашель, діти, мукоактивні препарати, карбоцистеїн, Флюдітек.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):57-66; doi10.15574/SP.2015.72.57

Mukoregulative preparations in the treatment of cough due to the respiratory tract diseases in children (literature review)

V.V. Bereznoi, N.P. Glyadelova

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

Cough is the most common symptom of respiratory tract diseases in children. Symptom of cough requires a differentiated approach in the choice of treatment strategy. It is necessary to take into account etiology, age characteristics of children's respiratory tract and pathogenetic mechanisms of development of cough. The literature review on the use of the mucolytic (mukoregulative) preparation "Fluditec" during the respiratory tract diseases in children is presented in the article.

Key words: cough, children mucoactive preparations, carbocysteine, Fluditec.

Сведения об авторах:

Бережний Вячеслав Владимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Гляделова Наталья Павловна — к.мед.н., доц. . каф. педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 30.11.2015 г.

УДК 616.233-002-036.11-092:615.37

П.О. Колесник, В.В. Петрішак, С.В. Цяпець

Оцінка ефективності препарату «Гербіон сироп плюща» залежно від терміну його призначення дітям з гострим простим бронхітом

Ужгородський національний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):67-73; doi10.15574/SP.2015.72.67

Мета: вивчення ефективності екстракту плюща у лікуванні дітей з гострим простим бронхітом залежно від терміну його призначення та оцінка впливу симптомів хвороби на самопочуття пацієнта та щоденні справи.

Пацієнти і методи. У дослідженні взяли участь 72 дітей віком 2–10 років, які мали симптоми гострого бронхіту. У першу групу ввійшли діти, які отримували терапію препаратом «Гербіон сироп плюща» у вікових дозах з першого дня хвороби; другу групу склали діти, які звернулися по допомогу на 4–5 день хвороби у зв'язку із погіршенням стану. Стан пацієнтів за оцінювали на момент звернення до лікаря та на 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й день терапії.

Результати. Встановлено ефективність препарату «Гербіон сироп плюща» у лікуванні гострого бронхіту у дітей. Призначення за першого дня кашлю дозволило досягти переведення сухого інтенсивного кашлю у м'який інтенсивний та вологий протягом п'яти днів та скоротити перебіг хвороби до 10–12 днів, а також зменшити тривалість гіпертермії, що позитивно відобразилось на загальному самопочутті пацієнтів та їх інтересі до щоденних справ.

Висновки. «Гербіон сироп плюща» — ефективний та безпечний муколітичний препарат.

Ключові слова: гострий бронхіт, патогенетична терапія, екстракт плюща.

Вступ

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), зокрема гострий бронхіт, є однією з основних причин звернень до сімейного лікаря і педіатра, що часто призводить до тимчасової втрати працездатності [10]. Гострі бронхіти здебільшого викликаються вірусними інфекціями, зокрема респіраторно-синцитіальним вірусом, вірусами Коксакі, грипу, парагрипу, аденовірусами [8].

Зазвичай неускладнене гостре вірусне респіраторне захворювання перебігає протягом семи днів, обмежується ураженням верхніх дихальних шляхів і завершується видужанням. Однак у ряді випадків ГРЗ ускладнюється ураженням ЛОР-органів чи нижніх дихальних шляхів, що збільшує тривалість захворювання. У літературі описане велике популяційне дослідження тривалості застудних захворювань та їх ускладнень (гострий отит, фарингіт, риносинусит, бронхіт), у результаті якого було встановлено, що середній отит перебігає 7–8 днів, фарингіт — 2–7 днів, бронхіоліт — 21 день, риносинусит — 15 днів, а гострий бронхіт — 16 днів (проте в деяких випадках кашель може турбувати пацієнта до 25 днів) [7]. Як відомо, вологий кашель нерідко вказує на ураження нижніх дихальних шляхів. Натомість сухий надсадний кашель імовірніше свідчить про захворювання верхніх дихальних шляхів [16].

Згідно з рекомендаціями Drug Commission of the German Medical Association (AKDAE), пацієнти з гострим неускладненим бронхітом в абсолютній більшості випадків потребують симптоматичної терапії до 10–14 днів [8]. Короткий курс муколітичної терапії вважається виправданим при значній в'язкості бронхіального слизу [3]. Огляд Cochrane Collaboration показав, що застосування муколітиків та відхаркувальних препаратів дозволяє зменшити тривалість захворювання та, відповідно, кількість днів втрати працездатності, а при хронічному бронхіті зменшити число загострень [8]. Також рандомізовані контрольовані випробування (RCT), які порівняли безрецептурні препарати від кашлю з плацебо у дітей і дорослих, що страждали від гострого кашлю, в популяції довели, що гуафенізин, антигістамінні, протинабрякові, броххолітики не є достатньо ефективними як поодиночі, так

і в комбінаціях між собою; лише муколітики та експекторанти показали хорошу ефективність порівняно з плацебо [5].

На відміну від доведеної ефективності муколітичної терапії при гострому бронхіті (у зв'язку з чим дані засоби можуть вважатися основними у лікуванні даного захворювання), антибіотикотерапія не має доказової ефективності порівняно з плацебо [13]. Аналіз виконання даної рекомендації у загальній лікарській практиці був проведений у процесі дослідження Центру з контролю і профілактики захворювань, яке, за сприяння Національної кампанії з правильного використання антибіотиків, проводило ретроспективне дослідження лікування пацієнтів з неспецифічними захворюваннями дихальних шляхів та гострого бронхіту зокрема. Проводився аналіз критеріїв правильності постановки діагнозу гострого бронхіту та відповідності лікування доказовим нормам. При аналізі результатів дослідження було виявлено, що 64% досліджених пацієнтів лікувалися неналежним чином, причому у 77,5% з них домінувало невинувато часте і нераціональне призначення антибіотиків (найбільш поширеними були: азитроміцин (39%), амоксицилін/клавуланат (13%) і моксифлоксацин (7,5%)). Багаторівневий регресійний аналіз показав, що визначними предикторами для нераціонального призначення антибіотикотерапії були кашель, лихоманка і збільшення лімфатичних вузлів [15].

Основа патогенетичного лікування гострого простого бронхіту у дітей і дорослих становить призначення муколітиків та експекторантів, як синтетичних, так і рослинного походження. Аналіз численних порівняльних досліджень ефективності синтетичних та фітопрепаратів муколітичної дії показав, що обидві групи препаратів є дієвими та однаково ефективними у лікуванні неспецифічних інфекційних захворювань нижніх дихальних шляхів [1]. У дослідженні німецьких вчених вивчалася мотивація та комплаєнтність щодо прийому фітопрепаратів пацієнтами з гострим бронхітом. Виявилось, що 43% усіх призначень муколітиків складає екстракт плюща, причому перевагу фітопрепаратам надавали здебільшого жінки високого фінансового достатку, з вищою освітою, мешканки великих міст [14]. Інші фітопрепарати у дітей до 12 років,

зокрема пеларгонія, повинні застосовуватися у комплексному лікуванні з іншими препаратами рослинного чи синтетичного походження [9].

Препарати, що містять екстракт плюща, можуть використовуватися як засіб монотерапії при лікуванні гострого бронхіту [11]. Подвійні сліпі рандомізовані дослідження дії фітомуколітиків, зокрема екстракту плюща, при гострому бронхіті показали високу ефективність (за шкалою оцінки важкості бронхіту БСС) та дуже низький (2%) рівень незначних негативних ефектів [5]. Оцінка складу фітопрепаратів плюща методом рідинної хроматографії встановила наявність у його етаноловому екстракті 30% шести основних діючих речовин: хлорогенової кислоти, рутину, нікотифлорину, гедеракозиду С, гедерасAPONiну В і С і α -гедерину [1].

Дослідження дітей віком 6–11 років з неконтрольованою бронхіальною астмою на тлі базисної терапії будесонідом і призначення препаратів плюща показали кращий додатковий бронхолітичний ефект у пацієнтів тематичної групи. Бронхолітичний і секретолітичний ефект листя плюща пояснюють дією α -гедерину, який інгібує інтерналізацію β 2-адренорецепторів. Також α -гедерин призводить до зменшення рівня іонів кальцію у клітинах альвеолярного епітелію, що сприяє бронходилатації. Незважаючи на наявність в екстракті плюща таких інгредієнтів, як протокатехова, неохлорогенова, хлорогенова, криптохлорогенова кислоти та рутин, достатній β 2-міметичний ефект (а також збільшення продукції сурфактанту, що знижує в'язкість слизу за рахунок впливу на гладку мускулатуру бронхів та альвеолоцитів II типу) чинить β -гедерин [2]. ГедерасAPONiн С має наблизений до індометацину ефект, що може бути важливим на першій та другій фазі запалення. Також протизапальний ефект чинять гедераколхіциди Е і F, які блокують брадикініни та інші медіатори запалення шляхом змін у простагландиновому каскаді, змінюючи цукрову частину в С3 та Rha7-Glc1-Glc фрагмент в С28 [17]. Антиоксидантним ефектом володіють усі складові екстракту плюща (α -гедерин, гедерасAPONiни – С, Е, F), які показали 94% інгібування перекисного окислення ліпідів та емульсії лінолевої кислоти, зокрема порівняно з токоферолом, гідроксиксанізолом та гідрокситолуолом [17].

У дослідженні, яке проводилось у США за участі понад 2500 дорослих і дітей, хворих на ГРІ, 45% респондентів повідомили, що були непрацездатними або пропускали уроки в перші два дні захворювання, 93% опитаних відмічали поганий сон через закладеність носа і кашель, а у 57% це сприяло зниженню продуктивності на роботі чи вдома [6].

Незважаючи на достатню експериментальну базу щодо використання екстракту плюща для лікування гострих запальних захворювань нижніх дихальних шляхів, що супроводжуються кашлем, недостатньо вивченим залишається питання щодо часу початку терапії, а також впливу симптоматики бронхіту і призначення екстракту плюща на самопочуття дітей протягом захворювання в Україні. Дане питання потребує подальшого вивчення, що і спонукало нас до проведення даного дослідження.

Мета: вивчення ефективності екстракту плюща у лікуванні дітей з гострим простим бронхітом залежно від терміну його призначення (перший чи п'ятий день захворювання) та оцінка впливу симптомів хвороби на самопочуття пацієнта й виконання щоденних справ.

Матеріал і методи дослідження

Для дослідження нами було відібрано 74 дітей віком від 2 до 10 років з гострим простим бронхітом без супутніх коморбідних станів. Діти обстежувалися на базі сімейних амбулаторій м. Ужгорода. Усі лікарі були

ознайомлені з умовами дослідження, критеріями включення і виключення, а також правилами динамічного спостереження дітей та призначення терапії. Результати спостереження пацієнтів заносилися у розроблені нами анкети. Основними критеріями відбору тематичних пацієнтів та постановки діагнозу гострого бронхіту були дані анамнезу (наявність катаральних явищ, що свідчили про ГРВІ), фізикального обстеження, зокрема перкусії (наявність ясного легеневого звуку над обома легеньми), аускультатії (жорстке дихання, сухі та вологі хрипи на вдиху і видиху).

Додатково використовували шкалу оцінки важкості бронхіту (The Bronchitis Severity Score (BSS)), за якою оцінювався кашель, мокротиння, хрипи, задишка та біль у грудях. Оцінка кожного симптому проводиться у балах від 0 до 4, де 0 – це відсутність симптому, а 4 – важкий ступінь наявності даного симптому. Якщо загальна сума балів по всім п'яти симптомам становить 5 і вище, то у пацієнта встановлювався діагноз гострого бронхіту. Також пацієнтам проводились дослідження зовнішнього дихання методом пікфлоуметрії та визначення дихальної недостатності за допомогою пульсоксиметрії з метою виключення обструктивного компонента бронхіту та наявності дихальної недостатності. При підозрі на бактеріальну етіологію бронхіту оцінювали рівень С-реактивного протеїну або ШОЕ та показники білої крові, що вимагало додаткової терапії та спонукало до виключення пацієнтів із дослідження.

Отже у дослідження були включені пацієнти, що відповідали наступним критеріям: діагноз гострого простого бронхіту встановлений на основі фізикального обстеження у день звернення; симптоми захворювання були наявні від 1 по 5 добу та становили 5 і більше балів за шкалою BSS; відсутність обструктивного компонента у дихальній недостатності; етіологія бронхіту ймовірніше за все була вірусною, і дані додаткового дослідження не вказували на наявність бактеріальної інфекції.

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були:

- вік дитини до 2 років чи старше 10 років;
- невідповідність симптомів загальноприйнятим критеріям постановки діагнозу гострого простого бронхіту;
- тривалість бронхіту більше 6 діб на момент первинного огляду;
- наявність супутніх захворювань (бронхіальна астма, хронічний бронхіт, гіперреактивність бронхів) та захворювань інших органів і систем, які могли суттєво вплинути на результати дослідження;
- прийом препаратів з приводу супутніх захворювань;
- прийом препаратів, які могли вплинути на симптоми гострого бронхіту (бета-2 агоністи, протівірусні препарати, антибіотики, кортикостероїди, антигістамінні препарати, імунодепресанти, імуномодулятори, гомеопатичні препарати, побутові засоби для профілактики респіраторних інфекцій);
- підвищена чутливість до компонентів препарату;
- прийом муколітика за 48 годин від моменту первинного огляду;
- участь в іншому дослідженні.

У зв'язку з невиконанням протоколу та умов дослідження (неявка на призначене обстеження; порушення режиму прийому препарату; значне підвищення рівня CRP, що свідчило про бактеріальний характер захворювання і спонукало до перегляду стратегії лікування; призначення додаткової терапії, зокрема антибіотикотерапії; наростання симптомів дихальної недостатності, зокрема зменшення рО₂ у крові за даними пульсоксиметрії,

Таблиця 1

Оцінка клінічних симптомів у тематичних пацієнтів з гострим бронхітом (у балах)

Кількість балів	Клінічний симптом				
	Температура тіла (аксіяльна)	Інтенсивність кашлю	Відходження мокротиння	Задишка	Аускультативно - хрипи (сухі, вологі)
0	Нормальна	Немає	Без зусиль	Немає	Немає
1	Субфебрильна (37,1–38,0°C)	Незначний	З незначними зусиллями	Незначна	Поодинокі
2	Фебрильна (38,1–39,0°C)	Помірний	Зі значними зусиллями	Помірна	Помірна кількість
3	Гектична (39,1–41,0°C)	Сильний	Сухий кашель	Виразна	Значна кількість

що було приводом до призначення небулайзерної бронхолітичної терапії; покази до стаціонарного лікування або через виявлення інших наведених вище критеріїв) нами було виключено із дослідження 19 пацієнтів.

Рандомізація пацієнтів відбувалася методом випадкової вибірки, незалежно від статі. Усі обстежувані були розподілені на дві клінічні групи. Першу групу склав 31 хворий із симптомами бронхіту та сухим кашлем близько 24 годин, тобто ті, хто звернулися у першу добу захворювання, в зв'язку з чим їм з першого дня призначали екстракт плюща. Другу групу склали 24 пацієнти, які мали кашель та симптоми бронхіту протягом 4–5 днів і звернулися до лікаря в зв'язку з погіршенням стану. Таким пацієнтам терапія призначалася з 5-го дня хвороби за умови наявності кашлю протягом усього періоду захворювання.

Препарат «Гербіон сироп плюща», 1 мл якого містить 7 мг сухого екстракту листя плюща (5–7,5):1 (*Hedera helix L., folium extractum siccum*), призначали: дітям віком від 1 до 6 років по 2,5 мл сиропу три рази на добу (що відповідає 52,5 мг сухого екстракту листя плюща на добу) та дітям віком від 6 до 10 років по 5 мл сиропу три рази на добу (що відповідає 105 мг сухого екстракту листя плюща на добу) відповідно. Препарат приймали незалежно від вживання їжі курсом 10 днів. За потреби пацієнтам було дозволено вживання льодяників та парацетамолу у вікових дозах.

Стан пацієнтів за наявними ознаками бронхіту оцінювали на момент звернення до лікаря та на 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й день терапії. Серед основних критеріїв оцінки перебігу гострого бронхіту у дітей були виділені симптоми підвищення температури тіла, характер кашлю, ступінь відходження мокротиння, наявність задишки та хрипів у легенях. Виразність симптомів оцінювали в балах від 0 до 3. Критерії бальної оцінки основних симптомів захворювання наведені у таблиці 1.

Згідно з умовами дослідження, батьки чи відповідальна особа, а також діти шкільного віку самостійно щоденно з першого дня прийому сиропу заповнювали анкету з метою оцінки якості життя, яка була розроблена окремо для дітей дошкільного та шкільного віку. Кожна анкета містила запитання про характеристику кашлю (сухий, вологий, нападоподібний, нічний, який супроводжувався відходженням харкотиння чи блюванням), загальний стан пацієнта (температура тіла, головний біль, нежить). Також оцінювалася можливість виконувати буденні справи та самопочуття (порушення сну, поганий апетит, втрата потягу до гри, неможливість виконувати уроки чи фізичні вправи). Ефективність терапії препаратом «Гербіон сироп плюща» оцінювали за динамікою симптомів хвороби, які лікар відмічав при огляді на 3, 5, 7, 10, 14 день хвороби, та за відповідями в анкетах пацієнтів.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася методом варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Excel. Оцінку вірогідності порівнюваних показників проводили за критерієм Стюдента, U-критерієм Манна–Уїтні, коефіцієнтом кореляції рангу Спірмена.

Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з табл. 2, у першій групі інтенсивність кашлю (а саме кількість епізодів кашлю) була найбільшою у 1, 3, 5-й дні захворювання та поступово зменшувалася і зникла до 10 дня. Відходження харкотиння було найбільшим у перші три дні захворювання і також зникло до 10 дня. При проведенні кореляційного аналізу за Спірманом був встановлений позитивний середньої інтенсивності зв'язок між відходженням харкотиння та інтенсивністю кашлю на 1, 3, 7, 10 дні захворювання.

У другій групі протягом перших трьох днів кількість епізодів кашлю була в середньому 10–20 репріз на добу,

Таблиця 2

Динаміка клінічних симптомів у дітей з гострими бронхітами у процесі терапії препаратом «Гербіон сироп плюща» з першого дня захворювання (1-а група) та п'ятого дня (2-а група)

Клінічний симптом	День лікування						
	1-а група (n=31)						
	1-й день	3-й	5-й	7-й	10-й	12-й	14-й
Інтенсивність кашлю	2,0(1,5;2,0)*	2,0(1,0;2,0)	2,0(1,0;2,0)	1,0(1,0;1,5)*	1,0(0,0;1,0)*	0,0(0,0;0,0)*	0,0*
Температура тіла	1,0(0,0;2,0)	1,0(0,0;1,0)	0,0(0,0;1,0)***	0,0(0,0;1,0)	0,0(0,0;0,0)	0,0(0,0;0,0)	0,0
Відходження харкотиння	2,0(0,0;3,0)**	1,0(1,0;2,0)**	1,0(1,0;1,5)	0,0(0,0;1,0)	0,0(0,0;1,0)	0,0(0,0;0,0)	0,0
	2-а група (n=24)						
Інтенсивність кашлю	1,0(0,0;2,5)*	1,0(0,0;2,0)	1,0(1,0;2,0)	2,0(1,0;2,0)*	1,0(1,0;1,5)*	1,0(0,0;1,0)*	0,0*
Температура тіла	1,0(0,0;2,0)	1,0(0,0;1,5)	1,0(0,5;1,0)***	0,0(0,0;0,5)	0,0(0,0;0,0)	0,0(0,0;0,0)	0,0
Відходження харкотиння	0,0(0,0;1,0)**	0,5(0,0;1,0)**	1,0(1,0;1,0)	1,0(1,0;1,0)	1,0(0,0;1,0)	0,0(0,0;0,0)	0,0

Примітка: * – p<0,05 – достовірність різниці між показниками в групах на 1,7,10,12,14 день; ** – p<0,05 – достовірність різниці між показниками в групах на 1,3 день обстеження; *** – p<0,05 – достовірність різниці між показниками в групах на 3-й день обстеження.

але індивідуальні показники в кожній дитини дуже варіювали і відповідали числовим значенням 1,0 (0,0;2,0) (див. таб. 2). При оцінці стану пацієнтів другої групи на 5-й день кількість епізодів кашлю була аналогічною першим дням захворювання, у переважній більшості обстежених спостерігався інтенсивний кашель. На 7-й день інтенсивність кашлю у дітей другої групи була найбільшою, а до 12-го дня кашель поступово зникав. Відходження харкотиння було незначним у перші три дні хвороби і значно збільшувалося на 5–6 день, після прийому препарату плюща, та поступово зникало до 10 дня. При проведенні кореляційного аналізу наведених вище симптомів був встановлений позитивний сильний зв'язок між відходженням харкотиння та інтенсивністю кашлю на 5, 7, 10, 12, 14 дні, що свідчило про хорошу ефективність препарату.

При аналізі температурної кривої у пацієнтів першої групи найвищу температуру встановлено у перший день захворювання та її зниження до нормальних значень на 5-й день. Натомість у абсолютної більшості дітей другої групи спостерігалось наростання гіпертермії від 1-го до 5-го дня. При проведенні кореляційного аналізу лихоманки та показників самопочуття дітей (апетит, млявість, порушення сну, потяг до гри, труднощі у виконанні домашніх завдань) спостерігали позитивний слабкої сили зв'язок у пацієнтів першої групи у перший день хвороби, що, очевидно, збігалось з найбільшою гіпертермією.

Як видно на рис. 1, у дітей першої групи інтенсивність кашлю була найбільшою у першій і третій день, після прийому препарату плюща симптоми зменшувалися на 5-й день і зникали на 10-й день. У другій групі виділення харкотиння та інтенсивність кашлю наростали до 5-го дня, а після призначення препарату плюща симптоми зменшувалися на 10-й день і зникали до 14-го дня.

На рис. 2, видно, що у першій групі, попри важчий перебіг захворювання (сумарно 7 балів), регрес симптомів (зокрема інтенсивність кашлю, кількість виділеної мокротини та вологих хрипів у легенях) спостерігався з третього дня прийому препарату «Гербіон сироп плюща» і на 4–5 день становив 2 бали. У другій групі симптоматика бронхіту наростала з 2-го до 4-го дня, і через погіршення стану пацієнти мали сумарно вищу кількість балів за шкалою оцінки симптомів хвороби (сума балів від 1 до 6), яка досягала максимуму на 4-й день захворювання. Натомість у пацієнтів першої групи сума оцінки симптомів захворювання була до 5-го дня вже значно меншою. Таким чином, у пацієнтів першої групи, на тлі прийому препарату плюща відбувалося швидке

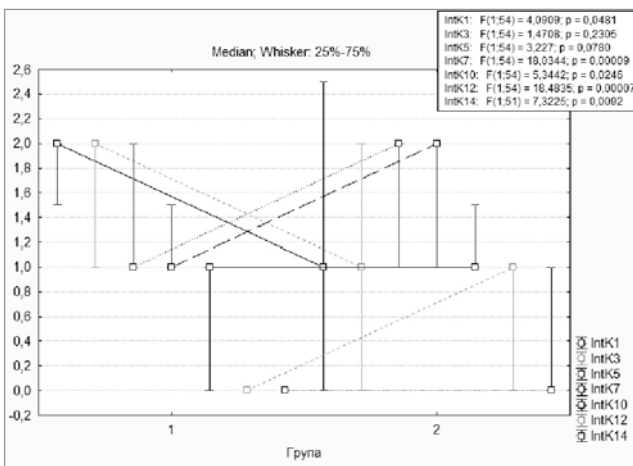


Рис.1. Оцінка інтенсивності кашлю у двох групах пацієнтів (обробка даних за Манном–Уїтні)

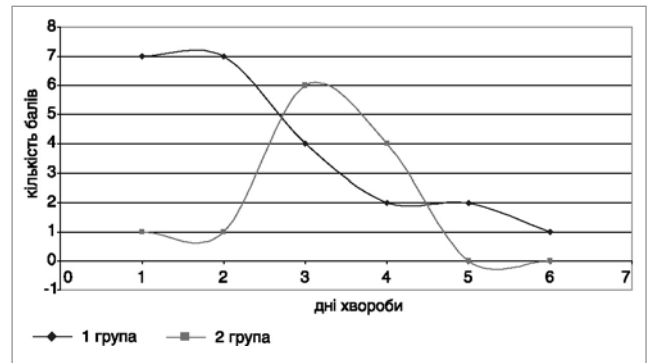


Рис. 2. Динаміка основних проявів захворювання (оцінених в балах, згідно з табл. 1) у дітей з гострим простим бронхітом під впливом лікування

розрідження в'язкої мокротини вже на другий день прийому препарату і очевидний регрес описаної симптоматики бронхіту.

Отже, завдяки комплексному (протизапальний, бронхо- і муколітичний) ефекту препарату «Гербіон сироп плюща», діти першої групи здебільшого одужували на 9–10 день хвороби, а пацієнти другої групи – на 12–14-й день, причому середня тривалість кашлю склала 10 та 13 днів відповідно.

При оцінці методом рангової кореляції Спірмена показників, які характеризували загальне самопочуття дітей із симптомами бронхіту протягом хвороби, було встановлено прямий кореляційних зв'язок слабкої сили між погіршенням апетиту, млявістю, зменшенням потягу до гри та інтенсивністю кашлю протягом перших днів захворювання. Цікаво, що наведені вище показники загального самопочуття залишалися зниженими ще декілька днів, навіть після зменшення інтенсивності кашлю. Якщо врахувати описану вище тенденцію зниження інтенсивності кашлю при ранньому призначенні лікування і наведену кореляцію, то прийом препарату «Гербіон сироп плюща» одночасно сприяв швидшому покращенню показників загального самопочуття.

Варто наголосити, що у жодного з тематичних пацієнтів, які пройшли повний курс лікування препаратом «Гербіон сироп плюща», не було відмічено побічних реакцій.

У процесі анкетування дітей обох груп ми з'ясували, чи непокоїть їх необхідність вживання ліків і чи змінюється якість їхнього життя через необхідність прийому препарату «Гербіон сироп плюща». Абсолютна більшість дітей відповіла, що їм подобається солодкий смак сиропу, а в процесі кореляційного аналізу встановлено, що показники якості життя не змінювалися на тлі прийому препарату. У жодному випадку не було виключення пацієнтів із дослідження через небажання вживати «Гербіон сироп плюща».

Таким чином, пацієнти першої групи мали загалом важчий перебіг бронхіту, оскільки захворювання манифестувало з фебрильної гарячки та сухого кашлю високої інтенсивності, що у переважній більшості дітей погіршувало самопочуття, викликало порушення сну, втрату апетиту та потягу до гри, труднощі у виконанні буденних справ та спонукало батьків одразу звернутися до лікаря. Саме в пацієнтів цієї групи, в результаті призначення препарату «Гербіон сироп плюща», кашель швидко (до третього дня хвороби), ставав вологим та менш інтенсивним, ймовірно через бронхо- та муколітичний ефект даного препарату. Можна припустити,

СКАЖИ КАШЛЮ СТОП!

www.herbion.ua



НОВИЙ

СТОП СУХОМУ КАШЛЮ

Гербіон® сироп
Подорожника
та Гербіон® сироп
Ісландського моху

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



СТОП ВОЛОГОМУ КАШЛЮ

Гербіон® сироп
Первоцвіту та Гербіон®
сироп Плюща

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

Гербіон®

Два види кашлю - два рішення

ТОВ «КРКА УКРАЇНА»
01015, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, ПС 42.
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67,
e-mail: Info.ua@krka.biz

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

www.krka.ua

KRKA

60 років

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

що завдяки протизапальній та антиоксидантній дії сиропу було зафіксоване достатньо швидке зменшення гіпертермії протягом перших декількох днів захворювання, завдяки чому, в силу відміченої нами раніше прямої кореляції, відновлювалося також загальне самопочуття дітей.

Незважаючи на більш латентний початок захворювання, у дітей другої групи лихоманка трималася довше, тривалість вологого кашлю, відходження харкотиння та хрипів у грудях була більшою.

Очевидно, що ранній початок відхаркувальної терапії сприяв швидшому одужанню пацієнтів першої групи. Раннє призначення відхаркувальних препаратів при гострому простому бронхіті виявилось необхідною умовою досягнення позитивних результатів лікування. Лікарський препарат «Гербіон сироп плюща» показав себе як ефективний відхаркувальний засіб, що сприяв конверсії сухого кашлю у вологий при простому гострому бронхіті у дітей, забезпечував ефективне відходження мокротиння та більш швидке одужання. Важливо додати, що полегшення відхаркування при гострому бронхіті у дітей сприяло також покращанню їх загального самопочуття і, навіть, скоротило тривалість періоду гіпертермії.

Висновки

1. Призначення дітям з гострим бронхітом препарату «Гербіон сироп плюща» з першого дня появи кашлю дозволило досягти переведення кашлю значної інтенсивності у менш інтенсивний вологий кашель у термін до трьох днів.
2. Раннє призначення препарату «Гербіон сироп плюща» призводило до скорочення терміну кашльового періоду до 10 днів порівняно з відстроченим початком муколітичної терапії (тривалість кашлю в середньому 13 днів).
3. Вірогідно швидше зниження інтенсивності кашлю при призначенні препарату «Гербіон сироп плюща» з першого дня появи кашлю сприяло швидшому покращанню показників загального самопочуття дітей (потяг до гри, апетит, сон) і навіть корелювало зі зменшенням тривалості гіпертермії у даній групі.
4. Навіть за умови початку лікування з 4–5 дня хвороби прийом препарату «Гербіон сироп плюща» забезпечував ефективну відхаркувальну дію, але тривалість періоду кашлю й самої хвороби була більшою порівняно з раннім початком лікування.
5. «Гербіон сироп плюща» — безпечний муколітичний препарат, прийом якого не супроводжувався побічними реакціями.

ЛІТЕРАТУРА

1. A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the β 2-adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells / Greunke C., Hage-Hulsmann A., Sorkalla T. [et al.] // *Pulm Pharmacol Ther.* — 2015. — Vol. 31. — P. 92–8.
2. Acute anti-inflammatory activity of four saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F in carrageenan-induced rat paw edema / Gepdiremen A., Mshvildadze V., Suleyman H., Elias R. // *Phytomedicine.* — 2005. — Vol. 12 (6–7). — P. 440–4.
3. Acute bronchitis: when are antibiotics, and when is symptomatic treatment indicated? / Gillissen A., Gessner C., Hammerschmidt S. [et al.] // *MMW Fortschr Med.* — 2006. — Vol. 148 (1–2). — P. 26–8.
4. Antioxidant activity of saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F / Gulcin I., Mshvildadze V., Gepdiremen A., Elias R. // *Planta Med.* — 2004. — Vol. 70 (6). — P. 561–3.
5. Cwientzek U. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract / U. Cwientzek, B. Ottillinger, P. Arenberger // *Phytomedicine.* — 2011. — Vol. 18 (13). — P. 1105–9.
6. Determination of saponins and flavonoids in ivy leaf extracts using HPLC-DAD. See comment in PubMed Commons below / Yu M., Shin Y. J., Kim N. [et al.] // *J. Chromatogr. Sci.* — 2015. — Vol. 53 (4). — P. 478–83.
7. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review / Thompson M., Vodicka T. A., Blair P. S. [et al.] // *BMJ.* — 2013. — Vol. 11, 347. — P. 7027.
8. Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial / Matthys H., Eisebitt R., Seith B., Heger M. // *Phytomedicine.* — 2003. — Vol. 10, Suppl. 4. — P. 7–17.
9. Impact of Cough and Common Cold on Productivity, Absenteeism, and Daily Life in the United States: ACHOO Survey / Dicpinigaitis P. V., Eccles R., Blaiss M. S., Wingertzahn M. A. // *Curr Med Res Opin.* — 2015. — Jun 15. — P. 1–22.
10. Marquardt P. Clinical studies on herbal remedies in children: A systematic literature analysis / P. Marquardt, K. Kraft, K. Nieber // *Planta medica.* — 2014.
11. Observational study on the tolerability and safety of film-coated tablets containing ivy extract (Prospan® Cough Tablets) in the treatment of colds accompanied by coughing / Stauss-Grabo M., Atiye S., Warnke A. [et al.] // *Phytomedicine.* — 2011. — Vol. 18 (6). — P. 433–6.
12. Outpatient treatment for upper respiratory tract infections: an evaluation of factors associated with antibiotic misuse / Schroeck J. L., Ruh C. A., Sellick J. A. Jr. [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2015. — Apr 13. pii: AAC.00652–15.
13. Smith S. M. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings / S. M. Smith, K. Schroeder, T. Fahey // *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. — Nov. 24.
14. Use of herbal medicine in German children - prevalence, indications and motivation / Humer M., Scheller G., Kapellen T. [et al.] // *Dtsch Med Wochenschr.* — 2010. — Vol. 135 (19). — P. 959–64.
15. Wark P. Bronchitis (acute) / P. Wark // *BMJ Clin. Evid.* — 2011. — Jun 20.
16. Wet cough in children: infective and inflammatory characteristics in broncho-alveolar lavage fluid / Wurzel D. F., Marchant J. M., Clark J. E. [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* — 2014. — Vol. 49 (6). — P. 561–8.
17. Zeil S. Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma / S. Zeil, U. Schwanebeck, C. Vogelberg // *Phytomedicine.* — 2014. — Vol. 21 (10). — P. 1216–20.

Оценка эффективности препарата «Гербион сироп плюща» в зависимости от сроков его назначения детям с острым простым бронхитом

П.О. Колесник, В.В. Петрищак, С.В. Цяпек

Ужгородский национальный университет, Украина

Цель: изучение эффективности экстракта плюща в лечении детей с острым простым бронхитом в зависимости от сроков его назначения и оценка влияния симптомов болезни на самочувствие пациента и повседневные занятия.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 72 детей в возрасте 2–10 лет с симптомами острого бронхита. В первую группу вошли дети, получавшие терапию препаратом «Гербион сироп плюща» в возрастных дозах с первого дня болезни; вторую группу составили дети, обратившиеся за помощью на 4–5 день болезни в связи с ухудшением состояния. Состояние пациентов оценивали на момент обращения к врачу и на 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й день терапии.

Результаты. Установлена эффективность препарата «Гербион сироп плюща» в лечении острого бронхита у детей. Назначение с первого дня кашля позволило достичь перевода сухого интенсивного кашля в менее интенсивный и влажный в течение пяти дней и сократить течение болезни до 10–12 дней, а также уменьшить длительность гипертермии, что положительно отразилось на общем самочувствии пациентов и их интересе к повседневным делам.

Выводы. «Гербион сироп плюща» — эффективный и безопасный муколитический препарат.

Ключевые слова: острый бронхит, патогенетическая терапия, экстракт плюща.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):67-73; doi10.15574/SP.2015.72.67

Evaluation of efficacy of syrup «Herbion ivy extract» depending on the timing of its appointment to children with acute bronchitis

Pavlo Kolesnyk, Vlasta Petrishchak, Sergey Tsyapets

Department of Therapy and Family Medicine, Education and Research Training Center of family medicine and first aid, Faculty of Postgraduate Education, Medical Faculty of Uzhgorod National University, Uzhgorod.

Despite sufficient experimental base on the use of ivy extracts to treat acute inflammatory diseases of the lower airways accompanied by cough, understudied question remains as to the time beginning mucolytic therapy in patients with acute bronchitis and bronchitis symptoms impact on health and quality the lives of children for the disease. We have selected 72 children aged 2–10 years who had symptoms of acute bronchitis and divided them into 2 groups. First group included children who received monotherapy with the extract of ivy in age doses and acetaminophen in case of hyperthermia on the first day of illness; the second group consisted of children, who were sick for 4–5 days, and turned with the deterioration. Purpose the ivy extract from the first day of illness to children with acute bronchitis, possible will achieve an early dry heavy coughing transferring to less intensive and wet in 5 days and make shorter the duration of illness into 10–12 days; it also reduced the duration of hyperthermia and have positive effect to the overall health of patients and their daily affairs.

Key words: bronchitis, pathogenetic therapy, extract of ivy, children.

Сведения об авторах:

Колесник П.О. — доц. каф. терапии и семейной медицины факультета последипломного образования, Учебно-научный тренинговый центр семейной медицины и доврачебной помощи, медицинский факультет УжНУ.

Адрес: г. Ужгород, ул. Минайская, 71; тел. (0312) 66-46-94.

Петрищак В.В. — каф. терапии и семейной медицины факультета последипломного образования, Учебно-научный тренинговый центр семейной медицины и доврачебной помощи, медицинский факультет УжНУ.

Адрес: г. Ужгород, ул. Минайская, 71; тел. (0312) 66-46-94.

Цяпек С.В. — каф. терапии и семейной медицины факультета последипломного образования, Учебно-научный тренинговый центр семейной медицины и доврачебной помощи, медицинский факультет УжНУ.

Адрес: г. Ужгород, ул. Минайская, 71; тел. (0312) 66-46-94.

Статья поступила в редакцию 30.11.2015 г.

НОВОСТИ

Разработана новая методика восстановления костей

Разработана новая методика восстановления костей. Исследователи из Мичиганского университета создали полимерные сферы, которые доставляют молекулу микроРНК в место повреждения кости.

Эта молекула настраивает существующие клетки на восстановление. Специалисты надеются, что вскоре в регенеративной медицине появятся новые методы лечения с использованием ДНК и РНК, передает MED Daily.

Ученые сравнивают свою технологию с руководителем, инструктирующим свою команду. Использование существующих клеток для восстановления избавляет

от необходимости в чужеродных клетках, которые обладают своими специфическими особенностями. Организм часто отторгает такие клетки.

Новая технология позволит выращивать кости в организме человека. Ее можно будет применять в операциях на костях, суставах и для лечения людей, страдающих от кариеса.

Ученые уже опробовали свою технологию на мышах с остеопорозом. Специалистам удалось восстановить кости грызунов. В дальнейшем исследователи планируют протестировать технологию на более крупных млекопитающих, и только после этого — на людях.

Источник: med-expert.com.ua

УДК: 616.24-002-053.31:618.3:616.98

Т.К. Знаменська, О.О. Лошак, Т.М. Дзядик, Т.М. Килимник, Ю.С. Пятчанін

Клінічна характеристика та особливості перебігу ранньої неонатальної адаптації при вродженій пневмонії у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):74-77; doi10.15574/SP.2015.72.74

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилося 110 новонароджених. Вроджену пневмонію мали 80 дітей, з них основну групу сформували 38 дітей від жінок з TORCH-інфекціями, групу порівняння — 42 дитини від жінок без TORCH-інфекцій, але з іншою патологією (аднексит, кольпіт тощо). Контрольну групу склали 30 новонароджених від соматично здорових жінок. Аналіз перебігу періоду ранньої неонатальної адаптації проводили з урахуванням особливостей перебігу вагітності та пологів у матері.

Результати. У матерів з TORCH-інфекціями встановлено високу частоту ускладнень вагітності і пологів, що негативно впливає на стан новонародженої дитини та призводить до патологічного перебігу ранньої неонатальної адаптації.

Висновки. Доведено несприятливий вплив інфікування TORCH-інфекціями під час вагітності на розвиток плода.

Ключові слова: TORCH-інфекції, неонатальна адаптація, вроджена пневмонія.

Вступ

Пневмонії у новонароджених дітей займають важливе місце у структурі причин неонатальної захворюваності та смертності. Останнім часом спостерігається тенденція до зростання частоти вродженої пневмонії. Навіть у розвинутих країнах у доношених немовлят захворюваність становить 1%, а у недоношених може сягати 10%.

Найважливішими симптомами внутрішньоутробної інфекції (ВУІ) у ранньому неонатальному періоді є затримка внутрішньоутробного розвитку плода, гепатоспленомегалія, жовтяниця, дихальні розлади, ознаки ураження ЦНС.

Особливий інтерес викликають інфекції групи TORCH, що пов'язано з підвищенням їх питомої ваги серед інших перинатальних інфекцій та важкістю клінічного перебігу захворювання.

Унікальність TORCH-інфекцій полягає в особливостях їх клінічного перебігу, здатності до довічного персистенування (А.А. Михайленко, В.І. Покровський). Отже, для більш прозорого уявлення про клінічні варіанти перебігу вродженої пневмонії у дітей від матерів, інфікованих TORCH-інфекціями, та особливості реагування імунної системи у даного контингенту хворих необхідне подальше вивчення даної проблеми.

Мета: вивчити клінічні особливості неонатальної адаптації при вродженій пневмонії у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями.

Матеріал і методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань у динаміці раннього неонатального періоду комплексно обстежено 110 новонароджених. Вроджену пневмонію мали 80 дітей, з них основну групу сформували 38 дітей від жінок з TORCH-інфекціями, групу порівняння — 42 дитини від жінок без TORCH-інфекцій, але з іншою патологією (аднексит, кольпіт тощо). Контрольну групу склали 30 новонароджених від соматично здорових жінок. Аналіз перебігу періоду ранньої неонатальної адаптації проводили з урахуванням особливостей перебігу вагітності та пологів у матері.

Результати дослідження та їх обговорення

Більшість матерів, інфікованих TORCH-інфекціями та іншими інфекціями, були середнього віку. Лише 2 (5,3%) з них мали вік до 20 років. Розподіл матерів за віком в обох групах подібний.

Вагітність у жінок з TORCH-інфекціями перебігає зі значними ускладненнями. Частота пізніх гестозів у жінок основної групи склала 10%, натомість серед жінок контрольної групи — лише 6,7%.

Вагітність у жінок основної групи часто перебігала із симптомами загрози переривання вагітності (47,3% проти 10% в контролі, $p < 0,05$).

Значна частота ускладнень вагітності призводить до порушень стану плода. За даними деяких авторів, при інфікуванні TORCH-інфекціями вагітних розви-

Таблиця 1

Ускладнення пологів у обстежених жінок, абс. (%)

Група обстежених	Кількість жінок	Пологи без ускладнень	Пологи ускладнені	Кесарський розтин	Ускладнення			
					Несвоєчасне відходження навколоплідних вод	Слабкість пологової діяльності	Швидкі та стрімкі пологи	Гіпоксія плода
Основна	38	10 (26,3)	24 (63,1)	8 (21,0)	18 (47,3)*	7 (18,4)	8 (21,0)*	19 (50)*
Порівняння	42	13 (30,9)	20 (47,6)	5 (11,9)	12 (28,6)**	4 (9,5)	6 (14,3)	12 (28,6)
Загальна кількість	80	23 (28,7)	44 (55)*	13 (16,2)	30 (37,5)***	11 (13,7)	14 (17,5)	31 (38,7)
Контрольна	30	20 (66,7)	7 (23,3)	3 (10)	5 (16,7)	1 (3,3)	2 (6,7)	4 (13,3)

Примітка: * — достовірність різниці між основною групою та контрольною склала $p < 0,05$; ** — достовірність різниці між групою порівняння та контрольною склала $p < 0,05$; *** — достовірність різниці між групою з вродженими пневмоніями та контрольною склала $p < 0,05$.

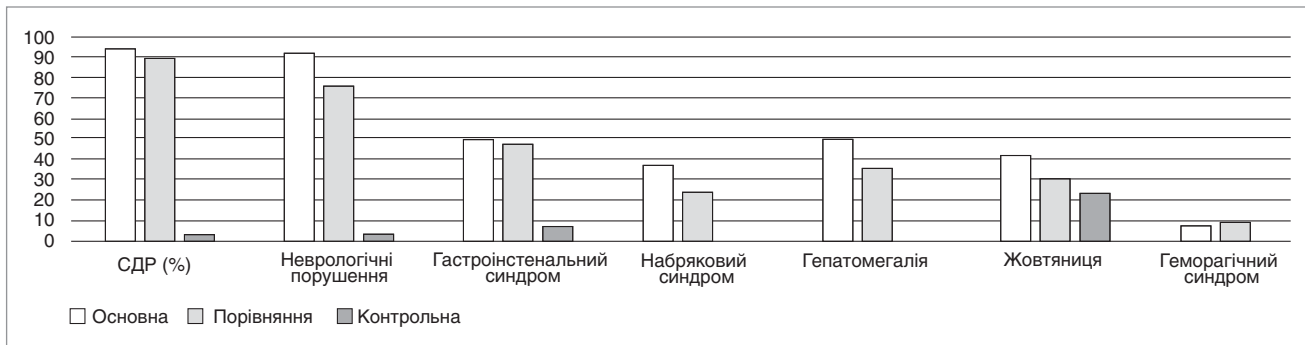


Рис. Виразність дизадаптаційних синдромів у новонароджених з вродженою пневмонією, абс. (%)

вається фетоплацентарна недостатність. За нашими даними, частота фетоплацентарної недостатності у вагітних з TORCH-інфекціями склала 23,6% (у здорових – 6,7%, $p < 0,05$).

Несприятливий перебіг вагітності у жінок з TORCH-інфекціями впливає на перебіг пологів. У більшості з них пологи перебігали з ускладненнями. Частота передчасного вливу навколоплодових вод у вагітних з TORCH-інфекціями склала 47,3% (проти 16,7% у здорових, $p < 0,05$).

У обстежених жінок відмічалась слабкість пологової діяльності (18,4%), що здебільшого призводило до тривалих пологів (табл. 1). У 21% жінок відмічались швидкі та стрімкі пологи (проти 6,7% в контролі, $p < 0,05$). Відмічена висока частота гіпоксії плода (50% проти 13,3% у здорових, $p < 0,05$).

Стан плода, висока частота акушерських ускладнень обумовлюють високу частоту оперативних втручань під час пологів у жінок. Оперативне розродження проведено у 8 (21%) жінок, інфікованих TORCH-інфекціями, перінеота епізіотомія – 7 (18,4%), акушерські щипці – у 2 (5,3%).

У всіх обстежених жінок народились живі діти. Аналіз стану дітей при народженні та особливостей перебігу ранньої неонатальної адаптації проводився з урахуванням результатів серологічного обстеження.

Аналіз оцінки новонароджених на першій хвилині після народження за шкалою Апгар у балах показав, що більшість обстежених дітей народилось в асфіксії різного ступеня тяжкості, причому в асфіксії середнього ступеня – 58,7% дітей (проти 13,3% новонароджених групи контролю, $p < 0,05$), тяжкого ступеня – 26,2% (проти 6,7%, $p < 0,05$) (табл. 2).

При цьому звертає на себе увагу суттєва різниця у розподілі новонароджених за станом при народженні в обох групах: в основній групі оцінку 8–10 балів отримали 5,2% новонароджених ($p < 0,05$), у групі порівняння – 7,1%, у контрольній – 80%. З оцінкою по шкалі Апгар 5 балів та нижче народились 28,9% дітей від матерів з TORCH-інфекціями, 26,2% новонароджених від матерів з іншими інфекціями в анамнезі проти 6,7% новонароджених контрольної групи ($p < 0,05$).

На п'ятій хвилині після народження стан дітей від матерів з TORCH-інфекціями, які народились в стані асфіксії тяжкого ступеня, суттєво не змінювався. Стан дітей, народжених в асфіксії середнього ступеня тяжкості, на 5-й хвилині поліпшувався.

Дослідження розподілу за масою тіла новонароджених з вродженою пневмонією показало, що лише менше третини (28,7%) дітей народились з масою тіла від 3001 г до 3500 г, тоді як серед дітей контрольної групи таких було 50% ($p < 0,05$). При цьому 30% дітей народилися з масою тіла від 2500 до 3000 г проти 6,7% новонароджених у контрольній групі ($p < 0,05$). У групі дітей від здоро-

вих матерів не виявлено новонароджених з масою тіла менше 2500 г, тоді як 3,7% дітей з вродженими пневмоніями народились з низькою масою тіла.

Фізіологічне зменшення маси тіла у новонароджених від здорових матерів досягло максимальних значень на четверту добу і склало $6,1 \pm 1,0\%$ від загальної маси тіла, тоді як у дітей, які народились з вродженою пневмонією, цей процес затягнувся до 6 діб, і максимальна втрата маси тіла склала $8,7 \pm 1,1\%$. Причому у дітей основної групи максимальна втрата ваги склала $9,3 \pm 1,1\%$. Відновлення маси тіла у новонароджених від здорових матерів починалось на четверту добу, у новонароджених основної групи від матерів з TORCH-інфекціями – після 6,5 доби, у дітей з вродженою пневмонією від матерів без TORCH-інфекцій – після 5,3 доби. (табл. 3).

Таким чином, у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями зафіксовано значно знижені основні показники фізичного розвитку. Найменші показники фізичного розвитку відмічаються у дітей з ознаками затримки фізичного розвитку.

Перебіг періоду постнатальної адаптації у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями відбувався із значними ускладненнями у вигляді різноманітних синдромів.

У дітей з вродженою пневмонією частіше розвивалась кон'югаційна жовтяниця (40% проти 20% у групі контролю, $p < 0,05$). Суттєво вища частота жовтяниць у новонароджених з вродженою пневмонією від матерів з TORCH-інфекціями (47,3% проти 33,3% у групі порівняння, $p < 0,05$).

Серед дизадаптаційних синдромів у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями провідне місце займали неврологічні порушення, такі як ГІП ЦНС (92%, у групі порівняння – 76,2%). У дітей з вродженою пневмонією ГІП ЦНС склало 83,7% проти 3,3% у контрольній групі ($p < 0,05$).

Гепатомегалія зареєстрована у 50% новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями та у 35,7% з групою без TORCH-інфекцій, у клінічно здорових новонароджених цього не було. Геморагічний синдром зустрічався у 7,9% новонароджених основної групи, набряковий синдром – у 36,8% дітей, гастроінтестинальний синдром – у 50% новонароджених. У дітей контрольної групи цих синдромів не відмічалось.

Синдром дихальних розладів спостерігався у 94% новонароджених основної групи проти 6,7% у групі контролю ($p < 0,05$) (рис.).

Клінічні прояви неврологічних порушень у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями відзначались поліморфізмом. Найчастішими серед них були зміни м'язового тону (18,0%), нестійкість фізіологічних рефлек-

Таблиця 2

Стан новонароджених з вродженою пневмонією за шкалою Апгар, абс. (%)

Група новонароджених	Кількість новонароджених	Оцінка за шкалою Апгар, бали							
		на 1 хвилині				на 5 хвилині			
		10/8	7/6	5/4	3/1	10/8	7/6	5/4	3/1
Основна	38	2 (5,2)*	23 (60,5)*	11 (28,9)*	2 (5,3)	7 (18,4)	21 (55,2)*	9 (23,7)	1(2,6)
Порівняння	42	3 (7,1)**	24 (57,1)**	11 (26,2)**	4 (9,5)	3 (7,1)	27 (64,3)**	8 (19,0)	4(9,5)
Загальна кількість	80	6 (7,5)***	47 (58,7)***	21 (26,2)***	6 (7,5)	10 (12,5)	48 (60)***	17 (21,2)	0
Контрольна	30	24 (80)	4 (13,3)	2 (6,7)	0	25 (83,3)	5 (16,7)	0	0

Примітка: * – достовірність різниці між основною групою та контрольною складала $p < 0,05$; ** – достовірність різниці між групою порівняння та контрольною складала $p < 0,05$; *** – достовірність різниці між групою з вродженими пневмоніями та контрольною складала $p < 0,05$.

Таблиця 3

Деякі клінічні прояви ранньої неонатальної адаптації у новонароджених з вродженою пневмонією, абс. (%)

Група новонароджених	Кількість новонароджених	Максимальна втрата первісної маси тіла (%)	Початок відновлення маси тіла, доба	ГИП ЦНС, кількість	Частота неонатальної жовтяниці, абс. (%)	Початок жовтяниці, доба
Основна	38	9,3±1,1	6,5±0,8	35 (92)*	18 (47,3)*	2,1±0,1
Порівняння	42	8,1±1,1	5,3±0,6	32 (76,2)**	14 (33,3)**	2,6±0,2
Загальна кількість	80	8,7±1,1	5,9±0,7	67 (83,7)***	32 (40)***	2,3±0,2
Контрольна	30	6,1±1,0	4,5±1,0	1 (3,3)	6 (20,0)	3,8±1,2

Примітка: * – достовірність різниці між основною групою та контрольною складала $p < 0,05$; ** – достовірність різниці між групою порівняння та контрольною складала $p < 0,05$; *** – достовірність вірогідності різниці між групою з вродженими пневмоніями та контрольною складала $p < 0,05$.

сів (14,5%), порушення рухової активності (12%), гастроінтестинальні реакції (50%), набряковий синдром (36,8%), синдром нервово-рефлекторної збудливості (32,2%).

У всіх новонароджених з вродженою пневмонією різноманітні неврологічні синдроми супроводжувались синдромом дихальних розладів, більшість таких новонароджених вимагали реанімаційної допомоги та інтенсивної терапії.

Клінічними проявами синдрому дихальних розладів у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями були: незначне прискорення частоти дихання з наявними періодами апное, нападами ціанозу, втягування міжреберних м'язів при вдиху, стогін при диханні. При наростанні дихальної недостатності визначались порушення з боку серцево-судинної системи – ціаноз та акроціаноз, приглушеність серцевих тонів, збільшення печінки.

Для правильної оцінки тяжкості дихальних розладів використовували шкалу Сільвермана. Отримані дані свідчать, що I ступінь синдрому дихальних розладів

зустрічався у 43% дітей, II ступінь – у 34% дітей, III ступінь – у 12%. Найбільше синдром дихальних розладів був виражений у новонароджених з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку.

Враховуючи стан новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями, прикладання до грудей матері починали в більш пізні строки, після лікування, на 5–6 добу.

Висновки

Результати дослідження свідчать про високу частоту ускладнень вагітності і пологів у матерів з TORCH-інфекціями, що негативно впливає на стан новонародженої дитини та призводить до патологічного перебігу ранньої неонатальної адаптації. Суттєво більша частота дизадаптаційних синдромів та важчі їх прояви відмічені у дітей, народжених жінками з TORCH-інфекціями. Отримані дані збігаються з думкою більшості дослідників про несприятливий вплив інфікування під час вагітності на розвиток плода.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції»: наказ МОЗ України № 906 від 27.12.2007 р. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
2. Неонатология: национальное руководство / Антонов А. Г., Арестова Н. Н., Байбарина Е. Н. [и др.] ; под ред. Н. Н. Володина. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 848 с.
3. Перинатальные инфекции (научно-доказательные подходы к оказанию помощи) / И. А. Могилевкина, Н. В. Гребельная, Н. Я. Жилка [и др.] // Перинатология та педіатрія. — 2007. — № 2. — С. 15–33.
4. Шабалов Н. П. Неонатология : учебное пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов. — 5-е изд., испр. и доп. — Москва : МЕДпресс-информ, 2009. — Т. 1. — 736 с.
5. Шабалов Н. П. Неонатология : учебное пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов. — 5-е изд., испр. и доп. — Москва : МЕДпресс-информ, 2009. — Т. 2. — 768 с.
6. Шунько Е. Е. Перинатальный сепсис / Е. Е. Шунько, Г. С. Ханес, О. Т. Лакша. — Київ : Рутенія ООО, 2001. — 63 с.

Клиническая характеристика и особенности течения ранней неонатальной адаптации при врожденной пневмонии у новорожденных от матерей с TORCH-инфекциями**Т.К. Знаменская, О.О. Лошак, Т.М. Дзядик, Т.М. Килимник, Ю.С. Пятчанин**

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

Цель: изучить клинические особенности неонатальной адаптации при врожденной пневмонии у новорожденных от матерей с TORCH-инфекциями.**Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 110 новорожденных. Врожденную пневмонию имели 80 детей, из них основную группу сформировали 38 детей от женщин с TORCH-инфекциями, группу сравнения — 42 ребенка от женщин без TORCH-инфекций, но с другой патологией (аднексит, кольпит и др.). Контрольную группу составили 30 новорожденных от соматически здоровых женщин. Анализ течения периода ранней неонатальной адаптации проводили с учетом особенностей течения беременности и родов у матери.**Результаты.** У матерей с TORCH-инфекциями установлена высокая частота осложнений беременности и родов, что негативно влияет на состояние новорожденного ребенка и приводит к патологическому течению ранней неонатальной адаптации.**Выводы.** Доказано неблагоприятное влияние инфицирования TORCH-инфекциями во время беременности на развитие плода.**Ключевые слова:** TORCH-инфекции, неонатальная адаптация, врожденная пневмония.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):74-77; doi10.15574/SP.2015.72.74

Clinical characteristics and peculiarities of early neonatal adaptation during the congenital pneumonia in newborns from mothers with TORCH-infections**Т.К. Znamenskaia, O.O. Loshak, T.M. Dzyadik, T.M.Kilimnik, Yu.S. Pyatchanin**

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

Objective: To explore the clinical features of neonatal adaptation during the congenital pneumonia in newborns from mothers with TORCH-infections.**Patients and methods.** The study included 110 newborns. Congenital pneumonia was in 80 children. The 38 children from the main group had congenital pneumonia from mothers with TORCH-infections. The comparison group consisted of 42 children from mothers without TORCH-infections, but with other disorders (adnexitis, colpitis et al.). The control group consisted of 30 newborns from somatically healthy women. Analysis of the current period of early neonatal adaptation was carried out taking into account the peculiarities of mother's pregnancy and childbirth.**Results.** In mothers with TORCH-infection was marked a high incidence of complications of pregnancy and childbirth, which negatively affects the state of a newborn baby and leads to the pathological course of early neonatal adaptation.**Conclusions.** Unfavorable effect of TORCH-infections during pregnancy on fetal development is proved.**Key words:** TORCH-infections, neonatal adaptation, congenital pneumonia.**Сведения об авторах:****Знаменская Татьяна Константиновна** — д-р мед. н., проф., рук. отделения неонатологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: 04050, г. Киев, ул. Мануильского, 8, тел. (044) 483-62-20.**Лошак О.О.** — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: 04050, г. Киев, ул. Мануильского, 8.**Дзядик Т.М.** — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: 04050, г. Киев, ул. Мануильского, 8.**Килимник Т.М.** — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: 04050, г. Киев, ул. Мануильского, 8.**Пятчанин Ю.С.** — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: 04050, г. Киев, ул. Мануильского, 8.

Статья поступила в редакцию 16.11.2015 г.

НОВОСТИ**Европейское общество кардиологов вводит новую классификацию врожденных коронарных аномалий**

Европейское общество кардиологов (ESC) предложило ввести новую классификацию врожденных коронарных аномалий сердца. Предполагается, что нововведение поможет хирургам успешнее определять вторичные коронарные дефекты в процессе операции.

Врожденные коронарные дефекты имеются менее, чем у одного процента новорожденных, но вызывают инфаркт миокарда и внезапную смерть, особенно у тех детей, которые профессионально занимаются спортом, заявила председатель развития ESC Кристина Барсо.

Коронарные артерии питают сердечную мышцу. Нарушение коронарного развития в процессе эмбрио-

генеза чревато врожденными коронарными дефектами, которые изменяют ток крови. Эти дефекты могут серьезно повлиять на здоровье сердечно-сосудистой системы как в детстве, так и в зрелом возрасте.

Документ, предложенный ESC, предусматривает обновленную классификацию аномалий коронарных артерий. Определив происхождение первичного дефекта, врачи могут оценить вероятность присутствия конкретных вторичных дефектов, связанных с основной аномалией.

Источник: med-expert.com.ua

О.В. Тяжка, Я.М. Загородня

Особливості анамнезу та клініко-лабораторних даних у дітей з пролонгованою жовтяницею

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):78-81; doi10.15574/SP.2015.72.78

Мета: проаналізувати етіологічні чинники, клінічний перебіг пролонгованої кон'югаційної жовтяниці (ПЖЖ) та супутню патологію у дітей раннього віку з метою удосконалення діагностики, лікування та профілактики.

Матеріали і методи. Під клінічним спостереженням знаходились 37 дітей віком від 3 тижнів до 2 місяців, які мали затяжну кон'югаційну жовтяницю. Вивчалися клініко-анамнестичні дані новонароджених та матерів, фізичний розвиток дітей, функціональний стан організму. Проводились комплексні дослідження, що включали загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (білірубін загальний та фракції), загальний аналіз сечі, копрограму, аналіз калу на дисбактеріоз; інструментальні методи дослідження (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, ЕКГ, нейросонографія).

Результати. Найбільш вагомими факторами, які сприяють розвитку та пролонгації перебігу жовтяниці у неонатальний період, є загроза переривання вагітності та загроза передчасних пологів у дітей, народжених від I вагітності та I пологів. Більшість пологів у матерів дітей з пролонгованою жовтяницею є ускладненими (кесарів розтин, слабкість пологової діяльності, стрімкі пологи, передчасне вилиття навколоплідних вод). Найчастішою супутньою патологією у дітей з ПЖЖ є гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, синдром гіпотонії, кефалогематома, дисбактеріоз кишечника та анемія легкого ступеня.

Висновки. Враховуючи особливості перебігу вагітності та пологів у кожному конкретному випадку, можливо передбачувати імовірність розвитку пролонгованої жовтяниці та своєчасно проводити необхідне обстеження і лікування.

Ключові слова: неонатальна затяжна жовтяниця, супутня патологія, діти раннього віку.

Вступ

Неонатальна жовтяниця (фізіологічна, кон'югаційна, транзиторна) — поява видимого жовтого забарвлення шкіри, склер та/або слизових оболонок у дитини внаслідок підвищення рівня білірубину в крові — виникає у новонароджених у ранній неонатальний період. Неонатальна жовтяниця розвивається у 50–60% доношених новонароджених і у 70–90% недоношених дітей. На сьогодні спостерігається тенденція до збільшення кількості дітей з неонатальною жовтяницею. У світовій медицині залишається актуальним питання щодо чинників розвитку та уточнення ризиків для здоров'я дітей, у яких спостерігається затяжна жовтяниця. На сьогодні відомо, що основними факторами ризику при цьому є патологічна втрата маси тіла більше 10% після народження, часті зригування та блювання, дисбіоз кишечника. Діти, народжені з різноманітною перинатальною патологією, такою як асфіксія в пологах, крововиливи в головний мозок та кефалогематоми, внутрішньоутробні інфекції, недоношеність, затримка внутрішньоутробного розвитку, схильні до розвитку пролонгованої кон'югаційної жовтяниці (ПЖЖ) у результаті зниження функціональної активності гепатоцитів та гепатотоксичної дії інтенсивної терапії. Недоношені, діти із затримкою внутрішньоутробного розвитку, крім незрілості ферментативної системи печінки, мають анатомічну незрілість екскреторної системи, що створює додаткові умови для порушення екскреторної функції гепатобіліарної системи та розвитку транзиторного холестазу. Виразну тривалу жовтяницю, як правило, мають діти з діабетичною фетопатією, що пояснюють незрілістю кон'югаційної системи печінки та порушенням метаболізму вуглеводів. Доведено, що недоношені новонароджені та діти із перинатальним ураженням центральної нервової системи найбільш чутливі до нейротоксичної дії непрямого білірубину. Для таких дітей небезпечним може бути навіть невисокий рівень білірубину, який чинить негативний вплив на нер-

вову систему, тканини печінки та наднирникових залоз. Гематоенцефалічний бар'єр вибірково затримує білірубін до певного рівня, а підвищена його концентрація спричинює токсичне ураження нервових клітин головного мозку. Відомо, що токсичне ураження клітин головного мозку відбувається при підвищенні рівня непрямого білірубину в сироватці крові вище 342 мкмоль/л у доношених новонароджених, вище 220–270 мкмоль/л у недоношених та від 170–205 мкмоль/л у глибоконедоношених новонароджених. Розвиток ядерної жовтяниці залежить не тільки від рівня білірубину у сироватці крові, але й від тривалості його впливу на клітини мозку та супутньої патології, яка обумовлює важкість стану дитини.

Важливими факторами ризику розвитку затяжної кон'югаційної жовтяниці у новонароджених є наявність соматичної та інфекційної патології матері під час вагітності, такої як анемія різного ступеню важкості, цукровий діабет, носійство TORCH-інфекції, гіпертонічна хвороба, аутоімунний тиреоїдит, вегетативна дисфункція. Встановлено також, що більш затяжному перебігу кон'югаційної жовтяниці сприяє акушерська патологія, така як стрімкі пологи, кесарів розтин, обвиття пуповиною, слабкість пологової діяльності, передчасне вилиття навколоплідних вод.

Мета дослідження: проаналізувати етіологічні чинники, клінічний перебіг ПЖЖ та супутню патологію у дітей раннього віку з метою удосконалення діагностики, лікування та профілактики.

Матеріал і методи дослідження

Було проведено клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 37 дітей віком від 3 тижнів до 2 місяців, які мали затяжну кон'югаційну жовтяницю, без ознак інфекційних хвороб, гемолітичної хвороби, без вроджених аномалій жовчовивідних шляхів, та не мали гіпотиреозу, що знаходились на стаціонарному лікуванні в Дитячій клінічній лікарні №4 м. Києва

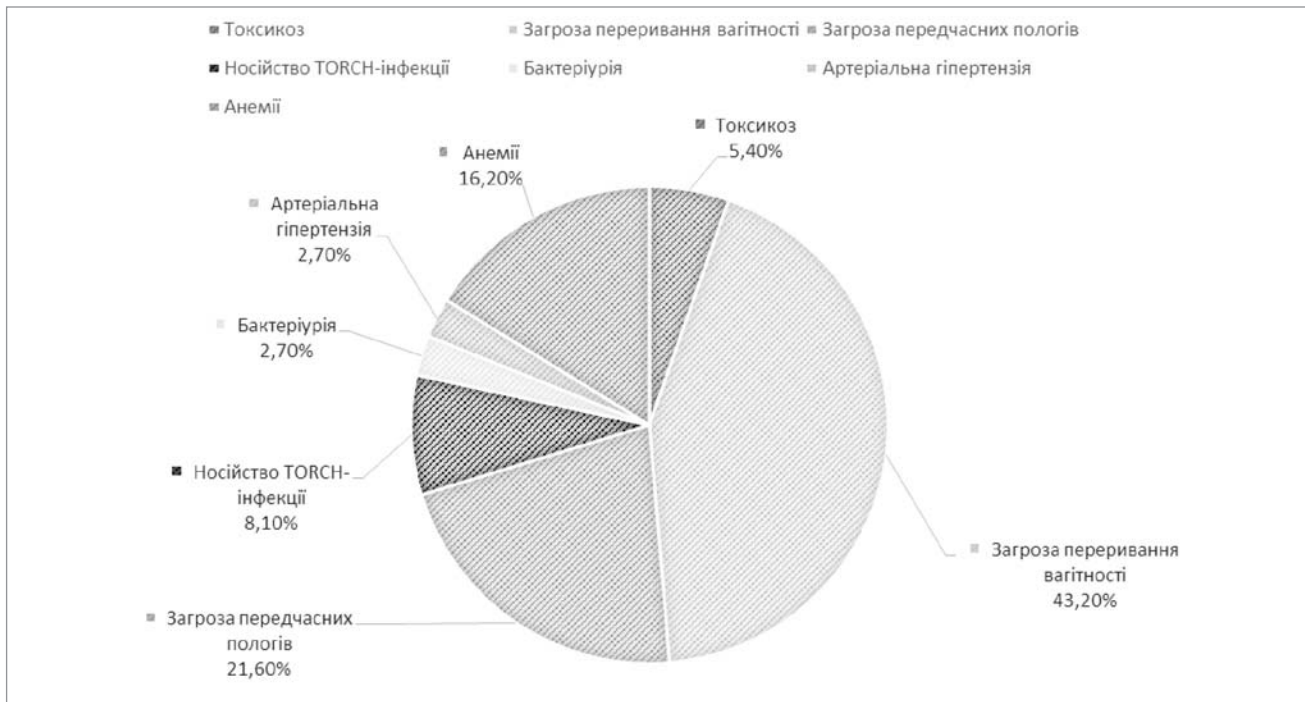


Рис.1. Патології, які обтяжували вагітність.

з діагнозом «Кон'югаційна жовтяниця, затяжний перебіг».

Вивчалися клініко-анамнестичні дані новонароджених та матерів, фізичний розвиток дітей, функціональний стан організму. Проводилися комплексні дослідження, що включали загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (білірубін загальний та фракції), загальний аналіз сечі, копрограму, аналіз калу на дисбактеріоз; інструментальні методи дослідження: ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, ЕКГ, нейросонографія.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними дослідження, усі діти мали затяжний перебіг жовтяниці від 3 тижнів до 2 місяців життя. У всіх дітей жовтяниця з'явилась на 3–4 добу життя. Маса тіла дітей була від 2500 г до 4700 г, середня маса тіла — 3320 грамів. Переважна більшість дітей (34 (91,9%)) знаходилися на грудному вигодовуванні, на штучному — 2 (5,4%) дітей, на змішаному — 1 (2,7%) дитина. Більшість дітей народилися доношеними — 32 (86,5%) дитини, недоношеними були 5 (13,5%) дітей.

Нами досліджувався взаємозв'язок між розвитком ПКЖ та послідовністю вагітності. Найчастіше жовтяниця мала затяжний перебіг у дітей від I вагітності — 18 (48,6%) дітей, від II вагітності — 8 (21,6%), від III вагітності — 5 (13,5%), від IV і більше вагітності — 6 (16,2%). Народжені від I пологів (22 (59,5%) дитини) найчастіше мали прояви ПКЖ, від II пологів — 14 (37,8%), III пологів — 1 (2,7%) дитина; фізіологічні пологи склали 59,5% (22 дитини), шляхом кесаревого розтину народилися 13,51% (5 дітей), передчасні пологи відмічались у 16,21% (6 дітей) випадків.

У ході аналізу анамнезу породіллі досліджувалися наявність токсикозу вагітності, загрози переривання вагітності, загрози передчасних пологів, носійства TORCH-інфекції, бактеріурії, артеріальної гіпертензії, анемії.

З наведених на рис. 1 даних видно, що найвагомішими обтяжуючими факторами розвитку ПКЖ у неонатальний період виявилися загроза переривання вагітності — у 16 (43,2%) породіль та загроза передчасних пологів — у 8

(21,6%) породіль. Жінки з даними патологіями знаходилися на стаціонарному лікуванні та отримували медикаментозну терапію.

Пологи були неускладненими у 17 (45,94%) породіль, решта пологів — 20 (54,05%) — мали такі ускладнення: кесарів розтин, передчасне вилиття навколоплідних вод, слабкість пологової діяльності, подвійне обвиття пуповиною, стрімкі пологи.

Аналізуючи супутню патологію у дітей з ПКЖ, ми виявили, що гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи було у 10 (27%), гіпотонічний синдром — у 7 (18,9%), кефалогематома, дисбіоз кишечника та анемія легкого ступеня — у 5 (13,5%), алергічний дерматит — у 3 (8,1%), респіраторний дистрес-синдром — у 2 (5,4%), пупкова кіла — у 1 (2,7%) дитини (рис. 2).

На момент госпіталізації провідною скаргою матерів усіх дітей були жовтяниця шкірних покривів та склер. Поява жовтяниці спостерігалась на третю добу життя у 78% дітей, на 4-ту добу — у 22% дітей. Були обстежені в пологовому будинку неінвазивним транскутанним методом за допомогою аналізатора «Білітест» та отримували фототерапію протягом 3–4 днів 28% дітей. Окрім жовтяничного синдрому, відмічались наступні скарги: зригування, метеоризм, закрепи, тремор підборіддя, неспокій. Рівень загального білірубіну крові у дітей становив

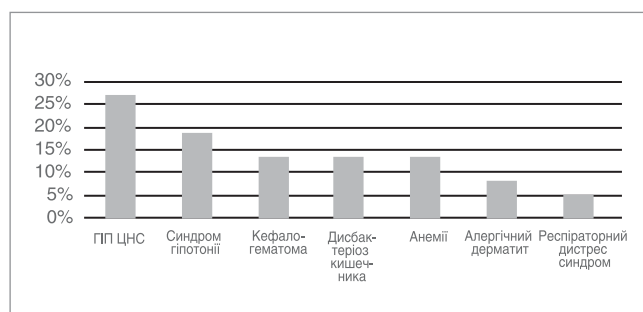


Рис.2. Супутня патологія у дітей з пролонгованою жовтяницею.

від 82 до 297,2 мкмоль/л, середній рівень білірубину склав 163,3 мкмоль/л. Загальний рівень білірубину у 100% дітей підвищувався за рахунок непрямої фракції.

Дітям із затяжним перебігом кон'югаційної жовтяниці призначалось лікування відповідно до протоколу №255 від 27.04.2006 р., основним методом лікування була фототерапія. Для покращення жовчовивідної та кон'югаційної функції печінки призначались гепатопротектори галстена по 1 краплі 3 рази на день та препарати урсодезоксихолевої кислоти (урсофальк) 10 мг/кг 2 рази на день; пробіотики — біогайя або симбітер, курсом три тижні; ентеросорбенти — смекта або ентеросгель курсом один тиждень.

Висновки

Аналіз анамнезу, клінічного перебігу та даних додаткових методів обстеження дітей з ПКЖ дозволяє зробити висновок, що найбільш вагомими факторами, які сприяють розвитку та пролонгації перебігу жовтяниці у неона-

тальний період є, загроза переривання вагітності та загроза передчасних пологів у дітей, народжених від I вагітності та I пологів; ускладнення пологів у матерів (кесарів розтин, слабкість пологової діяльності, стрімкі пологи, передчасне вилиття навколоплідних вод).

Найчастішою супутньою патологією у дітей з пролонгованим перебігом жовтяниці є гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, синдром гіпотонії, кефалогематома, дисбактеріоз кишечника та анемії легкого ступеня.

Результати дослідження свідчать про необхідність забезпечення індивідуального підходу до лікування кожної дитини, своєчасної корекції патологічних станів, що імовірно сприятиме скороченню тривалості жовтяниці.

Особливості перебігу вагітності та пологів у кожному конкретному випадку дозволяють передбачити імовірний розвиток у дитини пролонгованої жовтяниці, своєчасно проводити обстеження та призначати відповідне комплексне лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобровицкая А. И. Гипербилирубинемия новорожденных — многофакторный процесс / А. И. Бобровицкая, Л. Х. Глазкова // Здоровье ребенка. — 2011. — № 5 (32). — С. 88—92.
2. Глуховська О. О. Чинники пролонгованого перебігу неонатальних жовтяниць / О. О. Глуховська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2009. — № 6. — С. 9—11.
3. Горленко О. М. Кон'югаційні жовтяниці новонароджених: клініко-анамнестичний аналіз / О. М. Горленко, А. О. Янковська // Современная педиатрия. — 2009. — № 3(25). — С. 70—72.
4. Питання оптимізації терапії кон'югаційної жовтяниці новонароджених / О. Г. Шадрін, Т. Л. Марушко, Н. М. Басараба, В. О. Шадрін // Перинатология и педиатрия. — 2009. — № 4 (40). — С. 51—53.
5. Про затвердження клінічного протоколу надання неонатологічної допомоги дітям «жовтяниця новонароджених»: наказ МОЗ України № 255 від 27.04.2006 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
6. Neonatal jaundice, autism and other disorders of psychological development / Rikke Damkjaer Maimburg, Bodil Hammer Bech, Michael Vaeth // Pediatrics. — 2010.
7. Kumar P. Light-emitting diode phototherapy for unconjugated hyperbilirubinaemia in neonates / P. Kumar, D. Chawla, A. Deorari // Cochrane Database Syst Rev. — 2011. — Dec 7.
8. Okwundu C. L. Cochrane Review: Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants / C. L. Okwundu, C. A. Okoromah, P. S. Shah // Evid Based Child Health. — 2013. — Jan 8 (1).

Особенности анамнеза и клиничко-лабораторных данных у детей с пролонгированной конъюгационной желтухой

А.В. Тяжкая, Я.М. Загородняя

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

Цель: проанализировать этиологические факторы, клиническое течение пролонгированной конъюгационной желтухи (ПКЖ) и сопутствующую патологию у детей раннего возраста с целью усовершенствования диагностики, лечения и профилактики.

Материалы и методы. Под клиническим наблюдением находились 37 детей в возрасте от 3 недель до 2 месяцев с ПКЖ. Изучались клиничко-анамнестические данные новорожденных и матерей, физическое развитие детей, функциональное состояние организма. Проводились комплексные обследования, включавшие общий анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин общий и фракции), общий анализ мочи, копрограмму, анализ кала на дисбактериоз; инструментальные методы обследования (ультразвуковое обследование органов брюшной полости, ЭКГ, нейросонография).

Результаты. Наиболее весомыми факторами, которые способствуют развитию и пролонгации течения желтухи в неонатальный период, являются угроза прерывания беременности и угроза преждевременных родов у детей, рожденных от I беременности и I родов. Большинство родов у матерей детей с пролонгированной желтухой осложненные (кесарево сечение, слабость родовой деятельности, стремительные роды, преждевременное излитие околоплодных вод). Самая частая сопутствующая патология у детей с пролонгированным течением желтухи — гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, синдром гипотонии, кефалогематома, дисбактериоз кишечника и анемии легкой степени.

Выводы. Учитывая особенности течения беременности и родов в каждом конкретном случае, можно прогнозировать вероятность развития пролонгированной желтухи и своевременно проводить необходимое обследование и лечение.

Ключевые слова: неонатальная затяжная желтуха, сопутствующая патология, дети раннего возраста.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):78-81; doi10.15574/SP.2015.72.78

Features of history and clinical-laboratory data in children with prolonged jaundice conjugation*O.V. Tyazhka, Y.M. Zagorodnya*

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

Objective — to study etiological factors, clinical course of prolonged jaundice and comorbidity of young children, to improve diagnosis, treatment and prevention.**Materials and methods.** Under clinical observation were 37 children from 3 weeks to 2 months with prolonged jaundice conjugation. We studied the clinical and medical history of newborns and mothers, children's physical development and functional state of their organism. Complex investigations were conducted, such as a complete blood count, blood biochemical (total bilirubin and fractions), urinalysis, coprogram, fecal bacteria overgrowth. Instrumental methods of examination are ultrasound examination of the abdomen, electrocardiogram, neurosonography.**Results.** The most powerful factors that contribute to the development and extension flow of jaundice in the neonatal period are threatened miscarriage and threat of premature birth in infants born by I of pregnancy and I of childbirth. The majority of births to mothers of children with prolonged jaundice, complications, for example cesarean section, uterine inertia, rapid delivery, premature rupture of membranes. The most common comorbidities in children with prolonged jaundice are a hypoxic-ischemic lesion of the central nervous system syndrome, hypotension, cephalohematoma, intestinal dysbiosis, and mild anemia.**Conclusion.** Given the nature of pregnancy and childbirth, in each case, it is possible to prevent the development of prolonged jaundice in the baby. Timely conduct the necessary examination of the child to prevent the development of jaundice and prescribe a treatment.**Key words:** prolonged neonatal jaundice, comorbidities, young children.**Сведения об авторах:****Тяжкая Александра Васильевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского 8-а, Дорожная клиническая больница №1; тел. (044) 465-17-88.

Загородняя Яна Михайловна — аспирант каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского 8-а, Дорожная клиническая больница №1; тел. (044) 465-17-89.

Статья поступила в редакцию 25.11.2015 г.

НОВОСТИ**Вакуумную повязку нового типа можно не менять целый месяц**

Лечение ран отрицательным давлением является давно освоенным методом в хирургии, но «высокотехнологичная» повязка, созданная учеными из США стала настоящим прорывом в терапии таких ран. Накладывать и менять такую повязку может и сам больной.

Обеспечение давления в области раны ниже атмосферного способствует активизации процесса заживления — в том числе и у больных со сниженным иммунитетом (например, при трофических язвах на ногах у больных сахарным диабетом).

Этот эффект достигается благодаря тому, что пониженное давление вокруг раны обеспечивает улучшенное кровоснабжение пораженных тканей.

Существующие системы создания отрицательного давления в области раны требуют использования достаточно громоздких компрессоров, что вынуждает применять их только в условиях стационара. Для управления

такими системами необходим специально подготовленный медицинский персонал.

Замена повязок при использовании таких систем должна проводиться не реже 1 раза в неделю.

Для активации системы после закрепления повязки на ране достаточно несколько раз слегка нажать на корпус миникомпрессора, который входит в комплект. (С компрессором, который по размерам не больше мобильного телефона, повязка соединена тонкой гибкой трубкой).

Благодаря пониженному давлению, все отделяемое из раны (кровь, гной, сукровица и т.п.) эффективно впитывается специальным материалом повязки.

Для поддержания отрицательного давления под герметичной повязкой пациенту достаточно через 3 дня вновь несколько раз нажать крышку компрессора.

Повязку можно не снимать на протяжении 30 суток, после чего она выбрасывается и при необходимости заменяется новой.

Источник: med-expert.com.ua

УДК 612.336.3-053.2:613.287.58+637.146

В.В. Бережний, Г.В. Дрох, Ю.І. Бондарець

Використання кисломолочних продуктів функціонального харчування у практиці лікарів-педіатрів та лікарів загальної практики — сімейних лікарів

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):82-87; doi10.15574/SP.2015.72.82

Нормальна мікрофлора є надзвичайно важливою для збалансованого росту та розвитку дитячого організму. У статті наведено визначення, вікові особливості та основні функції нормальної мікрофлори. Також надано інформацію про виготовлення, класифікацію, якісний та кількісний штамовий склад продуктів функціонального харчування, що містять пробіотичні бактерії, ідентичні нормальній мікрофлорі. Наведена коротка історична довідка про походження продуктів функціонального харчування з ідентичним нормальній мікрофлорі складом (йогуртів, заквасок). Показано можливість їх використання у практиці лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики та сімейної медицини.

Ключові слова: нормальна мікрофлора, функціональні продукти харчування, йогурт, закваска.

Забезпечення здоров'я населення, збереження здоров'я дітей, профілактика та запобігання захворюванню є пріоритетними напрямками галузі охорони здоров'я.

Одним із головних чинників, що мають велике значення в життєдіяльності організму людей і визначають його здоров'я, є мікробна екологічна система. Мікробна екологічна система — це нормальна мікрофлора людського організму, що сформована в процесі еволюційного та індивідуального розвитку, населяє макроорганізм і підтримує метаболічну, біохімічну та імунологічну рівновагу, необхідну для життя та здоров'я людського організму [6].

Представники нормальної мікрофлори присутні в організмі у вигляді фіксованих до певних рецепторів мікроколоній, укладених у біоплівку [6].

Основу (90–98%) нормальної кишкової мікрофлори складають облигатні анаеробні бактерії — біфідобактерії і бактероїди. Вони є головною флорою товстої і прямої кишок. Відношення анаеробів до аеробів у нормі постійно становить 10:1 [6].

Нормальна мікрофлора організму здійснює важливі функції для підтримання фізіологічного та здорового стану людини — метаболічну, фізико-хімічну, біосинтетичну, захисну, детоксикаційну, відновлювальну [6].

Протягом життя людини склад її мікрофлори під впливом різних чинників постійно змінюється, але дуже важливим і необхідним є підтримання нормального складу мікрофлори [11]. Одним із таких засобів є продукти харчування, що містять пробіотичні бактерії, ідентичні нормальній мікрофлорі. Використовувалися вони в лікувальних цілях з давніх часів. Саме поняття «функціональний продукт» з'явилося в ХХ ст. — це продукти природного походження, основні інгредієнти якого при системному вживанні чинять регулюючу дію на макроорганізм або ті чи інші органи та системи, що забезпечує немедикаментозну корекцію їх функцій [4].

Сучасні кисломолочні продукти функціонального харчування — йогурти та закваски — є молочними продуктами, що виготовляються за допомогою нагрівання та сквашування чистими культурами молочнокислих бактерій (*Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* та інших видів корисних бактерій) [4].

Виробництво функціональних кисломолочних продуктів, йогуртів та заквасок здійснюється декількома спо-

собами: резервуарним, термостатним та в домашніх умовах із додаванням заквасок [4].

Основними штамами бактерій, що використовуються для вироблення йогурту та закваски, є *Lactobacillus bulgaricus* та *Streptococcus thermophilus* [4]. Але сучасні технології дозволяють додавати до функціональних молочнокислих харчових продуктів крім лактобактерій (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*) та біфідобактерій (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. animalis*) ще й пропіоновокислі бактерії (*Propionibacterium shermanii*), оцтовокислі бактерії (*Acetobacter aceti*), молочні стрептококи [10].

Нами проведено аналіз кисломолочних продуктів функціонального харчування, присутніх на продовольчому ринку України (табл. 1). Було виявлено ряд недоліків, які не дозволяють повноцінно використовувати їх у практичній лікарській діяльності. Використання йогуртів для лікування та профілактики таких захворювань, як синдром подразненого кишечника, антибіотик-асоційована діарея, сальмонельоз, дизентерія, ротавірусна інфекція, дисбіоз, atopічний дерматит, та з метою підвищення імунітету не має доказової бази — рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень щодо ефективності їх застосування [9]. Як відомо, кисломолочні продукти функціонального харчування містять вітаміни та мікроелементи, однак лише деякі виробники (ТМ «Злагода» та «Яготинське») зазначили вітамінний склад та його кількість у своїй продукції, що унеможливило їх використання в якості додаткового джерела при дефіциті даних активних речовин [6]. Огляд кількісного бактеріального складу (КУО в 1 мл) йогуртів дозволив виявити їх низький вміст (10^7 , 10^8) [1]. Слід зазначити, що при проходженні через різні відділи шлунково-кишкового тракту їх вміст зменшується за рахунок негативного впливу шлункового соку та жовчі — цей факт дає підстави думати, що низька кількість пробіотичної флори не може бути ефективною в лікуванні та профілактиці різних захворювань [6]. Більшість кисломолочних продуктів містять лише два штами корисних бактерій (*L. bulgaricus*, *Str. thermophilus*) у той час як згідно з міжнародними рекомендаціями доцільно використовувати полікомпонентні пробіотичні продукти [6]. Слід зазначити, що дані штами (*L. bulgaricus*, *Str. thermophilus*) не є нормальною облигатною флорою

Таблиця 1

Характеристика йогуртів вітчизняного виробництва для дітей та дорослих

№ з/п	Пробіотичний склад, КУО/мл	Назва продукту, виробник
1	<i>L. bulgaricus</i> 10 ⁷ , <i>Str. thermophilus</i> 10 ⁷	Йогурт по-домашньому без цукру 2% («Злагода»)
		Йогурт по-домашньому, термостатний з фруктовими наповнювачами та злаками 1,5% («Злагода»)
		Малюк йогурт дитячий питний 2,5% («Злагода»)
		Живинка йогурт питний з фруктовими наповнювачами 1,5% («Данон», Дніпро)
		Растішка дитячий питний та густий йогурт з фруктовими наповнювачами 2,5% («Данон», Дніпро)
		Йогурт питний з фруктовими наповнювачами 1,5% («Гармонія»)
		Йогурт Мгарський класичний без цукру 2,5% («Гармонія»)
		Latter йогурт «по-грецьки» безлактозний густий 2,5% («Мілкілен», Україна)
		Добряна йогурт з фруктовими наповнювачами питний 1,5% («Мілкілен», Україна)
		Казковий йогурт 2,5% («Молокія»)
		Йогурт з фруктовими наповнювачами 1,5% («Молокія»)
		Чудо йогурт з фруктовими наповнювачами 2,5% («Вім Більдан»)
		Йогурт з фруктовими наповнювачами 2,5% («Заречье»)
		Йогурт питний дитячий з фруктовими наповнювачами 2,7% («Агуша»)
		Йогурт ЛОКО-МОКО з фруктовими наповнювачами, віт. А, Е, D, омега 3, 2,5% («Лакталіс», Миколаїв)
		Дольче йогурт питний 2,5% («Лакталіс», Миколаїв)
		Дольче йогурт двошаровий з фруктовими наповнювачами 3,2% («Лакталіс», Миколаїв)
		Дольче йогурт «Искушение» з фруктовими наповнювачами, густий 2,5% («Лакталіс», Миколаїв)
2	<i>L. bulgaricus</i> 10 ⁷ , <i>Str. thermophilus</i> 10 ⁷ , <i>L. casei</i> 10 ⁸	Йогурт густий з фруктовими наповнювачами 2,5% («Волошкове поле»)
		Йогурт для дітей питний з фруктовими наповнювачами, віт. А, С, D 3,2% («Яготинське»)
3	<i>L. bulgaricus</i> 10 ⁷ , <i>Str. thermophilus</i> 10 ⁷ , <i>B. animalis (actiregularis)</i> 10 ⁸	Йогурт питний з фруктовими наповнювачами 2,5% («Яготинське»)
		Актімель йогурт питний, класичний без цукру та з фруктовими наповнювачами 1,5% («Данон», Дніпро)
4	<i>L. bulgaricus</i> 10 ⁷ , <i>Str. thermophilus</i> 10 ⁷ , <i>L. rhamnosus</i> 10 ⁸	Активія біфідойогурт питний та густий, класичний без цукру та з фруктовими наповнювачами 1,5% («Данон», Дніпро)
		Біойогурт питний з фруктовими наповнювачами 1,5% («Гармонія»)
5	<i>L. bulgaricus</i> 10 ⁷ , <i>Str. thermophilus</i> 10 ⁷ , <i>Bifidobacterium</i> 10 ⁸	Імун+ йогурт питний з фруктовими наповнювачами 1,5% («Лакталіс», Миколаїв)
		Біфідойогурт питний з фруктовими наповнювачами 2,5% («Волошкове поле»)
6	<i>L. bulgaricus</i> 10 ⁷ , <i>Str. thermophilus</i> 10 ⁷ , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. bifidum</i>	Біфідойогурт питний з фруктовими наповнювачами 1,5% («Злагода»)
		Дитяче оздоровчо-профілактичне кисломолочне харчування 2,5%, віт. А, С, D («Лактіум»)
7	<i>Str. thermophilus</i> 10 ⁷ , <i>B. bifidum</i> 10 ⁷ , <i>B. longum</i> 10 ⁷ , <i>B. adolescentis</i> 10 ⁷ , <i>L. acidophilus</i> 10 ⁷ , <i>Propioni bacterium shermani</i> 10 ⁷	Біфілайф продукт кисломолочний функціональний 2,5% («Волошкове поле»)
		Добряна біфідойогурт зі злаками та фруктовими наповнювачами 1,5% («Мілкілен», Україна)
8	<i>Str. thermophilus</i> 10 ⁷ , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. adolescentis</i> , <i>B. infantis</i>	Біолакт функціональний кисломолочний продукт зі стевією 2,5% («Гармонія»)
		Біфілайф функціональний кисломолочний продукт 2,5%, віт. А, Е, D («Гармонія»)
		Біфілайф функціональний кисломолочний продукт 2,5%, віт. А, Е, D («Гармонія»)

товстого кишечника і не входять до складу пристінкової мікрофлори, тому продукти з таким бактеріальним штамом неефективні у лікуванні дисбіозів [4]. Низький вміст лактофлори (*L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*), а в більшості продуктів функціонального харчування її відсутність, є значним недоліком, оскільки дана мікрофлора сприяє росту біфідофлори та у процесі своєї життєдіяльності продукує речовини, що мають захисний вплив на організм людини [6]. Більшість виробників не зазначають

вікові категорії та показання для вживання йогуртів з профілактичною та лікувальною метою [6]. Жировий склад йогуртів не відповідає фізіологічній потребі різних вікових груп дітей [4]. Виробникам доцільно вказувати вміст кальцію на формах випуску продукції. Необхідно також визначити добову потребу йогуртів для дітей різних вікових груп [9].

Останнім часом, завдяки новітнім технологічним можливостям, на вітчизняному ринку з'явилися сухі за-

Характеристика заквасок GOOD FOOD

Назва продукту	КУО/1 г	Кількість видових штамів	Пробіотичний склад
Симбіотик	4x10 ¹⁰	11	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> subsp. <i>rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Propionibacterium freudenreichii</i>
Імуналіс	4x10 ¹⁰	9	<i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Propionibacterium freudenreichii</i>
Біфідокомплекс	4x10 ¹⁰	7	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i>
Наріне	4x10 ¹⁰	3	<i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>
Біокефір	4x10 ¹⁰	8	<i>Leuconostoc mesenteroides</i> subsp. <i>cremoris</i> , <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> , <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> , <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> biovar <i>diacetylactis</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>
Фітнес йогурт	4x10 ¹⁰	10	<i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> subsp. <i>rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i>
Йогурт	4x10 ¹⁰	3	<i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>
Біоряжанка	4x10 ¹⁰	7	<i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i>

кваски для приготування кисломолочних функціональних продуктів харчування. Великою перевагою сухих бактеріальних заквасок є те, що вони, на відміну від готових промислово виготовлених продуктів, мають набагато більший термін зберігання (до 12 місяців при температурі не більше 6°C), різноманітний бактеріальний склад, високу концентрацію колонієутворюючих одиниць в 1 грамі (4x10¹⁰), можливість підібрати для харчування необхідні штами залежно від їх функціональної активності. Одними з таких продуктів є сухі закваски торгової марки GOOD FOOD. Їх широкий асортимент дозволяє готувати функціональні продукти вдома, які відрізняються за своїм бактеріальним складом та корисними властивостями, завжди є свіжими, оскільки готовий продукт має термін придатності не більше трьох діб при температурі 6°C, та не містять шкідливих додаткових речовин (консервантів) [4]. Також особливістю заквасок є те, що їх бактеріальний склад спеціально підібраний (табл. 2) та в процесі сквашування штами мають симбіотичний ефект. В 1 мл готового продукту міститься не менше 10⁹ КУО.

Залежно від складу корисних бактерій кожна закваска торгової марки GOOD FOOD має свої функціональні особливості.

Симбіотик — мультиштамовий пробіотик нового покоління. Симбіотик лікує та запобігає появі порушень роботи шлунка та кишечника. За складом бактерій та показником КУО — це пробіотик №1 в Україні. До його складу входить 11 видів біфідо-, лакто- та пропіоновокислих бактерій, що є складовими здорової мікрофлори людини. Завдяки високій концентрації бактерій (40 млрд в 1 грамі сухої закваски, 1 млрд в 1 мл готового продукту) та широкому бактеріальному складу Симбіотик природним шляхом і в короткі терміни відновлює здорову мікрофлору кишечника і нормалізує травлення. А отже — він може ефективно використовуватися для відновлення мікрофлори після застосування антибіотиків. Заслугує на увагу наявність пропіоновокислих бактерій, які сприяють більш швидкому відновленню мікрофлори за рахунок створення комфортних умов для росту біфідофлори, а також попереджують розвиток та полегшують лікування мікозів. Може застосовуватися з 6-місячного віку.

Ефективність доведена клінічними випробуваннями в Україні [13]. Є ефективним заміником пробіотиків у капсулах/таблетках/краплях.

Імуналіс зміцнює імунітет та підвищує опір організму до інфекційних захворювань. Підтримує імунний захист при застуді, дозволяє уникнути хвороби або значно прискорити одужання. Імуналіс містить дев'ять видів пробіотичних бактерій, які стимулюють продукцію ендогенного інтерферону та активують природні захисні властивості організму. Ця закваска розроблена таким чином, щоб швидко та ефективно зміцнювати імунітет і підтримувати здоровий захист організму. Саме тому необхідно включати Імуналіс до раціону в період епідемій та застуд, під час вагітності, під час важких захворювань і прийому ліків (особливо антибіотиків), дітям старше 8 місяців та підліткам під час інтенсивного росту, особливо зі зниженням імунітетом та схильністю до частих застуд.

Біфідокомплекс забезпечує міцне здоров'я та правильний розвиток дітей від 6 місяців до 3 років. Біфідокомплекс — це продукт для першого прикорму і харчування немовлят, що містить біфідо- та лактобактерії, необхідні дітям у перші роки життя.

Одразу після народження в організмі дитини з'являються перші бактерії — починає зароджуватися мікрофлора. Біфідобактерії заселяють кишечник одними із перших і складають основу мікрофлори у перші роки життя. Вони добре приживаються та допомагають прижитися іншим представникам кишкової мікрофлори. До Біфідокомплексу GOOD FOOD входить 5 видів біфідобактерій, які необхідні дитині від 6 місяців до 1 року. Оскільки саме цей період є найважливішим у формуванні мікрофлори та імунітету, важливо використовувати для прикорму найбільш якісні та корисні кисломолочні продукти.

Живі йогурти на основі закваски Біфідокомплекс захищають кишечник від бактеріальних і грибкових інфекцій, заселяють травну систему важливими біфідобактеріями, відновлюють і підтримують нормальну роботу кишечника і травлення, покращують апетит, полегшують адаптацію до нових продуктів, допомагають краще засвоювати корисні речовини, вітаміни і мікроелементи, отримані з їжею.



ЗРОБИ ВДОМА
НАТУРАЛЬНИЙ ЙОГУРТ

WWW.GOODFOOD.UA



ЗАКВАСКА БІФІДОКОМПЛЕКС

СМАЧНЕ ДИТЯЧЕ ХАРЧУВАННЯ
МУЛЬТИПРОБІОТИК та ПРЕБІОТИК

- Рекомендовано МОЗ України для дітей від 6 місяців
- С্মачний дитячий йогурт без домішок та консервантів
- Ефективний бактеріальний склад

● ● ● ● ● містить 5 видів біфідобактерій

● ● містить 2 види лактобактерій



МІЙ ПЕРШИЙ ЙОГУРТ



*ЯКІСТЬ ТА БЕЗПЕКУ ЗАКВАСОК GOODFOOD ПІДТВЕРДЖЕНО "ДОБРИМ ЗНАКОМ" (СТБ) В ЄВРОПЕЙСЬКИХ ЛАБОРАТОРІЯХ.
ГАРЯЧА ЛІНІЯ "ДОБРИЙ ЗНАК": 0 800 508 777
ЛІЦЕНЗІЯ № 2015 02 2015 001



Біфідокмплес також рекомендовано включати в раціон жінок під час вагітності та лактації.

Наріне забезпечує легке та комфортне очищення кишечника та усього організму. Він розщеплює та виводить із організму токсини, продукти метаболізму шкідливих харчових та хімічних речовин, ліків, алкоголю. Знешкоджує та виводить алергени. Створює неспецифічну (молочна кислота) та специфічну (бактеріоцини) протидію патогенним мікроорганізмам. За рахунок детоксикації ефективно зменшує прояви алергії, попереджає загострення, полегшує специфічне лікування. Відновлює захисний бар'єр кишечника, стабілізуючи захисну біоплівку та регулюючи рН у просвіті кишечника. Зберігає тіло бадьорим, здоровим та красивим. На Кавказі Наріне є одним із найбільш популярних продуктів. Його називають «напоєм довгожителів». Рекомендовано для дітей, починаючи з 8 місяців, та дорослих.

Біокефір GOOD FOOD — корисний продукт для здорового харчування в будь-якому віці. Продукт є обов'язковою частиною раціону дієтичного харчування. Він нормалізує роботу шлунково-кишкового тракту, сприяє покращенню синтезу в організмі ряду важливих амінокислот, вітамінів групи В (В1, В2, В5, В6, В12, фолієвої кислоти), а також А, D, С, Е, РР, допомагає кращому засвоєнню кальцію, заліза, цинку, фосфору, йоду та інших мікроелементів.

Лактобактерії, які входять до складу закваски Біокефір, мають виразну антибактеріальну активність щодо широкого спектра патогенних мікроорганізмів, що дуже важливо у запобіганні кишковим інфекціям. Рекомендовано для дітей, починаючи з 8 місяців, та дорослих.

Склад закваски **Йогурт Фініес** був розроблений таким чином, щоб впливати на основні ланки метаболізму при ожирінні та метаболічному синдромі. Це природний і безпечний спосіб нормалізації ваги. Жировий обмін регулюється на клітинному рівні. Прискорюється обмін в адипоцитах, за рахунок чого відбувається більш ефективне зменшення їх об'єму, стабілізуються мембрани адипоцитів, що дозволяє уповільнити накопичення крапель жиру в середині клітин. Паралельно із цим регулюється обмін у м'язовій тканині, що дозволяє збільшити енерговитрати.

Стабілізація мембран адипоцитів, підвищення активності м'язової тканини та нормалізація загального обміну речовин забезпечує стійкий ефект схуднення та профілактику повернення ваги. Рекомендовано для використання у дітей старше 14 років та дорослих.

До бактеріального складу закваски **Йогурт** входить набір класичних (*Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*) для цього напою бактерій. Крім того, він додатково збагачений *Lactobacillus acidophilus*. Завдяки такому складу йогурт нормалізує кишкову мікрофлору, прискорює виведення з організму шкідливих речовин та продуктів обміну, захищає організм від патогенних організмів, грибів та дріжджів. Придатний для щоденного вживання дітям, починаючи з 8 місяців, та дорослим.

Біоряжанка, на відміну від звичайної ряжанки, містить п'ять видів біфідобактерій.

Домашня ряжанка — це продукт із виразними смаковими властивостями, а також із великою кількістю корисних функцій. Біфідобактерії, що входять до її складу, зменшують запальні процеси в кишечнику, заспокоюють слизову оболонку травного тракту, нормалізують травлення, полегшують всмоктування вітамінів, мікроелементів та інших поживних речовин. Лактобактерії забезпечують

захист від алергенів та патогенів, виводять токсини. Саме за рахунок цих властивостей Біоряжанка є ефективним засобом профілактики алергії та діатезу і значущим фактором при їх лікуванні. Біоряжанка легко засвоюється, гармонізує мікрофлору кишечника та чинить позитивний вплив на організм в цілому. Рекомендована для дітей, починаючи від 1 року, та дорослих.

Клінічне дослідження

На кафедрі внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця у 2012 році проводилося подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження сухої закваски Симбіотик.

Пацієнти віком від 18 до 50 років зі скаргами на здуття живота, діарею, біль у животі, яким було встановлено діагноз СПК (згідно з Римськими критеріями III), були розділені на дві групи по 50 чоловік у кожній (основна група та плацебо). Пацієнти, що проходили дослідження, заповнювали опитувальник IBS-SSS та SF-36 і проходили лактулозний водневий дихальний тест. Після чого приймали полібактеріальний комплекс Симбіотик (по 1 граму на день, розподіленому на два прийоми) протягом місяця та повторно заповнювали опитувальники і проходили лактулозний дихальний тест. Хворі контрольної групи приймали плацебо (1 грам лактулози) за тією самою схемою.

У ході дослідження було встановлено, що застосування полібактеріального комплексу Симбіотик:

- призвело до зменшення частоти та виразності абдомінального болю та здуття живота, покращення психічного компоненту якості життя у пацієнтів з СПК;
- призвело до зменшення концентрації базального та максимального рівнів водню, що визначався при проведенні лактулозного водневого дихального тесту. Це є достовірним підтвердженням зменшення кількості патогенної флори та її заміщення нормальною мікрофлорою;
- є ефективним для лікування пацієнтів з СПК [13].

Висновки

Закваски фірми GOOD FOOD є мультиштамовими пробіотиками та мають велику концентрацію ККО (в 1 грамі сухої закваски — 4×10^{10} , в 1 мл готового продукту — 1×10^9), що відповідає міжнародним рекомендаціям та дозволяє ефективно відновлювати та підтримувати склад нормальної мікрофлори організму.

Симбіотик GOOD FOOD має в своєму складі найбільшу кількість видів та концентрацію бактерій серед пробіотиків на ринку України, а отже він може ефективно використовуватися для відновлення мікрофлори після застосування антибіотиків. Симбіотик може призначатися у якості харчування для дітей раннього віку у вигляді готового продукту або в сухому вигляді (без заквашування) — в якості пробіотика [5].

Закваска Біфідокмплес GOOD FOOD — це продукт для першого прикорму і харчування немовлят, що містить біфідо- та лактобактерії, необхідні дітям у перші роки життя.

При кисломолочному бродінні з використанням заквасок зменшується кількість лактози, яка під впливом дії бактерій перетворюється в молочну кислоту, що є важливою перевагою при використанні у пацієнтів з лактазною недостатністю [6].

Кисломолочні продукти GOOD FOOD показані хворим з дисбіозом кишечника, при порушеннях травлення, після курсу антибіотиків та хіміотерапії, як компонент

терапії при реактивному панкреатиті, колітах, гастриті та виразковій хворобі шлунка, асоційованих з *Helicobacter pylori*, кишкових інфекціях, пацієнтам з бронхолегеневою патологією, а також для зміцнення імунітету та підвищення ефективності лікування ГРВІ [10,11].

Згідно з рекомендаціями різних авторів, функціональні кисломолочні продукти (без наповнювачів) необхідно вживати дітям різних вікових груп для попередження розвитку атопічного дерматиту, харчової алергії [12], а також при лактазній недостатності [8].

ЛІТЕРАТУРА

1. Бережной В. В. Микрофлора человека и роль современных пребиотиков в её регуляции / В. В. Бережной, С. А. Крамарев, Е. Е. Шунько // Здоровье женщины. — 2004. — № 1 (17). — С. 134—139.
2. Буторова Л. И. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры / Л. И. Буторова, А. В. Калинин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — № 6. — С. 1—7.
3. Кишечный дисбактериоз у детей / Бережной В. В., Унич Н. К., Орлюк И. Б. [и др.] // Перинатология и педиатрия. — 1999. — № 1. — С. 25—30.
4. Нетребенко О. К. Кисломолочные продукты и кисломолочные смеси: что использовать в питании грудных детей? / О. К. Нетребенко, С. Е. Украинцев // Современная педиатрия. — 2008. — № 3 (20). — С. 166—168.
5. Нетребенко О. К. Роль пробиотиков и умеренно гидролизованного белка в снижении риска атопии у детей (обзор литературы) / О. К. Нетребенко // Перинатология и педиатрия. — 2009. — № 4 (40). — С. 87—91.
6. Технологія незбираномолочних продуктів : навчальний посібник Скорченко Т. А., Г. Є. Поліщук, О. В. Грек, О. В. Кочубей. — Вінниця : Нова Книга, 2005. — 264 с.
7. Ткаченко Е. И. Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей / Е. И. Ткаченко // Терапевт. арх. — 2004. — № 2. — С. 67—71.
8. Успенский Ю. П. Перспективы использования мультивидовых пробиотиков для профилактики развития антибиотик-ассоциированной диареи // Ю. П. Успенский, С. М. Захаренко, Ю. А. Фоминых // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. — 2013. — № 2. — С. 54—56.
9. Янковский Д. С. Микрофлора и здоровье человека / Д. С. Янковский, Г. С. Дымент — Киев : Червона рута — Турс, 2008. — С. 20—50.
10. Goodrich J. K. Human genetics shape the gut microbiome / J. K. Goodrich, J. L. Waters, A. C. Poole // Cell. — 2014. — Vol. 159, № 4. — P. 789—799.
11. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis / Suarez A., Clemente M., Clemente M. G. [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, № 4. — P. 15136—15176.
12. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria / Hart A. L., Lammers K., Brigidi P. [et al.] // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1602—1609.
13. Козлов В.А. Изучение эффективности применения полибактериального комплекса Симбиотик для лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника/ В.А. Козлов, К.С. Пучков // Український науково-медичний молодіжний журнал – 2012. – №4. – С. 31–35

Применение кисломолочных продуктов функционального питания в практике врачей-педиатров и врачей общей приктики — семейных врачей

В.В. Бережной, Г.В. Дрох, Ю.И. Бондарец

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
 Нормальная микрофлора чрезвычайно важна для сбалансированного роста и развития детского организма. В статье приведены определение, возрастные особенности и основные функции нормальной микрофлоры. Также представлена информация об изготовлении, классификации, качественном и количественном штаммовом составе продуктов функционального питания, содержащих пробиотические бактерии, идентичные нормальной микрофлоре. Приведена краткая историческая справка о происхождении продуктов функционального питания с идентичным нормальной микрофлоре составом (йогуртов, заквасок). Показаны возможности их применения в практике врачей-педиатров, врачей общей практики и семейной медицины.

Ключевые слова: нормальная микрофлора, функциональные продукты питания, йогурт, закваска.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):82-87; doi10.15574/SP.2015.72.82

The use of dairy products of functional food in the practice of pediatricians and general practice doctors — family doctors

V.V. Berezhnoi, G.V. Droh, Yu.I. Bondarets

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

Normal microflora is very important for the sustainable growth and development of the child's body. Determinations, the age characteristics and normal microfloras' main functions are defined in the article. Information about production, classification, qualitative and quantitative strain composition of normal microflora functional food containing are also submitted. A brief history of the origin of the strain composition of normal microflora functional food containing (yogurt starter cultures) is reduced. The possibility of their use in pediatricians, general practitioners and family medicine doctors' practice.

Key words: normal microflora, functional food containing, yogurt starter cultures.

Сведения об авторах:

Бережной Вячеслав Владимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Дрох Г.В. — каф. педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Бондарец Ю.И. — каф. педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 28.11.2015 г.

УДК 616.3:616-002.95-053.2-08

О.Г. Шадрін, А.А. Ковальчук, С.В. Дюкарева, Л.М. Полковниченко
Стан шлунково-кишкового тракту та шляхи корекції його порушень при гельмінтозах у дітей

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):88-91

У статті наведено основні відомості про гельмінтози людини. Висвітлено питання клінічної картини і лікування найбільш поширених гельмінтозів та особливості їх перебігу у дітей.

Ключові слова: діти, гельмінтози, лікування.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно глистно-паразитарними інвазіями уражається біля 1,2 мільярда людей. За поширеністю і смертністю паразитарних захворювань стійко займають 3-є і 4-є місця [2]. Найбільшу групу паразитарних захворювань складають гельмінтози, які вперше були описані ще Гіпократом та Ібн Синою [1].

Важливість проблеми гельмінтозів пояснюється двома причинами: високою поширеністю серед дитячого населення і значним впливом на стан здоров'я. Серед усіх осіб з гельмінтозами на долю дітей припадає 92,3% випадків ентеробіозу, 71,1% аскаридозу, 61,5% трихоцефальозу і 66,2% токсокарозу. При цьому частіше уражаються гельмінтами діти дошкільного і молодшого шкільного віку. Важлива і проблема поліінвазій, причому у дітей шкільного віку вона відмічається в 74% випадків і частіше перебігає без явних ознак із малоспецифічною симптоматикою, а досить часто діагностується випадково при диспансерних обстеженнях або виявляється самими хворими [6].

Поширеність глистно-паразитарних інвазій тісно пов'язана з рівнем життя, побутовими умовами, скупченістю населення, санітарно-епідеміологічною ситуацією, рівнем ветеринарної служби, екологією ґрунтів, води, повітря, а тому вони є соціально обумовленими хворобами. Підхід до профілактики і лікування глистно-паразитарних інвазій має бути мультидисциплінарним.

За даними численних досліджень, глистно-паразитарні інвазії і захворювання сприяють виникненню багатьох соматичних і загостренню хронічних захворювань, запускаючи, таким чином, ряд патогенетичних процесів, які змінюються, починаючи з гострої фази (перші тижні після інвазії, де превалюють шкірно-алергічні і загальні реакції), латентної фази (пов'язана з незрілими формами гельмінтів і відсутністю клінічної картини захворювання), до хронічної стадії (обумовлена високою репродуктивністю гельмінта, що проявляється характерною клінічною картиною). Пізня стадія клінічних проявів пов'язана з органічними змінами в організмі людини внаслідок життєдіяльності паразита [1].

Клінічна картина гельмінтозів залежить від масивності інвазій, стану організму з його фоновими і супутніми захворюваннями. Основні скарги виявляються з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ): тупі болі внизу живота, рясний, послаблений стул, часто зі слизом, інколи з домішками крові. Інколи болі не визначені і розлиті, локалізуються переважно у ділянці сліпої кишки, а в деяких випадках супроводжуються явищами гострого апендициту. Скарги диспептичного характеру у пацієнтів з личинковою стадією аскаридозу зустрічаються у кожній третій дитині дошкільного і молодшого шкільного віку. Наявність больового абдомінального синдрому при

личинковій стадії пов'язують з періодом міграції личинок через стінку тонкого кишечника і реакцією мезентеріальних лімфатичних вузлів.

Симптоми гельмінтозів настільки неспецифічні і різноманітні, що інвазія часто перебігає під маскою інших захворювань. У 75,3% випадків паразитози супроводжуються порушеннями з боку гепатобіліарної системи (болями у ділянці правого підбер'я, нудотою, відмовою від їжі, диспептичними симптомами у вигляді чергування діареї із закрепами). Описані порушення кислотопродукції шлунка — зниження кислотності шлункового соку (50%), підвищення кислотності шлункового соку (20%) [2,4,6].

При ентеробіозі, поряд із нервово-вегетативними розладами (свербіж, дратівливість, порушення сну, бруксизм, головні болі, запаморочення) наявні виразні розлади з боку ШКТ. У ранній стадії аскаридозу, обумовленій міграцією личинок аскарид у кров'яному руслі, у близько 20% дітей спостерігається латентний перебіг, тоді як у 80% дітей яскраво виражені клінічні симптоми (від шкірно-алергічних до летючих еозинофільних інфільтратів у легенях з виразним сухим кашлем, іноді з астматичним компонентом, порушенням регуляції вегетативної нервової системи і різноманітними неврологічними розладами). У цей період часто розвиваються поліморфні шкірні висипки з виразним свербежем. Описані випадки з розвитком грануломатозного гепатиту з гепатоспленомегалією, помірною жовтяницею, підвищенням у сироватці крові активності трансаміназ, лужної фосфатази, інших печінкових проб.

Пізня кишкова стадія (хронічна форма) у 2/3 дітей раннього віку має також виразні порушення з боку ШКТ тракту: болі в животі, різноманітні за характером і локалізацією, часто пов'язані з прийомами їжі, відмова від їжі, можлива діарея з домішками слизу. У дітей 4–9 років абдомінальні болі супроводжуються здуттям живота, бурчанням, нудотою і позовами на блювоту, порушенням стільця зі схильністю до закрепів. Дітям старшого віку притаманний періодичний біль у навколупупкової ділянці і правому підбер'ї, часто не пов'язаний з прийомом їжі. До ускладнень при кишковій фазі аскаридозу відносять динамічну непрохідність кишечника, перитоніт, аскаридоз печінки і жовчних шляхів. Часто аскаридоз стимулює загострення «хронічного» апендициту, холециститу, виразкової хвороби шлунка і 12-палої кишки тощо.

Професор І.В. Маєв зі співавт. [5] вивчали роль гельмінтозів у ураженні підшлункової залози і довели, що алергени аскарид, як найбільш сильний паразитарний алерген, викликають загальні і місцеві реакції гіперчутливості, коли утворюються еозинофільні інфільтрати не лише в легенях, але й у печінці і підшлунковій залозі.

Ворміл

РОСЛИННИЙ КОМПЛЕКС

Фіто 



Комплексний засіб, що містить 13 лікарських рослин, 10 з яких мають протипаразитарну дію, для використання у пацієнтів різних вікових груп при гельмінтозах



- Зниження інтоксикації при гельмінтозах
- Відновлення пошкодженої слизової кишківника
- Жовчогінний ефект
- Покращення апетиту

Ворміл Фіто — комплексне вирішення проблеми гельмінтозів та їх наслідків



пiклується про ваше здоров'я

Представництво в Україні: 01032, Київ, бул. Шевченка, 33 Б, Бізнес-центр «Європа-Плаза»

При міграції аскарид в протоки підшлункової залози виникає порушення втдоку панкреатичного секрету з розвитком гострого панкреатиту. Частота важких форм деструктивного панкреатиту серед усіх випадків гострого панкреатиту на тлі аскаридозу досягає 4,8%. Описані випадки абсцесів, кіст і формування комплексу кальцифікатів підшлункової залози.

У дітей з аскаридозом та ентеробіозом мають місце виразні порушення мікробіоценозу кишечника у вигляді зменшення кількості кишкової палички з нормальною ферментативною активністю, збільшенням кількості кишкової палички зі зниженою ферментативною активністю, наявністю підвищеної кількості гемолітичних форм, кокової флори, зниження рівня молочнокислих мікроорганізмів; запускаються різноманітні патологічні процеси, які призводять до рецидиву хвороб з боку ШКТ з їх хронізацією [3,4,6]. Усі патологічні реакції, які виникають при інвазіях і захворюваннях, залежать як від виду і масивності гельмінтів, так і від індивідуальної реакції організму дитини на них.

До антигельмінтних препаратів висуваються наступні вимоги: висока активність, широкий спектр дії, відсутність резорбтивного ефекту, уражуючої дії на органи і тканини людини, швидке виведення із організму, відсутність кумуляції. При виборі антигельмінтного препарату також важливі ефективність і швидкість лікування, зручність дозування і комфортність прийому, доступна ціна. Сьогодні у світі одним з найбільш розповсюджених антигельмінтних засобів є альбендазол, який відповідає усім цим вимогам, призначається як при моно-, так і при поліінвазіях, виявляючи ларвіцидну, овіцидну та верміцидну дію (знищує дорослих паразитів, яйця та їх личинки). Це дає можливість широкого застосування альбендазолу при проведенні не тільки лікування, але й профілактичних заходів. Під час лікування альбендазолом немає потреби в проведенні очисних клізм, прийомі послаблюючих засобів і підтриманні спеціальної дієти.

Як гельмінтози, так і антигельмінтна терапія негативно впливають, перш за все, на гепатобіліарну систему, органи гастродуоденальної зони, підшлункову залозу і кишечник. Тому тривають пошуки не тільки ефективних антигельмінтних препаратів, але й нових ефективних засобів для запобігання розвитку функціональних, реактивних і хронічних процесів у ШКТ внаслідок гельмінтної інвазії. Схеми лікування гельмінтозів мають бути комплексними, етапними, оскільки їх метою є не лише знешкодження збудників хвороби, але й ліквідація наслідків їх життєдіяльності в організмі дитини, можливих проявів токсикозу, алергії у результаті масової загибелі гельмінтів, профілактика загострень супутніх захворювань і хронізації патологічних процесів.

При глистних інвазіях протягом багатьох століть, як у народній медицині, так і в офіційній, широко використовуються засоби рослинного походження, які, на відміну від використовуваних синтетичних препаратів, характеризуються більш м'якою дією, майже повною відсутністю токсичності та здатністю не лише впливати безпосередньо на збудника, але й забезпечувати відновлення функціональ-

ного стану органів та систем, уражених в результаті глистної інвазії. Фітопрепарати заслуговують особливої уваги в педіатрії у зв'язку з їх високою безпечністю.

Серед широковідомих в Україні лікарських рослин, які використовуються у дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту при гельмінтозах, є морква та морквяний сік, грецькі горіхи, лісова полуниця, плоди та сік граната, часник, любисток, насіння гарбуза, екстракт трави мурашиного дерева, екстракт насіння грейпфрута, екстракт листків алое вера, екстракт листків тим'яну, селера, насіння подорожника, бавовнику, трава пижми звичайної, корінь горичавки, корінь алтею, екстракт листя артишоку та ін.

Сучасні фітопрепарати — це комплексні засоби рослинного походження, які впливають, передусім, на найбільш уразливу систему ШКТ — слизовий бар'єр, активність репарації слизової оболонки ШКТ, нормалізацію моторики, мікробіоценозу. Вони повинні володіти як цитопротекторною, так і гепатопротекторною дією.

Сьогодні на ринку України зареєстровані нові фітозасоби, зокрема комплексна дієтична добавка спрямованої дії «Ворміл Фіто» у формі сиропу для дітей і капсул для дорослих, компоненти якої забезпечують не лише глистогінну дію, але й відновлення функціонального стану різних відділів ШКТ дітей. Серед лікарських трав, що входять до складу фітозасобу, з метою цитопротекції використовуються: бутея однонасінна, сить округла, гранат звичайний, філантус ембліка, гарденія гумміфера, райгтя антидизентерійна; для нормалізації функції гепатобіліарної системи застосовуються: куркума довга, маллотус філіппінський, бутея однонасінна тощо. Ембелія смородинова, касія трубчаста, селера нормалізують секрецію шлунка за рахунок обволікаючої, слизоутворюючої та антибактеріальної дії. Відновлюють апетит сить округла і псоралея ліцинолиста; вітрогінною дією володіють ембелія смородинова, касія трубчаста, селера, гарденія гумміфера; спазмолітичні властивості активно виражені в селері і кмину звичайному. Антиоксидантну активність мають маллотус філіппінський, селера, гранат звичайний, куркума довга й ембліка лікарська, яка за рахунок високого вмісту вітаміна С стимулює процеси репарації в організмі. Серед вищезгаданих рослин глистогінними властивостями володіють майже усі трави. Фітокомплекс, розроблений на засадах аювердичної медицини, забезпечує не тільки знищення та виведення з організму різних видів гельмінтів, але й сприяє цитопротекторній дії, а саме відновленню пошкоджень слизової оболонки кишечника, підтримці стану імунної системи. Препарат одночасно володіє виразною антиоксидантною дією, сприяє усуненню наслідків гельмінтозів і може попереджати негативні впливи при інфікуванні гельмінтами та дії антигельмінтних препаратів на стан ШКТ та загалом на здоров'я дитини.

Отже, глистна інвазія негативно впливає на стан ШКТ людини, насамперед за рахунок порушення функції гепатобіліарної системи, слизового бар'єру кишечника. Своєчасна профілактика та корекція виявлених змін може суттєво зменшити негативний вплив та попередити розвиток органічних уражень ШКТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бодня Е. И. Проблема профилактики паразитозов в современных условиях / Е. И. Бодня // Новости медицины и фармации. — 2005. — № 20. — С. 8—11.
2. Ершова И. Б. Алергические реакции при паразитозах у детей / И. Б. Ершова, А. А. Мчалова, И. А. Лохматова // Актуальная инфектология. — 2014. — № 4.
3. Копанев Ю. А. Клинико-микробиологические особенности современного течения аскаридоза и энтеробиоза у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. А. Копанев. — Москва, 2001. — 22 с.
4. Майданник В. Г. Гельминтозы у детей / В. Г. Майданник, Н. В. Хайтович, Г. Г. Юхименко. — Киев : Дорадо-Друк, 2012. — 601 с.
5. Поражение поджелудочной железы при гельминтозах / Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Овлащенко Е. И., Петухова С. В. // Справочник поликлинического врача. — 2009. — № 12. — С. 29—37.
6. Практические вопросы диагностики и лечения гельминтозов у детей / Шадрин О. Г., Ковальчук А. А., Дюкарева С. В., Фисун В. М. // Здоровье ребенка. — 2015. — № 4. — С. 5—9.

Состояние желудочно-кишечного тракта и пути коррекции его нарушений при гельминтозах у детей

О.Г. Шадрин, А.А. Ковальчук, С.В. Дюкарева, Л.Н. Полковниченко

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

В статье изложены основные сведения о гельминтозах человека. Освещены вопросы клинической картины и лечения наиболее распространенных гельминтозов, особенности их течения у детей.

Ключевые слова: дети, гельминтозы, лечение.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):88-91

Condition of gastrointestinal tract and ways of its correction by helminthiasis at children

O.G. Shadrin, A.A. Kovalchuk, S.V. Djukareva, L.N. Polkovnichenko

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

The article states fundamental information about human helminthiasis. The questions of clinical presentation and medical treatment of the most widespread helminthiasis, features of their flow in infancy are highlighted.

Key words: children, helminthiasis, treatment.

Сведения об авторах:

Шадрин Олег Геннадиевич — проф., д. мед. н., зав. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины», Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская гастроэнтерология». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

Ковальчук А.А. — к.мед.н., ст. н. сотр. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8.

Дюкарева Светлана Владимировна — к.мед.н., ст. н. сотр. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 28.11.2015 г.

УДК: [613.287.5:612.017.3]:616-053.2-08

**Т.Р. Уманець¹, О.Г. Шадрін¹, В.А. Клименко², С.Л. Няньковський³,
В.П. Кандиба², О.М. Ащеулов², О.С. Лупальцова²,
О.С. Няньковська³, М.С. Яцула³**

Основні положення настанов по веденню хворих з алергією до коров'ячого молока

Частина V. Лікування алергії до коров'ячого молока

¹ ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», Київ, Україна

² Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

³ Львівський національний медичний університет, Львів, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):92-98; doi10.15574/SP.2015.72.92

У статті наведено розділи 15, 16, 17, 18 та 19 керівництва Всесвітньої організації алергологів DRACMA (*Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy*), що стало прототипом для створення вітчизняних Наставов по веденню хворих з алергією до коров'ячого молока (АКМ). У цих розділах розглядаються основні характеристики молока від різних тварин, яке використовують для заміни коров'ячого молока (розділ 15); забезпечення харчової цінності при лікуванні АКМ (розділ 16); вибору лікувальної суміші при різних клінічних ситуаціях (розділ 17); Grade-рекомендації стосовно імунотерапії АКМ (розділ 18) та рекомендації для дослідження та впровадження DRACMA (розділ 19). Настави розроблені робочою групою за ініціативи Асоціації алергологів, Асоціації дитячих гастроентерологів та нутриціологів, Асоціації імунологів, алергологів та імунореабілітологів України та за підтримки МОЗ України.

Ключові слова: алергія, коров'яче молоко, лікування.

Розділ 15. Молоко різних тварин для заміни коров'ячого молока

Молоко кози, вівці, ослиці, верблюда, кобиляче та інші заміники на основі ягнятини або курятини у випадках, де це можливо, запропоновані в якості харчових заміників у немовлят з АКМ. Молоко людини за складом відрізняється від інших видів молока, які не відповідають в повній мірі вимогам щодо необхідних поживних речовин для немовлят. Експерти DRACMA провели огляд літератури з питань толерантності до різних видів молока і перехресної алергії між протеїнами ссавців. Стосовно заміників грудного молока у дітей з АКМ окреслені наступні принципові питання:

1. Чи добре переноситься молоко різних тварин дітьми з АКМ?

2. Скільки дітей з АКМ мали реакції негайного типу на молоко інших ссавців?
3. Скільки дітей мали реакції сповільненого типу?
4. Наявність у дітей множинної (полівалентної) харчової алергії.
5. Поживність і безпечність заміників грудного молока.
6. Доступність молока інших тварин.
7. Наскільки приємний, добрий смак заміника молока?

Більшість із цих питань на разі не мають відповіді для окремих видів молока [1]. Відсутність необхідного складу поживних речовин у молоці ссавців обмежує їх використання у дитячому харчуванні і повинно рекомендуватися до споживання

Таблиця 15–1

Таксономія молочних протеїнів ссавців: склад і гомологія [3]

Характеристика	Корова	Буйвіл	Вівця	Коза	Свиня	Одногорбий верблюд	Кобила	Ослиця	Людина
Рід	<i>Bos</i>	<i>Bubalus</i>	<i>Ovis</i>	<i>Capra</i>	<i>Sus</i>	<i>Camelus</i>	<i>Equus</i>	<i>Equus</i>	<i>Homo</i>
Вид	<i>B. domesticus</i>	<i>B. bubalis</i>	<i>O. aries</i>	<i>C. aegagrus</i>	<i>S. domestico</i>	<i>C. dromedarius</i>	<i>E.f. caballus</i>	<i>E. asinus</i>	<i>H. sapiens</i>
Білки (відсотки)	3,2	4,5	4,9	4,3	4,8	3,6	2,14	2,2	1,25
Казеїн (відсотки)	80	82	84	84	58	74	56	58	40
Сироваткові протеїни (відсотки)	20	18	16	16	42	26	44	42	60
Гомологія									
α ₁ -казеїн	100	95,3	88,3	87,9	47,2	44,2	43,3	-	31,9
α ₂ -казеїн	100	95,0	89,2	88,3	62,8	58,3	-	60	-
β-казеїн	100	97,8	92,0	91,1	67,0	69,2	60,5	-	56,5
κ-казеїн	100	92,6	84,9	84,9	54,3	58,4	57,4	-	53,2
α-лактоглобулін	100	99,3	97,2	95,1	74,6	69,7	72,4(A); 69,1(B/C)	71,5	73,9
β-лактоглобулін	100	96,7	93,9	94,4	63,9	відсутній	59,4 (1)	відсутній	51,6 (2)
Сироватковий альбумін	100	-	92,4	71,2	79,9	-	74,5	74,1	76,6
Середнє значення	100	96,1	91,1	87,6	64,2	60,0	62,4	62,8	58,4

Таблиця 15–2

Вміст білка в різних типах молока (г/100 мл)

Молоко	Усього	Альбумін	Казеїн
Людське	1,03	0,4	0,4
Осляче	2,0	0,7	0,6
Кобиляче	2,2	1,2	0,3
Коров'яче	3,3	2,5	0,2
Козяче	3,7	3,1	0,6
Овече	5,3	4,5	1,7

дітям після трьох років, бо саме у цьому віці діти вже «переросли» АКМ, і молоко не є необхідним продуктом для цього віку.

Молоко інших тварин (кози, вівці, кобили, верблюдиці, ослиці) або інші замінники на основі ягнятини і курятини широко використовуються для заміни коров'ячого молока у дітей з АКМ. При достатньому вивченні структури, корисності, поширеності використання і вартості, не вистачає комплексних досліджень щодо використання замінників грудного молока в дітей з алергією. У табл. 15–1 наведено алергени молока згідно таксономії з подібностями (відсоток гомології) і відмінностями між білками ссавців [2].

У козячому молоці не вистачає вітамінів В12 та В9 і, такими чином, воно повинно збагачуватися цими вітамінами [16].

Дані дослідження серед дітей віком від 1–5 років з гіпотрофією на Магадаскарі зафіксували відсутність відмінностей у збільшенні ваги при годуванні дітей високоенергетичними сумішами на основі козячого і коров'ячого молока [17].

Подібні дослідження, що проводилися в Новій Зеландії, показали адекватне збільшення зросту в дітей перших місяців життя, що годувалися козячим молоком.

Відсутні дані щодо смакових якостей козячого молока, але вони кращі, ніж у гідролізатів. Враховуючи, що глобального ринку для козячого молока не існує, дані про витрати також можуть варіювати.

Молоко верблюдиці

У багатьох частинах світу (Північно-Східна Африка [2], Близький Схід [18], Китай [19]) верблюдяче молоко використовується в якості замінника грудного молока при вигодовуванні немовлят. Молоко верблюдиці містить тільки 2% жиру, що складається переважно з поліненасичених жирних кислот, та багате на мікроелементи [20]. Білковий склад робить це молоко альтернативою для коров'ячого молока через низьку гомологічність протеїнів і відсутність бета-лактоглобуліну [21]. Відмічено толерантність до верблюдячого молока у обмеженої кількості дітей, що страждали на важкі алергічні реакції сповільненого типу на коров'яче молоко [22].

Відсутні дані про смакові якості верблюдячого молока. Великі географічні області світу використовують верблюдяче молоко для виробництва молочних продуктів, хлібобулочних виробів й інших продуктів.

Кобиляче та осляче молоко

Склад кобилячого та ослячого молока ближчий до грудного молока [23, 24].

Низький вміст білка (1.3–2.8 г/100мл) не несе ризику навантаження на нирки. Білкова фракція багата на сироваткові протеїни (35–50%). Співвідношення Са/Р становить 1.7, що є оптимальним для метаболізму та засвоєння кальцію [25].

Кобиляче молоко містить велику кількість лінолевої і ліноленової кислот. Внаслідок відмінностей між амінокислотними послідовностями білків у молоці великої рогатої худоби і кобил, відповідні епітопи (антигенні

детермінанти) для зв'язування IgE з коров'ячим молоком відрізняються або повністю відсутні, а перехресна реактивність між кобилячим та коров'ячим молоком низька. Це пояснює, чому використання кобилячого молока виявилось корисним для деяких пацієнтів. У групі з 25 дітей з тяжкою IgE-опосередкованою АКМ був тільки один випадок позитивного результату на подвійний сліпий плацебо-контрольованого тест з кобилячим молоком [26].

Таким чином, при необхідній модифікації за хімічним складом і дотриманні належного гігієнічного контролю, кобиляче молоко є можливою альтернативою у якості замінника коров'ячого молока у дітей з АКМ.

Молоко ослиць схоже на коров'яче молоко за складом і легко доступне в деяких країнах Середземномор'я [27,28]. У дослідженні G. Monti (2007) показано, що 21,2% дітей з АКМ мали алергічні реакції на молоко ослиці [29]. Таким чином, теоретичні дані про ризик потенційної перехресної реактивності між білками коров'ячого і ослячого молока не завжди збігаються з практикою. Необхідні подальші дослідження *in vitro* для розробки показань застосування молока ослиць [30].

У популяції дітей з atopічним дерматитом і неважким перебігом алергії на козяче молоко більшість з них переносить молоко ослиць — толерантність відмічалася у 88% дітей [12].

Молоко свиней, буйволів і оленів

Молоко цих трьох видів, ймовірно, має тільки локальне споживання, і література за темою не є медичною. Між ВLG молока корови й оленя існує лише часткова перехресна реактивність [31]. Ізраїльське дослідження показало, що у пацієнтів з АКМ спостерігаються позитивні результати шкірного прик-тесту на молоко кіз, оленів і буйволів, але тільки кожен п'ятий дає позитивний результат на молоко свиней і 25% — на молоко верблюда [32].

Висновки

Використання різних видів молока для лікування АКМ не гарантує повного контролю. Відсутність нутритивно сприятливих замінників для дитячого харчування у немовлят свідчить про можливість обмеженого використання альтернативних замінників молока для дітей протягом перших двох років життя.

1. Досягнуто консенсусу, що у розвинених країнах світу інші види молока слід використовувати тільки за неможливості використання сумішей з високим гідролізом білків коров'ячого молока або амінокислотних. Використання альтернативних видів молока залишається варіантом у разі релігійних чи економічних міркувань за бажанням батьків.
2. Альтернативне використання молока, а не замінників на його основі, повинно завжди бути зваженими з оцінюванням можливостей розвитку алергії, клінічних даних та стану харчування. Загальною ознакою, що альтернативне молоко не є «здоровою їжею» для дитини до двох років.

3. Козяче та овече молоко не повинне використовуватися для лікування АКМ, оскільки воно може сприяти розвитку важких алергічних реакцій у пацієнтів.
4. Верблюдаче молоко можна вважати допустимим заміником для дітей з АКМ після двох років життя.
5. Кобиляче молоко можна розглядати як дійсний заміник коров'ячого молока у дітей з відтермінованим початком алергії, але його доступність обмежена, адаптування для дитячого харчування економічно не обґрунтоване, воно рідко використовується в харчовій промисловості.

Розділ 16. Дієта при лікуванні алергії на коров'яче молоко

Вступ

Використання дієтотерапії для довгострокового контролю АБКМ пов'язане з дієтичними ризиками. Темпи розвитку і біохімічні показники дітей з алергічними реакціями повинні бути у стандартних вікових нормах. На жаль, небагато досліджень присвячено цим клінічним питанням.

Модифікація продуктів шляхом додавання пре-, про-, симбіотичних препаратів і поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) являє нову дослідницьку гіпотезу. На конгресі з проблем дієтотерапії дітей з АКМ було відмічено розвиток рахіту внаслідок дефіциту вітаміну D [33,34]. Відзначено слабкі темпи росту у хворих на atopічний дерматит дітей у перші роки [35] і у дітей з АКМ у 6-місячному віці [36].

Серед причин відставання темпів зросту досліджено вплив поживної структури заміників [37]. Формули, що призначені для дитячого харчування, коли грудне молоко є недоступним, повинні забезпечити середні темпи зросту при референтних значеннях амінокислотного профілю і білків крові, що подібні даним метаболізму при грудному вигодовуванні [38].

Дослідження щодо вивчення поживності та адекватності спеціальних заміників для лікування АКМ проводяться протягом тривалого часу [39]. Ранні дослідження демонструють низькі значення індексу маси тіла, більш високі рівні азоту і сечовини крові у немовлят, яким давали суміші з екстенсивним гідролізом білка. Виявлено підвищення рівня есенційних амінокислот у плазмі при вигодовуванні соєвими та екстенсивно гідролізованими сумішами порівняно з грудним вигодовуванням [40].

Клінічні випробування, що досліджували розвиток дітей з АКМ до 48-місячного віку при використанні різних заміників молока, встановили збільшення показників маси тіла та зросту відповідно до віку, показника «z-scores» у немовлят при використанні гідролізованих та соєвих сумішей. Також було відмічено більш високі темпи зросту при визначенні їх за «z-scores» у немовлят від 6 до 12 місяців при годуванні гідролізованими продуктами порівняно із соєвими сумішами [41,42].

Важливими вважаються не тільки загальна кількість, але і якість білка, як для лікування алергічних проявів, так і для збільшення темпів зросту. Таким чином, було вивчено використання гідролізатів коров'ячого молока або рису протягом перших місяців життя, коли суміш є єдиним джерелом їжі для дитини [43]. Використання їх у другому семестрі першого року життя може знизити місцеві запальні реакції, позитивно впливає на засвоєння поживних речовин з інших продуктів. При плануванні педіатром спеціальної дієти для дітей з АКМ повинні бути оцінені індивідуально наступні параметри: індикатори маркування (вік, з якого продукт може використовуватися, джерело білка та його технологічна обробка, джерела

вуглеводів і ліпідів, форма випуску); протеїни (кількість в г/л, наявність есенційних амінокислот, молекулярна маса пептидів, кількість вільних амінокислот у співвідношенні до всіх білків); вуглеводи (кількість глюкози, галактози, фруктози, сахарози, лактози, мальтози, фруктоолігосахаридів, галактоолігосахаридів, маннаноолігосахаридів, інуліну, мальтодестрину, манному, крохмалю та загальних харчових волокон); ліпіди (насичені жири, мононенасичені жири, поліненасичені жири, тригліцериди із середнім ланцюгом, загальні трансжирні кислоти, кон'югована лінолева кислота, ерукова кислота, загальні омега-3 жирні кислоти — альфа-ліноленова кислота, ейкозотрієнова, ейкозатетраєнова, ейкозапентаєнова, докозапентаєнова, докозагексаєнова кислоти; загальні омега-6 жирні кислоти — лінолева, гамма-ліноленова, арахідонова кислоти, загальні фосфоліпіди, профіль жирних кислот); вітаміни (A, B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, C, D, E, H, K, холін, бетаїн та інші); мінерали (кальцій, фосфор, магній, залізо, цинк, мідь, марганець, йод, селен, натрій, калій, хлор, молібден, хром, фтор та інші); нуклеотиди (цитидин 5-монофосфат, уридин 5-монофосфат, аденозин 5-монофосфат, гуанозин 5-монофосфат, інозин 5-монофосфат); інші поживні речовини (таурин, карнітин, інозітол, гістидин); функціональні поживні речовини (пробіотики, лактоферин); калорійність, осмолярність тощо. Дані про параметри поживності різних спеціальних заміників, що доступні для використання у різних країнах світу, збережені у репозитарії на сайті WAO.

Пробіотики, пробіотики і синбіотики

Модуляція імунної системи за допомогою функціональних продуктів є перспективною гіпотезою дослідження в спробі індукувати толерантність. Загальновизнано, що лікування АКМ повинно починатися так рано, наскільки це можливо. Але декілька досліджень показали успішне лікування atopічного дерматиту у дітей старше двох років та довели можливість моделювання імунної системи за допомогою функціонального харчування й у більш пізньому віці [44,45,46]. На відміну від цих даних, кілька інших досліджень та дані деяких мета-аналізів не змогли показати позитивний ефект пробіотиків при atopічному дерматиті [47,48].

Для висновків з даного питання повинні бути проведені рандомізовані контрольні дослідження [49].

Поліненасичені жирні кислоти

Ефективність гамма-ліноленової кислоти і n-3 довголанцюгових поліненасичених жирних кислот у пацієнтів, що страждають на atopічний дерматит, залишається не визначеною [50].

Незамінні жирні кислоти сприяють оновленню захисної плівки гідроліпідного шару шкіри. Їх метаболізм пов'язаний з патогенезом atopічного дерматиту. Знижені рівні гамма-ліноленової кислоти (18:3 n-6) і дігома-гамма-ліноленової кислоти (20: 3 n-6) були виявлені у фосфоліпідах плазми та мембранах еритроцитів у пацієнтів з atopічним дерматитом, підтверджуючи гіпотезу про дефіцит активності дельта-6 десатурази. Прямим попередником простогландину (PGE1) є ланцюг (20: 3 n-6), що конкурує з PGE 2, а потужними медіаторами запальної реакції є похідні арахідонової кислоти. Обидва простагландини PGE1 і PGE2 можуть бути задіяні в більш складних регулюючих механізмах, опосередкованих Т-клітинами. У цьому контексті лікування з гамма-ліноленовою кислотою може бути успішним [51], але це визнається не всіма дослідниками [52]. Нещодавно знову актуальними стали питання про можливість використання цілющих властивостей ПНЖК у якості добавки при

Таблиця 17

Вибір лікувальної суміші залежно від клінічної форми алергії

Клінічний прояв	Перший вибір	Другий вибір	Третій вибір
Анафілактичний шок	АКС ¹	ЕГС ^{4,5}	СС
Гостра кропив'янка або набряк Квінке	ЕГС ^{2,4}	АКС ⁶ СС ⁷	
Атопічний дерматит	ЕГС ^{2,4}	АКС ⁶ СС ⁷	
Негайна кишкова алергія	ЕГС ^{2,4}	АКС ⁶ СС ⁷	
Алергічний еозинофільний езофагіт	АКС		
Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба	ЕГС ²	АКС	
Ентеропатія, індукована БКМ	ЕГС ^{2,4}	АКС	
Синдром харчового білок-індукованого ентероколіту	ЕГС ³	АКС	
Гастроентерит та проктоколіт, індуковані БКМ	ЕГС ²	АКС	
Коліки	ЕГС ²	АКС	
Закрепи	ЕГС ²	АКС	Молоко ослиці ⁹
Хронічна легенева патологія, індукована БКМ (синдром Хейнера) ⁸	АКС ⁶	ЕГС	СС

алергічних захворюваннях [53], засновані на даних нових досліджень. Для масових рекомендацій потрібні поглиблені клінічні дослідження.

Китайські трав'яні ліки

Деякі дослідники отримали позитивні результати при лікуванні харчової алергії альтернативними методами [54,55]. Дослідження лікування харчової алергії традиційними китайськими травами знаходяться на доклінічній стадії [56,57,58]. Протестовано дві різні формули: FАНF-1 і FАНF-2, що містять від 9 до 11 різних трав. Традиційно ці трави використовувалися для лікування кишкових розладів, таких як діарея і блювота. Безпека цих сполук була досліджена в I фазі клінічних випробувань на людях [59]. Дослідження тривають.

Висновки

Дієтотерапія для довгострокового контролю над АКМ має клінічні ризики, основним з яких є рахіт. Слабкі темпи зростання, що були виявлені у дітей з АКМ, можливо, були пов'язані з властивостями заміної формули.

Використання продуктів гідролізу коров'ячого молока і, меншою мірою, соєвих замінників у першому семестрі життя для профілактики алергії характеризувалося нормальними темпами зросту.

Існує незначна кількість досліджень щодо впливу амінокислотних сумішей, і відсутня інформація щодо гідролізу рису при використанні протягом перших місяців життя, але їх використання в другому семестрі першого року життя є поживно виправданим.

Модифікація дієтичних факторів за допомогою пре-, про-, симбіотичних препаратів і ПНЖК являє собою нову дослідницьку гіпотезу, що дискусійна для дієтологів, алергологів, педіатрів. Перспективною гіпотезою для дослідження є модуляція імунної відповіді за допомогою використання функціональних продуктів, що індукують імунологічну толерантність. Деякі дослідження зафіксували позитивний вплив пробіотиків на перебіг атопічного дерматиту, але це не було підтверджено метааналізом. Інша галузь, що викликає інтерес, — це застосування традиційних китайських рослинних лікарських засобів.

Розділ 17. Вибір лікувальної суміші на підставі різних клінічних проявів

Рекомендації DRACMA щодо найбільш відповідного вибору заміної суміші є умовними, тобто повинні бути інтерпретовані з урахуванням переваг для пацієнта, індивідуальних клінічних умов і вартості суміші. Загальні рекомендації викладено в розділі 7 — рекомендації 7.1–7.5. Вибір лікувальної суміші може бути різним для

пацієнтів з IgE-опосередкованою та не-IgE-опосередкованою АКМ або у пацієнтів з іншими клінічними проявами, такими як алергічний еозинофільний езофагіт або синдром харчового білок-індукованого ентероколіту — ці проблеми будуть вирішуватися в майбутніх оновленнях керівництва DRACMA. Таблиця 17 надає стислий довідник рекомендацій стосовно вибору лікувальної суміші.

Примітки:

1. Скорочення:

- АКС — амінокислотна суміш;
- ЕГС — суміш з екстенсивним гідролізом білка;
- СС — соєва суміш.

2. Пояснення:

1. Рекомендації 7.1.
2. Рекомендації 7.2.
3. Якщо амінокислотна суміш відмінена.
4. З урахуванням наявності в конкретному регіоні, суміш на основі гідролізу рису можна вважати замінником сумішей на основі екстенсивного гідролізу (7.4).
5. При негативному шкірному прік-тесті з конкретною формулою (рекомендації експертної групи).
6. Амінокислотна суміш важлива для попередження сенсibiliзації до сої, але високі витрати ресурсів.
7. Соєва суміш має відносно низьке значення на уникнення сенсibiliзації до сої, але високе значення на збереження ресурсів.
8. Це рішення має велике значення в уникненні впливу до навіть залишкових антигенів БКМ.
9. На основі серії клінічних випадків (глава 15).

Розділ 18. GRADE рекомендації щодо імунотерапії АКМ

У розділі розглянуто проблему оральної імунотерапії при алергії на коров'яче молоко.

Популяція: пацієнти з АКМ.

Втручання: імунотерапія (специфічна оральна індукція толерантності) та елімінаційна дієта.

Порівняння: звичайний догляд та елімінаційна дієта.

Утаблиці 18–1 окреслені окремі питання та їх важливість при вирішенні проблеми оральної імунотерапії

Короткий виклад результатів

Результати інформаційного пошуку стосовно проблеми використання імунотерапії у пацієнтів з АКМ наведено у табл.18–2.

Не було знайдено ніяких систематичних оглядів щодо імунотерапії при АКМ. Знайдено лише три рандомізовані дослідження [60,61,62] та три оглядові спостереження

Важливість окремих питань для вирішення проблеми оральної імунотерапії АКМ

Питання	Важливість
Важкі симптоми АБМ (важкий набряк гортані, важка астма, анафілаксія)	8
Алергічна реакція на БМК під час імунотерапії	7
Тривалість АКМ	7
Хронічні симптоми (екзема)	7
Якість життя пацієнта	7
Помірні симптоми АКМ (набряк гортані середньої важкості, астма середньої важкості)	6
Якість життя вихователів	6
Використання ресурсів (вартість, відвідування лікарні, наявність кваліфікованого персоналу, наявність реанімаційного обладнання)	6
Легкі симптоми АКМ (еритема, кропив'янка, набряк Квінке, свербіж, блювання, діарея, риніт, кон'юнктивіт)	4

[63,64,65], що проаналізували індукцію специфічної толерантності до БМК у дітей з АКМ.

До двох рандомізованих досліджень [66,67] були включені діти (середній вік 9 років, діапазон 5–17 років) з АКМ, що підтверджена сліпою плацебо-контрольованою харчовою пробою. Одне дослідження використовувало пероральну імунотерапію незбираним молоком протягом 12 місяців у дітей з принаймні однією важкою алергічною реакцією і рівнями IgE, специфічних до молока більше ніж 85 kUA/л (оцінені за допомогою Phadia CAP System FEIA), з рівнем толерантності не більш ніж 0,8 мл молока при провокаційному тесті [68].

У другому дослідженні використовувалася суміш зі знежиреним сухим молоком протягом шести місяців у дітей з наявністю IgE-опосередкованої АКМ (без анафілаксії в анамнезі, що вимагала госпіталізації, інкубації, або важких проявів астми), позитивного прік-тесту до екстракту молока або рівнями IgE, специфічних до молока більше ніж 0,35 kUA/л (оцінені за допомогою Phadia CAP System FEIA), з рівнем толерантності не більш ніж 75 мл молока протягом провокаційного тесту [69]. Використано інформацію з цих двох досліджень для підготовки висновків щодо використання імунотерапії у пацієнтів з АКМ.

У третє дослідження увійшли діти із середнім віком 2,2 року (діапазон 1–6,5 року), з яких 90% мали atopічну екзему і були толерантні принаймні до 60 мл молока. Діагноз був встановлений на підставі результатів харчової провокаційної проби або наявності IgE, специфічних до молока [70]. Результати цього дослідження не об'єднувалися із результатами інших двох досліджень, тому що діагноз АКМ у включених дітей не був достовірний.

У трьох оглядових дослідженнях, повідомлених однією групою дослідників, використовували пероральну імунотерапію молоком у дітей віком від 3 до 14 років. Діагноз АКМ підтверджено сліпим плацебо-контрольованим харчовим тестом [71,72,73]. Жодне дослідження не вивчало якість життя дітей та їхніх батьків.

Переваги

Два рандомізовані дослідження показали, що ймовірність толерантності принаймні до 150 мл молока та щоденне вживання будь-яких молочних продуктів в 17 разів вище (95 % ДІ: 2,4–123,2) у дітей, які отримують імунотерапію, порівняно з плацебо або відсутністю імунотерапії [74,75]. Ймовірність досягнення часткової толерантності (від 5 до 150 мл молока) була також вищою у дітей з імунотерапією (відносна користь: 20,7; 95 % ДІ: 2,9–147,0). Ці ефекти були схожі у наглядових дослідженнях (відносна користь досягнення повної толерантності 8,7; 95 % ДІ: 1,9–40,6) [76,77,78]. Одне дослідження у дітей з atopічним дерматитом, які спочатку були толерантні до 60 мл молока, показало незначний ефект імунотерапії (відносна користь досягнення повної толерантності: 1,44; 95 % ДІ: 0,98–2,11) [79].

терапії (відносна користь досягнення повної толерантності: 1,44; 95 % ДІ: 0,98–2,11) [79].

Недоліки

Місцеві симптоми були найбільш частими побічними ефектами імунотерапії, що виникали при введенні 16% доз (відношення шансів: 4,5; 95 % ДІ: 3,9–5,2). Свербіж губ та/або рота був у понад 800 разів частіше у дітей, які отримують імунотерапію, ніж у дітей, які її не отримували (відношення шансів: 880,1; 95 % ДІ: 54,6–14185,8). Інші побічні ефекти також були частішими у дітей, що отримували імунотерапію: періоральна кропив'янка (відношення шансів: 9,9; 95 % ДІ: 4,3–22,9), генералізована еритема або кропив'янка (відношення шансів: 16,8; 95 % ДІ: 4,5–63,4), болі в животі і/або блювання (відношення шансів: 25,8; 95% ДІ: 5,9–113,3), ринокон'юнктивіт (відношення шансів: 15,5; 95 % ДІ: 3,7–64,7), ларингоспазм (відношення шансів: 40,9; 95 % ДІ: 2,5–671,8), бронхоспазм (відношення шансів: 11,0; 95 % ДІ: 0,97–124,0), потреба в пероральних ГКС (відношення шансів: 50,9; 95 % ДІ: 7,0–368,7), потреба в інгаляційному епінефрині (відношення шансів: 62,8; 95 % ДІ: 3,8–1032,8) і у внутрішньом'язовому введенні епінефрину (відношення шансів: 6,4; 95 % ДІ: 1,2–34,1).

Тяжкі реакції виникають рідко, однак, якщо вони розвиваються, вони можуть становити серйозну проблему, оскільки можуть відбутися удома. Імунотерапія АКМ вимагає довгострокової відповідальності та значної прихильності сім'ї дитини, доступності цілодобової медичної підтримки та ресурсів для негайного лікування побічних ефектів.

Інші спостереження

Імунологічні механізми імунотерапії АКМ невідомі. Не було встановлено, чи є це справжній початок толерантності з тривалим ефектом на продукцію IgE або десенсибілізація з тимчасовим зниженням рівнів специфічних IgE до молока (аналогічно з толерантністю до антибіотиків або аспірину). Для з'ясування механізмів потрібні багаторічні спостереження та оцінка безпеки імунотерапії АКМ.

Висновки

Чиста клінічна перевага пероральної імунотерапії АБМК є не визначеною. Потенційно велика вигода, здається, врівноважується частими і серйозними побічними реакціями. Необхідні суворо розроблені та виконані рандомізовані дослідження ефективності імунотерапії у дітей і дорослих з АКМ, які встановлять і правильно задокументують [80,81] пацієнт-орієнтовані результати і побічні ефекти. Подальші дослідження, якщо будуть проведені, матимуть важливий вплив на ці рекомендації.

Клінічні рекомендації

Хворим з IgE-опосередкованою АКМ не рекомендовано призначати пероральну імунотерапію, якщо це не буде зроблено в контексті формального клінічного дослідження (сильна рекомендація / дуже низька якість доказів).

Основні цінності та переваги

Ця рекомендація має відносно високе значення для уникнення серйозних негативних наслідків пероральної імунотерапії і відносно низьке значення на підвищену вірогідність десенсибілізації до молока.

Розділ 19. Рекомендації для досліджень, впровадження DRACMA

На думку експертної групи, після створення DRACMA дослідження вступають у нову фазу. Поступово педіатри та сімейні лікарі отримують наукову дослідницьку інформацію, що є висновками десяти років досліджень АКМ. Багато ще належить зробити, і багато мультидисциплінарних підходів чекають на розвиток. Цей розділ пропонує в загальних рисах деякі питання для подальшого обговорення та важливі напрямки розвитку досліджень АКМ.

Епідеміологія – необхідні:

- Визначення симптоматичної, діагностованої лікарем та зазначеної пацієнтом, поширеності АКМ та її проявів по всьому світу, подібно до міжнародного дослідження астми та алергії серед дітей (ISAAC) [82].
- Додаткові дослідження зазначеної пацієнтом поширеності АКМ (важливо для харчової промисловості, третинного рівня медичної допомоги та інших зацікавлених сторін) у порівнянні з АКМ, підтвердженою провокаційною пробою (важливо для пацієнтів та лікарів).
- Дослідження поширеності АКМ, що підтверджена провокаційною пробою, в Південній Європі, США, на Близькому Сході, в Азії, Африці, Австралії для з'ясування географічних тенденцій АБКМ.
- Когортні дослідження пацієнтів, що народжені та мешкають за межами Європи.
- Дослідження поширення не-IgE-опосередкованої АКМ на основі загальних провокаційних процедур.
- Повторні дослідження із залученням різних за народженням когорт, що спрямовані на встановлення тенденцій поширеності АКМ з часом.
- Дослідження поширеності АКМ у зрілому віці.

Генетика – проблемні питання, що потребують вивчення:

- Кластеризація родини на харчові та респіраторні алергени передбачає генетичну основу для хвороби.
- Специфічні генетичні дослідження АКМ залишаються значною мірою *terra incognita*.
- Генотипи захворювання досі не відомі.
- Поширеність генетичної схильності та її розподіл серед різних шарів населення залишаються не уточненими.
- Навіть клінічна значущість сімейної історії ще не вивчена.
- Встановлення генетичної основи мінливості індивідуальних відповідей на коров'яче молоко було б важливим проривом.

Алергени – потребують уточнення:

- Діагностичне і прогностичне значення чутливості до кожного конкретного алергену коров'ячого молока (до основних: Bos d 4, Bos d 5, Bos d 6, Bos d 7).
- Сенсibiliзаційні групи у порівнянні з окремими епітопами та їх діагностичні та прогностичні значення.
- Молекулярні дослідження перехресної реактивності.

Механізми розвитку АКМ – актуальні питання:

- Розробка моделей АКМ на тваринах.

- Базова імунологія вродженої та адаптивної імунної відповіді на алергени БКМ.
- Уся група CD4+, CD25+ T-регуляторних клітин повинна бути досліджена в контексті АКМ.
- Можливість використання для імунотерапії CD4+, CD25+, Foxp3+ T-регуляторних клітин повинна бути досліджена.
- Вивчення ролі впливу алергенів коров'ячого молока у розвитку алергії.
- Вивчення впливу алергенів коров'ячого молока на розвиток толерантності.

Для уточнення **клінічних проявів:**

- Ідентифікація профілів пацієнтів (фенотипів хвороби).
- АКМ у зрілому віці.
- Дослідження якості життя дітей з АКМ.
- Суцільні захворювання АКМ та споріднені захворювання.
- Роль/вплив/взаємодія споріднених станів, таких як коліки, шлунково-стравохідна рефлюксна хвороба, закрепи тощо.
- Роль/вплив/взаємодія інших запальних захворювань, таких як запальні захворювання кишечника.

Удосконалення **діагностики:**

- Точність патч-тесту в діагностиці atopії та не-IgE-опосередкованої АКМ.
- Протеоміка (компонент-розрішувача діагностика і мікрочіпові технології) та їх роль в АКМ.
- Діагностичні маркери для не-IgE-опосередкованої АКМ.
- Порівняльні дослідження між різними видами провокаційних проб.
- Економічна оцінка значущості позитивного або негативного провокаційного тесту.
- Дослідження ризиків провокаційних проб, проведених не в умовах стаціонару.
- Дослідження на виявлення порогової величини алергенів коров'ячого молока.

Прогноз:

- Передбачувана оцінка толерантності до коров'ячого молока за допомогою періодичних пероральних провокаційних проб.
- Прогноз не-IgE-опосередкованої АКМ.
- Прогноз різних фенотипів АКМ, включаючи фактори ризику, на більш тривалий термін захворювання

Дослідження ефективності **сумішей:**

- Дослідження сумішей екстенсивного гідролізу в порівнянні із соєвими сумішами або сумішами з гідролізатів рису.
- Порівняльні дослідження соєвих сумішей і сумішей з гідролізатів рису.
- Дослідження амінокислотних сумішей.
- Дослідження сумішей екстенсивного гідролізу.
- Порівняльні дослідження амінокислотних сумішей із соєвими сумішами або сумішами з гідролізатів рису.
- Дослідження сумішей із гідролізатів рису при не-IgE-опосередкованій АКМ.
- Оцінка розвитку і нутритивних показників у дітей віком до 6 місяців, які вигодовувалися сумішами на основі рослинних продуктів.
- Порівняльні дослідження прийнятності та смакових якостей різних сумішей.
- Дослідження молока інших тварин.
- Детальний протеомний аналіз: розгляд гіпоалергенності.
- Вплив режиму харчування на АКМ.

- Епідеміологічні та клінічні дослідження різних дієт на відповідність вимогам.
- **Толерантність:**
- Стратегії на розвиток толерантності у дітей з АКМ.
- Визначення фенотипів АКМ з високою ймовірністю на відповідь до АСІТ.
- Використання пробіотиків у лікуванні АКМ.
- Імунотерапія (терапія анти-IgE-антитілами).

Рекомендації щодо здійснення керівних принципів DRACMA: періодичне оновлення DRACMA

Особлива увага повинна бути приділена подоланню перепон на шляху до реалізації принципів DRACMA в

країнах, що розвиваються, де ресурси обмежені. Напрямки впровадження DRACMA:

1. Публікація керівництва DRACMA: WAO журнал, квітень 2010 р.
2. Конференція у Мілані: JACI 2010 р.
3. Освітні модулі GLORIA.
4. Залучення всесвітніх товариств алергологів.
5. Залучення всесвітніх сестринських товариств.
6. DRACMA симпозиуми під час алергічних на нутриціологічних конференцій.
7. Залучення організацій пацієнтів з АКМ.
8. Створення міжнародного бюро з розповсюдження та оновлення DRACMA.

Список літератури знаходиться у редакції.

Основные положения руководства по ведению больных с аллергией к коровьему молоку. Часть V. Лечение аллергии на коровье молоко
T.P. Umanets¹, O.G. Shadrin¹, V.A. Klymenko², S.L. Nyankovsky³, V.P. Kandyba², A.M. Ashcheulov², O.S. Lupaltsova², O.S. Nyankovska³, M.S. Yatsula³

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», Киев, Украина

²Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

³Львовский национальный медицинский университет, Львов, Украина

В статье представлены разделы 15, 16, 17, 18 и 19 руководства Всемирной организации алергологов DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy), ставшего прототипом для создания отечественного Руководства по ведению больных с аллергией к коровьему молоку. В этих разделах рассматриваются основные характеристики молока разных животных, которое используют для замены коровьего молока (глава 15); обеспечение пищевой ценности при лечении АКМ (глава 16); выбор лечебной смеси в различных клинических ситуациях (глава 17); Grade-рекомендации касательно иммунотерапии АКМ (глава 18) и рекомендации для исследований и внедрений DRACMA (глава 19). Рекомендации разработаны рабочей группой по инициативе Ассоциации алергологов, Ассоциации детских гастроэнтерологов и нутрициологов, Ассоциации иммунологов, алергологов и иммунореабилитологов Украины и при поддержке МЗ Украины.

Ключевые слова: аллергия, коровье молоко, лечение.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):92-98; doi10.15574/SP.2015.72.92

The main provisions of the guideline for the management of patients with the cow's milk allergy. Part V. Treatment of cow's milk allergy

T.R. Umanets¹, O.G. Shadrin¹, V.A. Klymenko², S.L. Nyankovsky³, V.P. Kandyba², O.M. Ashcheulov², O.S. Lupaltsova², O.S. Nyankovska³, M.S. Yatsula³

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

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The article presents the sections 15, 16, 17, 18, 19 of the World Allergy Organization guidelines DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy), which was the prototype for the creation of national guidelines for the management of patients with the cow milk allergy.. These sections cover the issues concerning the main characteristics of the milk of different animals, which is used to replace cow's milk (section 15); ensuring nutritional value in the treatment of CMA (section 16); the choice of treatment formula in different clinical situations (section 17); GRADE-recommendations for CMA immunotherapy (section 18) and guidelines for research and implementation of DRACMA (section 19). Guidelines developed by the panel on the initiative of Ukrainian Allergy Organization, Ukrainian Organization of children gastroenterologists and nutritionists, Ukrainian Organization of immunologists, allergists and immunorehabilitologists and supported by the Ministry of Health of Ukraine.

Key words: allergy, cow's milk, proteins, treatment.

Сведения об авторах:

Уманец Татьяна Рудольфовна — д.мед.н., вед. н. сотр. научной группы проблем аллергии и иммунореабилитации детей ГУ «ИПАГ НАМН України», Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская алергология».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Шадрин Олег Геннадиевич — проф., д. мед. н., зав. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН України», Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская гастроэнтерология». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

Клименко Виктория Анатольевна — д.мед.н., зав. каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета. Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-а; тел.: (057)338-20-69.

Ньянковский Сергей Леонидович — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел. (032) 291-78-51.

Кандыба В. П. — Харьковский национальный медицинский университет. Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-а; тел.: (057)338-20-69.

Ащеулов Александр Михайлович — к.м.н., ассистент каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета. Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-а; тел.: (057)338-20-69.

Лупальцова О.С. — Харьковский национальный медицинский университет. Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-а; тел.: (057)338-20-69.

Ньянковская Елена Сергеевна — д.мед.н., доц. каф. педиатрии и неонатологии ФПО Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел. (032) 294-16-24.

Яцула М.С. — каф. педиатрии и неонатологии ФПО Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел. (032) 294-16-24.

Статья поступила в редакцию 10.07.2015 г.

УДК 616.248:616.211.2:616.211-006.5]-056.3-053.2-02:615.276:613.26

О.М. Охотнікова¹, Л.В. Дуда¹, Г.В. Шклярська²**Аспіринова астма у дітей —
нерідкісна форма захворювання**¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):99-106; doi10.15574/SP.2015.72.99

У статті наведено інформацію про основні особливості аспіринової бронхіальної астми у дітей. Показано, що розповсюдження непереносимості аспірину, нестероїдних протизапальних засобів або саліцилатів харчових продуктів у дітей з бронхіальною астмою коливається в широких межах — від 3% до 28%. Аспіринова астма зустрічається переважно у шкільному віці. Головною ланкою непереносимості аспірину є блокування циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, внаслідок чого активується ліпооксигеназний шлях її обміну з вивільненням активних медіаторів запалення — лейкотрієнів, кількість яких значно перевищує їх рівень при звичайній бронхіальній астмі. Перші симптоми непереносимості аспірину можуть включати чхання, нежить або закладення носа і почервоцніння обличчя, які з'являються через 1–3 години після його прийому. Аспіринова астма характеризується тяжким перебігом, а її напад може загрожувати життю. У тяжких випадках вона пов'язана з носовими поліпами, тривалими синуситами і втратою нюху. Половина хворих на поліпозний риносинусит з часом починає реагувати розвитком ядухи на прийом аспірину. Нерідко перші напади ядухи виникають після поліпектомії і радикальних операцій на приносових пазухах. В окремих випадках поліпоз вражає й інші слизові оболонки — шлунка, сечостатевої системи. Найчастішим варіантом захворювання у дітей є поєднання атопічної астми з непереносимістю аспірину та його аналогів. Дебютом «аспіринової тріади» частіше є цілорічний риніт, у 25% хворих — поліпозна риносинусопатія. Головними симптомами аспіринової тріади є ринорея, закладення носа, зниження чи відсутність нюху, біль у проєкції приносових пазух, головний біль. З часом виникають напади ядухи, причому бронхоспазм у відповідь на прийом аспірину розвивається через 10–30 хвилин чи декілька годин і може супроводжуватись появою кропив'янки, диспепсії, у важких випадках — розвитком анафілактичного шоку та асфіктичного синдрому.

Ключові слова: непереносимість аспірину, астма, діагностика, лікування, діти.

Аспіринова астма (АА) — це захворювання, при якому основним причинним фактором є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Вона посідає особливе місце серед клініко-патогенетичних варіантів бронхіальної астми (БА). У літературі цей феномен зустрічається під різними назвами: анальгетика-астма-синдром, аспіринова ідіосинкразія, синдром Samter, тріада Samter, аспірин-індукована астма, аспіринова астма, аспіринова тріада, аспірин-чутлива астма, aspirin-intolerant asthma та аспірин-загострююча респіраторна хвороба [10,15].

Поширеність АА, у зв'язку з важкістю діагностики, коливається в широких межах — від 10 до 40% серед загальної популяції хворих на БА [4,6]. Немає сумніву, що її питома вага серед інших форм астми збільшується з віком.

Хоча деякі автори вказують на відносну рідкість цієї патології у дітей, педіатри вважають, що в дитячому віці вона зустрічається частіше, ніж діагностується. У вітчизняній літературі АА у дітей вперше була описана в 1988 році професором С. Ю. Кагановим і співавт. [5].

Етіологія аспіринової астми. Непереносимість аспірину спостерігається у 12–28% дітей з алергічною БА. Ці дані наводяться з посиланням на роботу G. Rachelefsky і співавт. та отримані після проведення дітям з БА провокаційного тесту з аспірином per os [3]. Показники поширеності аспірин-індукованого бронхоспазму у дітей з БА можуть широко варіювати. Лише у 1,9% з 1300 дітей з БА був виявлений позитивний аспіриновий тест. На противагу цьому, в ході сліпого подвійного дослідження, в якому взяли участь 54 дитини з БА, у 13% відмічалось аспірин-індуковане зниження об'єму форсованого видиху за одну секунду (ОФВ1) [1]. За даними Т. Fisher, з 25 хворих у 6 (24%) отримано позитивний провокаційний тест з аспірином [7]. Респіраторний центр м. Москви наводить дані власного спостереження за результатами ретроспективного аналізу історій хвороби 610 пацієнтів

віком 6–13 років. Було встановлено, що 3% дітей з БА мали в анамнезі різні клінічні прояви непереносимості анальгетиків (шкірні, респіраторні, гастроінтестинальні чи змішані). Класичний симптомокомплекс аспіринової тріади був виявлений у 0,3% обстежених дітей. Майже у всіх випадках мала місце гіподіагностика непереносимості НПЗП за відсутності у лікарів знань про її клінічні прояви, а також особливості терапії хворих на АА [1].

З історії відомо, що вперше знеболюючі властивості порошку з кори дерева верби білої (*Salix alba*) описав Гіппократ ще у 460 році до нашої ери. Сама назва «саліцилова кислота» походить від латинської назви верби — *Salix*. Ацетилсаліцилова кислота (АК) синтезована F. Hoffmann в 1897 році. Одразу після того були описані пов'язані з її прийомом випадки розвитку набряку Квінке (Hirschberg, 1902) і бронхоспазму (Barnet, 1905). Детально синдром був описаний у 1919 році R.A. Cooke, який характеризувався тяжким перебігом астми. У цьому ж році Francis виявив залежність між гіперчутливістю до аспірину і поліпозним ринітом. Пізніше Widal і Lermayerz (1922) встановили зв'язок між всіма симптомами та ввели термін «аспіринова тріада». Цей термін значною мірою умовний, тому що в ролі провокаторів нападу виступає не лише аспірин, але й інші НПЗП.

Патогенез аспіринової астми

Переносимість різних НПЗП хворими на АА залежить від їх антициклооксигеназної активності. До препаратів з високою активністю належать класичні саліцилати (аспірин, дифлюнізал, саліцилова кислота), поліциклічні кислоти (індометацин, толметин, салідак, оцтова кислота), ненасичені жирні кислоти (диклофенак, напроксен, ібупрофен, кетопрофен, фенпрофен, флюрибруфен, тіапрофенова кислота), енолові кислоти (піроксикам), фенаміни (метафенамінова кислота, флуфенамінова кислота, циклофенамінова кислота), піразолони (амідопірин, сульфапірозон, фенілбутозолін, норамідопірин) [6].

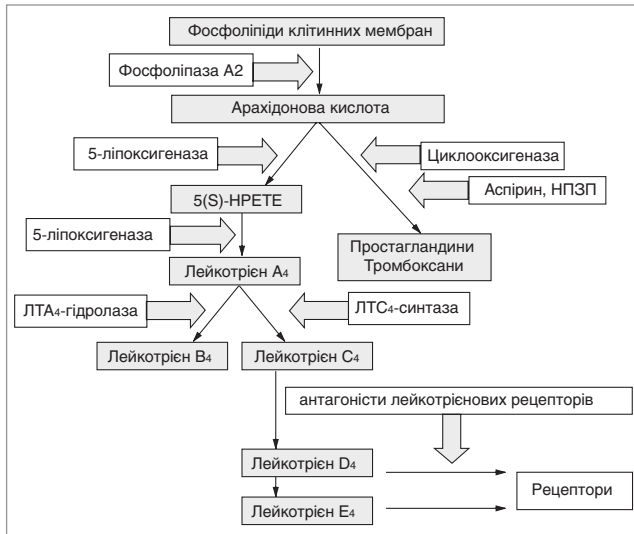


Рис. 1. Метаболізм арахідонової кислоти у патогенезі аспіринової астми

Меншою активністю і, відповідно, кращою переносимістю характеризується парацетамол. Деякі хворі на АА не переносять солі бензойної кислоти (бензоати), які містяться у великій кількості продуктів (консерви, кондитерські вироби тощо) і є причиною загострення хвороби у 30–50% хворих, та жовтий барвник тартразин (Е102), який застосовується в харчовій і фармацевтичній промисловості. За останніми даними відомо, що тартразин не інгібує активність циклооксигенази і не дає перехресних реакцій з АК, тоді як можливість подібного зв'язку між сульфітами та АК не виключається. Рекомендовано виключити також продукти, що містять природні саліцилати (абрикоси, персики, яблука, вишню, малину, виноград, полуницю, цитрусові, чорну смородину, сливи, чорнослив, огірки, помідори).

На сьогодні не існує загальноприйнятої теорії, що пояснює патогенез АА. Найбільш визнана теорія патогенезу захворювання, пов'язана зі здатністю НПЗП блокувати циклооксигеназу — фермент, що бере участь у метаболізмі арахідонової кислоти, та переключати процес її перетворення з циклооксигеназного шляху на ліпоксигеназний (рис. 1).

Результатом зміненого метаболізму арахідонової кислоти є гіперпродукція лейкотрієнів (ЛТ) С4-, D4- та E4-активних медіаторів, що мають бронхоконстрикторну та еозинофіломобілізуєчу дію. Найбільш важливе значення при АА мають цистеїнові лейкотрієни. Ці речовини підсилюють виразність запальної реакції, викликають набряк і гіперреактивність бронхів, гіперсекрецію слизу, зменшують коронарний кровотік і силу серцевих скорочень.

Важкість БА залежить не тільки від інтенсивності запального процесу у бронхах, але й від того, де відбуваються ці процеси. Так, не лише у великих і середніх бронхах, але й у дрібних дихальних шляхах, діаметр яких менше 2 мм, відбуваються тяжкі запальні процеси і структурні зміни. Сумарний об'єм і поверхня дрібних бронхів набагато більші, ніж великих і середніх, тому зміни, які відбуваються у дистальних дихальних шляхах і паренхімі легень, значно впливають на перебіг астми. Неконтрольоване запалення дрібних бронхів призводить до їх ремоделювання та прогресування захворювання, тому вплив на периферичне запалення необхідний для досягнення оптимального контролю БА. Запалення дрібних бронхів має велике значення для формування таких фенотипів БА, як

астма фізичного зусилля, нічна астма, важко контрольована астма, важка БА з високим ризиком повторних загострень. Лейкотрієнові рецептори виявлено як у проксимальних, так і у дистальних відділах дихальних шляхів, у тому числі і дрібних бронхах (діаметром менше 2 мм), запалення і ремоделювання яких суттєво впливає на перебіг БА. Лейкотрієни відіграють найважливішу роль у патогенезі АА порівняно з іншими варіантами БА [6].

Участь лейкотрієнів у розвитку симптомокомплексу АА, мабуть, є лише однією з ланок у ланцюгу реакцій, притаманних запаленню в цілому. Особливість симптомокомплексу АА зумовлена як специфічною дією НПЗП на метаболізм арахідонової кислоти, так і наявністю дефектів, пов'язаних з порушенням окремих функцій клітин та органів [6,7].

Згідно з вірусною теорією патогенезу АА, після зараження хворих протягом тривалого часу можуть утворюватися специфічні токсичні лімфоцити, активність яких пригнічується простагландинами E2 (ПГЕ2), що утворюються в альвеолярних макрофагах. Вживання антициклооксигеназних препаратів блокує утворення ПГЕ, що призводить до активації цитотоксичної та кілерної активності лімфоцитів щодо клітин-мішеней. Останніми в даному випадку є уражені вірусом клітини респіраторного тракту. У процесі реакції відбувається вивільнення біологічно активних речовин, радикалів кисню, лізосомальних ферментів, що визначають клінічні прояви астми. Збереження нападів ядухи за відсутності прийому НПЗП автор пояснює хронічною персистенцією вірусу [6,7]. Однак експериментального підтвердження даної теорії немає. Більше того, теорія прямо заперечує клінічним і експериментальним даним про ефективність десенситизації аспірином, оскільки в успішно десенситизованих хворих рівень ПГЕ2 у назальній лаважній рідині залишається зниженим.

Великий інтерес становить також тромбоцитарна теорія розвитку АА. Фахівці звернули увагу на те, що тромбоцити хворих на АА, на відміну від тромбоцитів здорових людей, під дією НПЗП активуються *in vitro*, що проявляється дегрануляцією клітин з викидом цитотоксичних і прозапальних медіаторів. Інші ж клітини периферичної крові не активуються під дією НПЗП *in vitro*. Як відомо, викликана НПЗП блокада циклооксигенази призводить до пригнічення продукції простагландину H2. Автори тромбоцитарної теорії припускають, що зниження рівня даного простагландину відіграє важливу роль в активації тромбоцитів *in vitro* у хворих на АА.

Виявлене при АА зниження рівня селену в сироватці крові і, як наслідок, зменшення активності селен-залежного ферменту антиоксидантного захисту (глутамінпероксидази) в тромбоцитах може сприяти активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що призведе до глибоких порушень мембранних структур. Дослідження АДФ- і гепарин-індукованої агрегації тромбоцитів показало підвищення функціональної активності тромбоцитів та їх чутливості при додаванні АК, що поєднувалось з виразними порушеннями капілярного кровообігу в легенях та функції зовнішнього дихання (ФЗД). Повторна періодична активація ПОЛ може не тільки призвести до зменшення числа рецепторів, але й індукувати синтез антиоксидантних ферментів, тим самим підвищуючи резистентність тканин до індуктора ПОЛ [4,6,7]. Встановлено, що при досягненні ефекту десенситизації паралельно з нормалізацією функціональної активності тромбоцитів з'являється тенденція до зниження їх чутливості до АК, яка додана *in vitro*. Можливо, при цьому відбувається стабілізація мембранорецепторного комплексу тромбоцитів і підвищення активності мембранозв'язуючих ферментів,

що, зрештою, сприяє покращенню мікроциркуляції в легенях та показників ФЗД.

Спадковий шлях передачі АА не доведений, проте у літературі є опис сімейних випадків: А.Є. Богорад і спів-авт. (2009) описали сімейну форму АА у декількох поколіннях хворих [2].

Отже, в основі розвитку АА лежить сукупність вроджених чи набутих біологічних дефектів (зниження активності ферментів антиоксидантного захисту і порушення мембранорецепторного комплексу тромбоцитів). Вивчення патогенезу АА дозволяє зрозуміти, що вивільнення простагландинів і лейкотрієнів є центральною та універсальною медіаторною ланкою у розвитку запальних захворювань легень та бронхів. Специфічність і тяжкість клінічних проявів визначається особливістю ушкоджуючого агента, сукупністю біологічних дефектів на клітинному та тканинному рівнях, а також реактивністю організму в цілому. Вивчення ролі метаболітів арахідонової кислоти в генезі запальних реакцій дозволяє визначити стратегію терапії на ранніх стадіях розвитку бронхолегеневих захворювань.

Клінічна симптоматика аспіринової астми

Непереносимість аспірину та інших НПЗП проявляється у вигляді почервоңнення обличчя, нападів ядухи та кашлю, риніту та кон'юнктивіту, уртикарних висипань, ангіонабряку (типу Квінке), підйому температури, діареї, болю в животі, що супроводжується нудотою і блюваннями. Найтяжчими проявами реакції на аспірин та інші НПЗП є астматичний стан, зупинка дихання, втрата свідомості і шок.

Перші симптоми АА можуть включати чхання, нежить або закладення носа і почервоңнення обличчя. Симптоми з'являються через 1–3 години після прийому аспірину або НПЗП. Напад АА може загрожувати життю. У тяжких випадках АА пов'язана з носовими поліпами, тривалими синуїтами і втратою нюху. Спочатку діти з астмою можуть бути нечутливі до аспірину. Вони могли добре переносити аспірин або НПЗП в минулому без будь-яких побічних ефектів. До початку дорослого життя симптомів астми може не бути. Загалом для АА характерний тяжкий впертий перебіг захворювання, внаслідок чого хворі доволі часто потрапляють до реанімаційних відділень, частіше, ніж хворі з іншими клініко-патогенетичними варіантами БА [6], причому ступінь реакції залежить від дози препарату і шляху його введення.

Слід зазначити особливості перебігу риносинуїту у хворих на АА: найчастіше він дебютує з тривалого риніту, який у 20–25% пацієнтів поступово переходить у поліпозну риносинусопатію. Проявами аспіринової риносинусопатії є ринорея, закладення носа, відсутність сприйняття запахів, біль у проекції приносних пазух, головний біль. Приблизно половина хворих на поліпозний риносинуїт з часом починає реагувати розвитком ядухи на прийом НПЗП. Нерідко перші напади ядухи у таких хворих виникають після хірургічних втручань, наприклад поліпектомій, радикальних операцій на приносних пазухах тощо. В окремих випадках поліпоз вражає й інші слизові оболонки — шлунка, сечостатевої системи. Іноді першою напавою ядухи передують роки безперервно рецидивного хронічного риніту, при якому не вдається ідентифікувати екзоалергени. Як правило, назальні симптоми перебігають тяжко і погано піддаються терапії. Зазвичай застосовуються топічні, а іноді й системні глюкокортикостероїди (ГКС). Проте терапія ними часто буває недостатньо ефективною, і хворим регулярно проводиться хірургічне лікування [6].

Виділяють декілька клінічних варіантів АА: розрізняють так звану «чисту» аспіринову астму, аспіринову триаду і поєднання непереносимості НПЗП з алергічною БА. При першому варіанті симптоми астми виникають тільки після прийому НПЗП, розвиваються дуже швидко і нерідко створюють загрозу життю хворого. Аспіринова триада, найтяжчий варіант аспіринової інтолерантності, проявляється анафілактоїдною реакцією на НПЗП, нападами астматичної ядухи й утворенням носових поліпів.

Найбільш частим клінічним варіантом захворювання у дітей є поєднання atopічної (алергічної) БА з непереносимістю НПЗП, що відображає схожість патогенетичних механізмів, які лежать в основі цих станів, і становить суттєвий інтерес у клінічному плані. Для деяких хворих на БА непереносимість НПЗП є фактором, що провокує тяжкий перебіг захворювання, розвиток кортикозалежності та підвищену смертність.

Дебютом «аспіринової триади» частіше є цілорічний риніт, а у 25% хворих — поліпозна риносинусопатія. Головними симптомами аспіринової триади є ринорея, закладення носа, гіпо- чи аносмія (зниження чи відсутність нюху), біль у проекції приносних пазух, головний біль. Спочатку ці клінічні прояви не супроводжуються бронхоконстрикцією, але з часом виникають напади ядухи у відповідь на прийом НПЗП. Бронхоспазм розвивається через 10–30 хвилин чи через декілька годин після вживання препарату. Напад ядухи може супроводжуватись уртикарними висипаннями, шлунково-кишковою диспепсією, ринітом, кон'юнктивітом.

У постановці діагнозу АА велика роль належить збору анамнезу та клінічним проявам, а також оцінці функції зовнішнього дихання за рівнем параметрів об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), життєвої ємності легень (ЖЄЛ), пікової швидкості видиху (ПШВ). Цим хворим притаманна висока еозинофілія крові та мокротиння, особливо у дітей [6]. Однак діагностику ускладнює поєднання АА з алергічною формою хвороби, а також загострення хронічної інфекції дихальних шляхів бактеріальної та грибкової етіології. Привертає увагу той факт, що серед хворих на астматичну триаду пацієнтів з atopією практично немає [6].

На відміну від інших форм астми, при АА у 3–6 разів підвищений вміст ЛТ-Е4 в сечі та ЛТ-С4 у назальному секреті, що можна використовувати в діагностиці захворювання. У 1989 році співробітниками Московського НДІ педіатрії та дитячої хірургії і НДІ пульмонології розроблено специфічну діагностику АА, яка заснована на здатності лейкоцитів хворих вивільняти лейкотрієни під дією індометацину (аспірину) *in vitro*. Цей метод знайшов своє застосування в педіатричній практиці та дозволяє уникнути провокаційного тесту з аспірином.

Проте найбільш точна верифікація діагнозу АА проводиться пробою з аспірином (*in vivo*). Доцільність використання провокаційних проб *in vivo*, способи їх проведення продовжують активно вивчатися. Проведення цієї проби можливе тільки за наявності реанімаційного відділення та досвідчених лікарів. Хворий повинен перебувати в стані стійкої ремісії, при нормальних чи індивідуально кращих показниках ФЗД. Пробу починають з 5 мг перорального аспірину, повільно її збільшуючи, за необхідності, двічі доти, поки не відбудеться достовірне зниження ОФВ₁ на 15–20% і більше чи зниження показників кривої «потік-об'єм» форсованого видиху на 25% від початкового рівня, що розцінюється як позитивна реакція. Якщо проба негативна, нарощування дози припиняють на сумарній дозі 500 мг препарату [6]. Серйозним недоліком перорального

провокаційного тесту з аспірином є вірогідність виникнення виразного бронхоспазму, тому його необхідно проводити тільки за наявності засобів інтенсивної терапії.

Запропоновано також проводити провокаційні тести з використанням тартразину або з інгаляційним індометацином. Останній тест є високоспецифічним, побічні реакції після нього менш виразні, ніж при пероральному тесті, і легше піддаються зворотному розвитку. Отже, створення надійного лабораторного методу діагностики непереносимості аспірину є актуальною задачею (С.М. Пухлик).

Останніми роками запропонований назальний провокаційний тест, який проводиться за допомогою швидко-розчинних полімерних плівок з включенням лізин-аспірину у різній концентрації (1%–3%–6%). Для контролю, перед початком дослідження у ніс пацієнтам вводиться така ж полімерна плівка без лізин-аспірину. Стан носового дихання оцінюється за допомогою риноманометрії до початку тесту і через 15 і 30 хвилин після введення діагностичної плівки. Також визначається наявність місцевих симптомів у порожнині носа: стан слизової оболонки — колір, набряклість і ознаки подразнення — свербіння, чхання і слизувати виділення, слезотеча. Найефективніше використовувати назальні диски з вмістом лікарської речовини 6 мг, оскільки при цьому є достатньо переконливі місцеві симптоми, а загальні клінічні прояви повністю відсутні. Можливо, останнє пояснюється також і тим, що після проявів симптомів подразнення у порожнині носа та їх оцінки, видаляються залишки плівки і порожнина носа промивається ізотонічним сольовим розчином. У цьому є переваги полімерних швидко-розчинних плівок перед закапуванням у ніс рідкого лізин-аспірину, де також більш важко дозувати кількість лікарської речовини. Назальні провокаційні тести із застосуванням лізин-аспірину для діагностики чутливості до аспірину на підставі маніфестної бронхіальної симптоматики виявилися менш небезпечними, ніж інші провокаційні тести, реакції були менш виразні і легше піддавались контролю. Крім того, назальні провокаційні тести займають менше часу, а отже краще підходять для щоденного використання (С.М. Пухлик).

Терапія аспіринової астми

Дієта. У деяких продуктах харчування міститься речовина, яка є аналогом аспірину за принципом дії на організм людини. Це *тартразин* — барвник жовтого кольору, який додають у напої та випічку, а також *бензойнокислий натрій*, який є консервантом і застосовується у приготуванні рибних пресервів і маргаринів. Хворим необхідно ретельно вивчати склад таких продуктів або повністю відмовитися від них, щоб запобігти загостренню хвороби. Тим більше, що зазначені на упаковці компоненти не завжди відповідають тим, які виробник насправді включив до складу продукту. Хворим на АА не рекомендується вживати в їжу кулінарні вироби з жовтим кремом і безалкогольні напої на основі штучних есенцій, оскільки в них може міститися тартразин, який до того ж має алергенні властивості [4,7].

З обережністю таким пацієнтам слід вживати їжу, яка містить речовини, що стимулюють викид гістаміну, — цитрусові, рибу, свіжу капусту.

Пацієнтам доречно уникати вживання в їжу і консервованих продуктів, ковбас, буженини, шинки, оскільки ці продукти можуть містити саліцилати.

Ще одне джерело саліцилатів — *овочі, фрукти та ягоди*. Природні саліцилати є у чорній смородині, малині, огірках і помідорах, абрикосах, вишні, хоча й у маленьких кількостях, тому вживання цих продуктів у їжу зрідка

викликає бронхоспазм [1,7,8]. У разі непереносимості аспірину усі фрукти та ягоди рекомендуються вживати в печеному або вареному вигляді (компоти). *Пацієнт повинен знати про особливості цих продуктів харчування.*

При АА (аспіриновій тріаді) хворим *протипоказано приймати такі препарати:*

- аспірин (ацетилсаліцилова кислота) і всі препарати, що його містять;
- усі похідні піразолону (реопірин, бутадіон, анальгін, амідопірин) та усі препарати, які їх містять (навіть баралгін, теофедрин);
- бруфен;
- індометацин;
- будь-які таблетки у жовтій оболонці (містять тартразин);
- усі протизапальні ліки.

Лікування АА включає в себе *базову фармакотерапію*, що рекомендована для лікування БА (ступінчастий підхід до призначення лікування залежно від ступеня важкості захворювання), а також категоричне виключення прийому НПЗП, у тому числі й *гідрокортизону суцукінату та продуктів харчування, що містять саліцилати.*

Важкість АА диктує необхідність тривалого, впродовж декількох років, застосування препаратів інгаляційних ГКС. Останні в наш час є найбільш ефективними засобами, які впливають на запалення дихальних шляхів при астмі. Одна з основних дій ГКС — пригнічення вивільнення лейкотрієнів шляхом синтезу ліпокортину — специфічного білка, який блокує активність фосфоліпази А2 і запобігає, таким чином, вивільненню арахідонової кислоти — джерела синтезу лейкотрієнів.

Упродовж останніх кількох років широке розповсюдження як протизапальні контролюючі засоби отримали препарати антагоністів лейкотрієнових рецепторів. Одні з них блокують рецептори лейкотрієнів, інші інгібують фермент ліпоксигеназу і знижують синтез лейкотрієнів [12,13]. Зафірлукаст (аколат) і монтелукаст (сингуляр, мілукант, синглон, гломонт, лукаст тощо) — потужні, високоселективні антагоністи цистеїнілових лейкотрієнів С4, D4, E4. Їхня дія обумовлена міцною блокадою лейкотрієнових рецепторів. Вони послаблюють ранню та пізню фази алергічного запалення — ефективно попереджають наслідки дії лейкотрієнів (підвищення проникності судин, приплив еозинофілів до легень, зниження гіперактивності бронхів) і тим самим сприяють припиненню нападів астми. Ці засоби застосовуються перорально, що дозволяє уникнути можливих проблем, пов'язаних з небажанням пацієнтів проводити інгаляційну терапію або з технікою інгаляцій. Їх використання у вигляді монотерапії дозволяє досягти контролю у разі легкої персистуючої астми. Доведено, що застосування монтелукасту в комбінації з інгаляційними ГКС або з інгаляційними ГКС і тривало діючими β_2 -агоністами при тяжких формах астми, у тому числі АА, а також при астмі, що поєднана з алергічним ринітом, є високоефективним і доцільним. Слід особливо підкреслити, що монтелукаст добре поєднується з іншими засобами, які використовуються для лікування алергічного риніту і поліпозу носа, — з Н1-антигістамінними препаратами та інтраназальними ГКС [6].

Отже, монтелукасту властиві наступні ефекти [14]:

1. Контроль астми для зниження доз інгаляційних ГКС.
2. Зниження запалення дихальних шляхів і бронхіальної гіперреактивності.
3. Поліпшення фізичної витривалості людини.
4. Покращення функції легень.

5. Скорочення потреби в бронходилататорах, що свідчить про кращий контроль хвороби.
6. Зниження частоти і важкості загострень, які потребують ліків невідкладної допомоги.
7. Зниження частоти нічних симптомів.
8. Блокування аспірин-індукованої бронхоконстрикції в аспірин-чутливих хворих.
9. Бронходилатуюча дія як демонстрація швидкого поліпшення ОФВ1.
10. Аддитивний (сумаційний) ефект разом з ефектом β_2 -агоністів.
11. Аддитивний ефект разом з інгаляційними ГКС.

Таким чином, застосування модифікаторів лейкотрієнів при БА є патогенетично виправданим, а поєднане їх використання з інгаляційними ГКС часто дозволяє знизити дози останніх. Разом з тим, як свідчить клінічний досвід, монотерапія модифікаторами лейкотрієнів при важких формах астми, у тому числі при АА, є недостатньою. Доцільним є поєднання обох груп препаратів для успішного лікування цієї форми БА.

Одним з патогенетичних методів лікування АА, на відміну від традиційних методів базової фармакотерапії БА, є проведення десенситизації аспірином у дорослих хворих. Метод заснований на феномені формування толерантності (нечутливості, несприйнятності) до повторної дії НПЗП в період 24–72 години після нападу ядухи, викликаного прийомом першої дози НПЗП. Ще D.D. Stevenson (1983) показав, що даний метод покращує контроль симптомів риносинуситу і БА. За життєвої необхідності призначення НПЗП хворим із супутньою патологією (ревматичні хвороби, артрити) десенситизацію проводять у палаті інтенсивної терапії протягом не менше трьох днів.

Десенситизація ацетилсаліциловою кислотою проводиться лише в стаціонарі досвідченим лікарем. Її починають при стабільному (контрольованому) перебігу астми як клінічно, так і за даними ФЗД, і далі проводять з обов'язковим моніторингом легеневих симптомів і спірометричних показників протягом не менше двох років [4]. Пороговою дозою є та, яка викликала падіння ОФВ1 не менш, ніж на 20%. Кожна наступна доза ацетилсаліцилової кислоти збільшується не більше, ніж удвічі, і доводиться до 600–650 мг на добу [4]. Зазвичай використовуються така схема десенситизації: 1-й день: 3 мг, потім 30 мг, потім 60 мг; 2-й день: 100 мг, потім 300 мг, знову 300 мг, потім 600 мг. При появі реакції дозу, яка викликала погіршення стану хворого, повторюють після усунення бронхоспазму. За відсутності реакції дозу аспірину збільшують з 3-годинним інтервалом до появи ознак реакції або до досягнення дози 600 міліграмів.

Десенситизація вважається досягнутою, якщо хворий приймає вказану дозу (600–650 мг) без погіршення самопочуття та зниження показників ФЗД [4]. Далі призначається підтримуюча терапія по 325 мг аспірину на добу протягом одного місяця, в подальшому через день у тій самій дозі протягом року і через два дні — протягом двох років. При успішній десенситизації аспірином зникає непереносимість інших НПЗП, а при щоденному прийомі 600 мг аспірину толерантність до НПЗП може зберігатися довго. Проте при відміні препарату вона зникає протягом 2–3 днів, що вимагає повторного курсу десенситизації аспірином за вищенаведеною схемою. За необхідності застосування НПЗП у хворих з АА слід дотримуватись принципу елімінації та призначати ті препарати, які не мають антициклооксигеназної активності.

Протипоказаннями до проведення десенситизації є загострення АА, кровоточивість, печічна виразка, тяжкі

захворювання печінки і нирок, вагітність. Дослідження останніх років продемонстрували, що механізм цього методу лікування пов'язаний з формуванням нечутливості рецепторів дихальних шляхів до ефектів лейкотрієнів [4].

Слід звернути увагу й на те, що метод лікування АА, який застосовується у дорослих хворих, шляхом десенситизації малими дозами аспірину, у дітей є неприпустимим у зв'язку з небезпекою розвитку важких ускладнень [4].

Варто зазначити, що для знеболення чи зниження температури у таких пацієнтів використовують парацетамол в дозі 0,5 г (500 мг) на добу. Проте останніми роками отримано доказові дані про те, що застосування у дітей на першому році життя парацетамолу та антибіотиків сприяє розвитку БА в подальшому. Ймовірно, що АА теж формується за таких самих причин. Тому однією з пропозицій щодо профілактики розвитку БА, викладених у Глобальній ініціативі з астми (GINA-2014), є рекомендація за можливості уникати застосування парацетамолу (acetaminophen) та антибіотиків широкого спектра дії у дітей першого року життя [11]. У разі неможливості прийому аспірину та інших НПЗП проводити жарознижуючу терапію потрібно за допомогою фізичних методів — очисна прохолодна клізма, обтирання дитини половинною сумішшю спирту і води, обгортання голого тіла дитини вологим простирадлом, у крайньому випадку застосовувати розчин аміназину внутрішньовенно титрованим методом.

Як хірургічний метод лікування поліпозного риносинуситу в осіб з АА у минулому широко використовувалася поліпектомія. Мета такого оперативного втручання полягала у відновленні вільного носового дихання, видаленні поліпозної тканини, максимальному збереженні здорової слизової оболонки носа. Частіше операція виконувалася петлею методом коагуляції або перерізання ніжки поліпа. Така поліпектомія була достатньо травматичною, оскільки при випадковому дотику до слизової оболонки ушкоджувалася і здорова тканина. Менш травматичними методами оперативного лікування є ендоскопічна ендоназальна поліпектомія і лазерна деструкція поліпів. Ендоскопічна поліпектомія може викликати тимчасове поліпшення стану хворих, проте пацієнти, які отримали десенситизацію аспірином, не потребують оперативного втручання принаймні протягом двох років [9]. Крім того, доведено достатньо високу ефективність при поліпозному риносинуситі інтраназальних ГКС. У зв'язку з цим частота оперативних втручань у хворих на АА останніми роками істотно знизилася.

Прогноз при АА переважно такий самий, що й при інших формах БА. Відмова від прийому аспірину та інших НПЗП не призводить до одужання пацієнтів, але знижує у них частоту загострень захворювання.

Наводимо клінічний випадок аспіринової тріади, яка дебютувала в 11-річному віці.

Хворий А., 15 років. Вперше хлопчик був госпіталізований до НДСЛ «ОХМАТДИТ» у віці 12 років зі скаргами на задишку експіраторного характеру, нападopodobний кашель після вживання в їжу продуктів, що містять саліцилати.

З анамнезу: дитина від 5-ї вагітності, 2-х пологів шляхом кесарського розтину на 32 тижні внаслідок відшарування нормальнорозташованої плаценти. Вага при народженні — 2170 г, зріст — 43 см, оцінка за шкалою Апгар — 5–6 балів. Народився у важкому стані, перебував у відділенні інтенсивної терапії (на штучній вентиляції легень — 4 доби) з діагнозом: недоношеність 2 ступеня, внутрішньоутробна гіпоксія, синдром дихальних розладів — пневмопатія, загроза щодо реалізації внутрішньоутробного інфікування (з приводу чого проводилася антибіоти-

котерапія, перелита плазма). На грудному вигодовуванні знаходився лише 1 місяць, надалі годувався сумішшю NAN. Щеплення проти дитячих інфекцій проводилося за індивідуальним графіком. Переніс рахіт, залізодефіцитну анемію 1 ступеня, червінку, лакунарну ангіну. У перші роки життя відзначалося збільшення тимусу 2 ступеня.

Сімейний анамнез обтяжений з обох боків: БА у діда по лінії батька, поліноз у бабусі та БА у прадіда по лінії матері.

В анамнезі хвороби: хворів на часті ГРВІ, обструктивний бронхіт (у 3, 6 місяців, 1 рік 3 місяці, 3 роки), вітряну віспу (у 3 роки), лівобічну нижньодольову пневмонію (у 4 роки). За останній рік кількість епізодів бронхообструкції (wheezing) становила 5–6 разів. У віці 11 років знаходився на стаціонарному лікуванні у ЛОР-відділенні з діагнозом: хронічний поліпозний етмоїдит. Проведена двобічна поліпетмоїдотомія. В 11 років 8 місяців був на лікуванні у стаціонарі ДУ «Інститут отоларингології» з діагнозом «Двобічний хронічний поліпозний риносинусит». Проведена етмоїдотомія з видаленням поліпозної тканини. Хворий вперше відзначив, що під час госпіталізації після введення анальгін мав місце епізод сухого нападоподібного кашлю. Терапії не отримував. У віці 12 років проведена повторна ендоскопічна полісинусотомія. Через 6 місяців стан хворого погіршився, з'явився сухий нав'язливий кашель, відмічалась задишка при фізичному навантаженні. Обстежений за місцем проживання та консультований пульмонологом. Встановлено діагноз: «Бронхіальна астма». Отримував вентолін (за показаннями), кетотіфен. Через 4 місяці консультований дитячим алергологом, який на підставі характерної клінічної картини та проведених алергологічних проб, у тому числі з медикаментозними алергенами (*in vitro*, де виявлено підвищений вміст активованих базофілів після інкубації з досліджуванним препаратом «Ацетилсаліцилова кислота» та токсичну дію на базофіли з наступним їх руйнуванням після інкубації з препаратом «Аналгін»), встановлено діагноз: «Аспіринова астма». Ретроспективно відзначено, що після вживання в їжу свіжої малини, полуниці, помідорів і деяких консервованих продуктів відзначалися болі у животі, нудота, іноді блювання, плямисті висипання на тілі без свербіж. На тлі виключення з раціону продуктів, що містять саліцилати, та призначення антагоністів лейкотрієнів (сингуляра) стан дитини покращився. Через два місяці госпіталізований до педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» для дообстеження та визначення подальшої тактики ведення дитини.

При поступленні у хлопчика помітно виражена бронхообструкція та відзначається утруднене носове дихання.



Рис. 2. Рентгенограма органів грудної клітки

Об'єктивно: воронкоподібна грудна клітка, збільшення шийних лімфатичних вузлів. Перкуторно на легеньми — коробковий тон, аускультативно — жорстке дихання з подовженим видихом, хрипи не вислуховуються. Відносно межі серця відповідають віку. Серцеві тони нормального ритму, гучні. Живіт м'який, безболісний. Печінка +1 см, селезінка не збільшена.

Проведені обстеження

Функція зовнішнього дихання (ФЗД): реєструється вентиляційна недостатність 2 ступеня за обструктивним типом.

Рентгенографія органів грудної клітки: легневий малюнок різко підсилений за рахунок перибронхіальних змін, корені деформовані, безструктурні; купола діафрагми чіткі, синуси вільні (рис. 2).

Огляд ЛОР-спеціаліста: двобічний поліпозний гайморит.

Комп'ютерна томографія лицьового черепа: на серії томограм відмічається тотальне виповнення поліпоподібними утвореннями решіткового лабіринту, основної пазухи, гайморової пазухи справа та пристінкової зліва (рис. 3).

Консультація генетика: патології не виявлено.

Фіброскопагастроудоденоскопія: поверхневий катаральний гастродуоденіт, дуоденогастральний рефлюкс 1–2 ступеня.

Назоцитограма: нейтрофілів — 95%, еозинофілів — 5%.

Специфічні IgE-антитіла до харчових та інгаляційних антигенів у сироватці крові відсутні.

Гемограма: лейкоцитів — $6,5 \times 10^9$ /л, еритроцитів — $5,22 \times 10^{12}$ /л, гемоглобіну — 142 г/л, тромбоцитів — 308×10^9 /л, паличкоядрових нейтрофілів — 1%, сегментоядрових нейтрофілів — 55%, лімфоцитів — 26%, моноцитів — 11%, еозинофілів — 7%; ШОЕ — 6 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: С-реактивного білка — 1,7 мг/л, IgG — 11,9 г/л, IgA — 1,8 г/л, IgM — 2,17 г/л, ЦІК — 54 (норма — до 50 од.).



Рис. 3. Рентгенограма придаткових пазух носа Дитина (11 років 6 міс): права й ліва верхньощелепні пазухи повністю затемнені, комірки решітчастої кістки також затемнені з обох боків. Висновок: рентген-картина відповідає двобічному гайморитовидити

Урограма та копрограма — без патології.

Загальний IgE — 26,41 IU/мл (у межах вікового нормативу), специфічних IgE-антитіл до поширених алергенів за методом молекулярної діагностики (Fhadiator) у сироватці крові не виявлено.

Таким чином, беручи до уваги анамнестичні та клінічні дані, а також результати наведених вище обстежень, у дитини встановлено діагноз: «Аспіринова тріада (непереносимість НПЗП, поліпоз носа, аспіринова астма), поєднана з алергічною бронхіальною астмою, а також хронічний гастроудоденіт, дуоденогастральний рефлюкс 1–2 ступеня, вегетативна дисфункція періоду пубертату».

Проведено корекцію лікування: виключено продукти, що містять саліцилати; невідкладна терапія — вентолін за показаннями; базова терапія БА — фліксотид 50 мкг 2 рази на день терміном 3 місяці, після чого проведена оцінка контролю БА з відміною фліксотиду; сингуляр 10 мг тривало ввечері; назонекс — по 1 інсуфляції у кожному половині носа 1 раз на день вранці 3-місячним курсом; мотилум по 1 таблетці 3 рази на день і 1 таблетка на ніч впродовж 1 місяця; фосфалюгель 1 порошок 3 рази на день 2–3 тижні; в якості жарознижуючого за необхідності — парацетамол. На тлі лікування стан хворого стабілізувався, симптоми захворювання зникли. Надалі пацієнт проходив амбулаторні контрольні обстеження з корекцією терапії. Слід зазначити, що хлопець декілька

разів знаходився у реанімаційному відділенні з приводу тяжких загострень АА внаслідок порушень дієти — вживання фруктів, що призводило до критичних станів за рахунок бронхоспазму, нестерпних болів у животі, повторного блювання та анафілаксії.

Аналізуючи цей випадок АА у дитини, слід зазначити, що особливістю даного випадку було поєднання в 11-річного хлопчика аспіринової тріади з алергічною БА, яка виникла на тлі сімейного обтяженого за обома лініями atopічного анамнезу. Очевидно, що запідозрити аспіринову тріаду можна було б з моменту встановлення ЛОР-спеціалістами діагнозу поліпоза носа і скерувати хворого до дитячого алерголога. Були зайвими декілька операцій з приводу рецидивів назального поліпозу, доцільніше було б проводити тривалу терапію інтраназальними ГКС (назонексом) паралельно з монтелукастом. Замість цього діагноз АА був встановлений дитячим алергологом через два роки. Особливі проблеми виникли у періоді пубертату, коли хлопець неодноразово порушував дієту і розгортав важку клінічну картину загострення аспіринової тріади, внаслідок чого неодноразово знаходився на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

Отже, АА є особливою, досить підступною, формою БА у дітей, про яку необхідно знати практичним лікарям — педіатру, дитячому алергологу та пульмонологу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин И. И. Аспиринная бронхиальная астма у детей / И. И. Балаболкин, Д. Ш. Мачарадзе // Аллергология. — 1999. — № 4. — С. 29–31.
2. Богорад А. Е. Семейная форма аспириновой астмы / А. Е. Богорад // Трудный пациент. — 2009. — № 9. — С. 35–38.
3. Геппе Н. А. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики / Н. А. Геппе // Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». — 3-е изд., испр. и доп. — Москва : Издательский дом «Атмосфера», 2008. — 108 с.
4. Зайков С. В. Особенности клиники, диагностики та лікування аспіринової бронхіальної астми / С. В. Зайков, Л. В. Міхей // Новости медицины и фармации. — 2011. — № 380. — С. 3–5.
5. Каганов С. Ю. Аспиринная астма у детей / С. Ю. Каганов, Б. И. Круглый // Педиатрия. — 1988. — С. 56–60.
6. Княжеская Н. П. Аспиринная бронхиальная астма и антагонисты лейкотриенов [Электронный ресурс] / Н. П. Княжеская // РМЖ. — 2000. — № 12 (Пульмонология. Фтизиатрия, № 505). — Режим доступа : http://www.rmj.ru/articles_1639.htm
7. Ласица О. И. Бронхиальная астма в практике семейного врача / О. И. Ласица, Т. С. Ласица. — Киев, 2001. — С. 144–148.
8. Мачарадзе Д. Ш. Ацетилсалициловая кислота и астма: педиатрические аспекты [Электронный ресурс] / Д. Ш. Мачарадзе // Лечащий врач. — №03/04. — Режим доступа : <http://www.lvrach.ru/2004/03/4531155/>
9. Delillier P. Leukotriens, leukotrien receptor antagonists and leukotriene synthesis inhibitors in asthma: an update. Part II / P. Delillier, N. Bacard, C. Advenier // Pharmacol. Res. — 1999. — Vol. 40, № 1. — P. 15–29.
10. Eriksson J. Aspirin-intolerant asthma in the population: prevalence and important determinants / J. Eriksson, L. Ekerljung, A. Bossios [et al.] // Clin. Exp. Allergy. — 2015. — Vol. 45 (1). — P. 211–219. doi: 10.1111/cea.12359.
11. Global Initiative for Asthma. A Guide for Health Care Professionals, Revised 2014. — Access mode : <http://www.ginasthma.org>
12. Gohil U. Aspirin Induced Asthma — a Review / U. Gohil, A. Modan, P. Gohil // Global Journal of Pharmacology. — 2010. — Vol. 4 (1). — P. 19–30.
13. McMains K. C. Medical and surgical considerations in patients with Samter's triad / K. C. McMains, S. E. Kountakis // American Journal of Rhinology. — 2006. — Vol. 20, № 6. — P. 573–576.
14. Mehta P. N. Montelukast in Childhood Asthma / P. N. Mehta // Indian Pediatrics. — 2000. — Vol. 37. — P. 1201–1209.
15. Varghese M. Aspirin-Exacerbated Asthma / M. Varghese, R. Lockett // Allergy Asthma Clin. Immunology. — 2008. — Vol. 4, № 2. — P. 75–83.

Аспириновая астма у детей — нередкая форма заболевания

Е.Н. Охотникова¹, Л.В. Дуда¹, Г.В. Шклярская²

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

²Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина

В статье представлена информация об основных особенностях аспириновой бронхиальной астмы у детей. Показано, что распространенность непереносимости аспирина, нестероидных противовоспалительных средств или салицилатов пищевых продуктов у детей с бронхиальной астмой колеблется в широких пределах — от 3% до 28%. Аспириновая астма встречается преимущественно в школьном возрасте. Главным звеном патогенеза непереносимости аспирина является блокада циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, вследствие чего активируется липооксигеназный путь ее обмена с высвобождением активных медиаторов воспаления — лейкотриенов, количество которых значительно превышает их уровень при обычной бронхиальной астме. Первые симптомы непереносимости аспирина могут включать чихание, насморк или заложенность носа и гиперемию лица, появляющиеся через 1–3 часа после его приема. Аспириновая астма характеризуется тяжелым течением, а ее приступ может угрожать жизни. В тяжелых случаях она проявляется носовыми полипами, длительным синуситом и утратой обоняния. Половина больных полипозным риносинуситом со временем начинает реагировать развитием удушья на прием аспирина, первые приступы которого нередко возникают после полипэктомии и радикальных операций на околоносовых пазухах. В отдельных случаях полипоз поражает и другие слизистые — желудка, мочеполовой системы. Наиболее частый вариант болезни у детей — сочетание атопической астмы с непереносимостью аспирина и его аналогов. Дебютом «аспириновой триады» чаще является круглогодичный ринит, у 25% больных — полипозная риносинусопатия, а главными ее симптомами — ринорея, заложенность носа, снижение или отсутствие обоняния, боль в проекции околоносовых пазух, головная боль. Со временем появляются приступы удушья, причем бронхоспазм в ответ на прием аспирина развивается через 10–30 минут или несколько часов и может сопровождаться появлением крапивницы, диспепсии, в тяжелых случаях — развитием анафилактического шока и асфиктического синдрома.

Ключевые слова: непереносимость аспирина, астма, диагностика, лечение, дети.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):99-106; doi10.15574/SP.2015.72.99

Aspirine asthma in children — not a rare form of disease

E.N. Okhotnikova, L.V. Duda, G.V. Shklyarska

¹P.L.Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education

²The National Children's Specialized Hospital «OKHMATDET», Kiev, Ukraine

The article provides information about the basic features of aspirin-induced asthma in children. It is shown that the prevalence of intolerance to aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs or food salicylates in children with asthma varies widely — from 3 to 28%. Aspirin asthma is mainly seen at school age. The main link in the pathogenesis of aspirin intolerance is a blockade of the cyclooxygenase pathway of arachidonic acid metabolism, leading to its lipoxigenase pathway with the release of the active inflammatory mediators, the leukotrienes, which number is much higher than their levels in normal bronchial asthma. The first symptoms of aspirin intolerance may include sneezing, runny or stuffy nose and facial flushing, occurring in 1–3 hours after administration. Aspirin asthma is characterized by severe flow, and its attack can be life threatening. In severe cases, it appears with nasal polyps, continuous sinusitis and loss of olfaction. In time the half of the patients with polypous rhinosinuitis begin to respond to aspirin administration with the development of suffocation, its first attacks often occur after polypectomy and radical surgery of the paranasal sinuses. In some cases polyposis injures other mucous membranes — of the stomach, genitourinary system etc. The most common type of the disease in children is a combination of atopic asthma with intolerance to aspirin and its analogs. The most often debut of «aspirin triad» is perennial rhinitis, in 25% of patients it's polypous rhinosinusopathy, and its main symptoms are runny nose, nasal congestion, decreased or absent sense of smell, pain in the projection of the paranasal sinuses, and headache. Over time, appear the episodes of asphyxia, what is more the bronchospasm in response to aspirin develops in 10–30 minutes or a few hours and can be accompanied by the appearance of urticaria, dyspepsia, and in severe cases by anaphylactic shock and asphyxial syndrome.

Key words: aspirine intolerance, asthma, diagnostics, treatment, children.

Сведения об авторах:

Охотникова Елена Николаевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика.

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

Дуда Людмила Владимировна — клин. ординатор НМАПО им. П.Л. Шупика.

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

Шклярская Галина Витальевна — врач-педиатр высшей категории педиатрического отделения НДСБ «ОХМАТДЕТ».

Адрес: г. Киев, ул. Чорновола, 28/1, корпус 13; тел.: (044) 236-31-03.

Статья поступила в редакцию 14.12.2015 г.

УДК: 616-053.3:616.3-056.3-07-085

**О.В. Кряжев, Л.С. Овчаренко, А.О. Вертегел,
І.В. Самохін, Т.Г. Андрієнко, Н.В. Жихарева**

Клінічні прояви харчової алергії та кальцій-фосфорне забезпечення у дітей раннього віку

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):107-110; doi10.15574/SP.2015.71.107

Мета: встановлення взаємозалежності між показниками кальцій-фосфорного забезпечення та клінічними проявами харчової алергії (ХА) у дітей раннього віку.

Пацієнти і методи. Проведено визначення рівнів загального кальцію, неорганічного фосфору, лужної фосфатази, остеокальцину, паратгормона та вітаміну 25(ОН)D3 у сироватці крові 150 дітей з ХА віком від 1-го до 3-х років.

Результати. У 37% дітей на тлі ХА виявляються відхилення показників, які характеризують процес остеогенезу (зниження концентрації загального кальцію на 15,7%, неорганічного фосфору — на 17,8%; підвищення активності лужної фосфатази — на 89,8%, концентрації остеокальцину — у 4,4 рази). Наявність та активність хронічного алергічного запального процесу у дітей з ХА є однією з причин розвитку порушень процесів остеогенезу, що підтверджується прямими і зворотними кореляційними зв'язками між чинниками алергічного запалення.

Висновки. Дітям з виразними клінічними проявами ХА необхідне визначення маркерів остеогенезу. Виявлені відхилення у показниках кальцій-фосфорного забезпечення потребують їх корекції на тлі базисної терапії atopічного дерматиту.

Ключові слова: діти, харчова алергія, кальцій, фосфор.

Вступ

На тлі несприятливої соціально-екологічної ситуації в Україні (незбалансоване харчування з недостатнім споживанням кальцію і вітаміну D3, забруднення території остеотропними радіонуклідами [2]) проблема формування нормальної кісткової тканини у дітей набуває особливого значення. Це вкрай необхідно в періоди інтенсивного росту, коли потрібний позитивний баланс вітамінів і мінералів для забезпечення кісткового метаболізму дитини [2].

Особливої уваги потребують діти раннього віку за наявності у них харчової алергії (ХА), що може зумовлювати зменшення живлення основних макро- і мікронутрієнтів у результаті суворої елімінаційної дієти. У такій ситуації дефіцит нутритивного забезпечення (кальцію, фосфору, вітамінів тощо) здатний призводити до порушення нормального розвитку, зокрема патології скелету [5]. Сучасні погляди на алергічний процес ґрунтуються на уявленні про алергію як запальну реакцію з переважанням Th2-спрямованості імунної відповіді, яка впливає на кістковий метаболізм та викликає розвиток супутнього остеопенічного синдрому у дітей [1,7].

Таким чином, діти раннього віку з ХА, які знаходяться на елімінаційній дієті, потребують додаткового ретельного спостереження за станом кісткової тканини, його постійного контролю, розробки методів ранньої діагностики можливих порушень. Важливим є визначення ступеня впливу ХА на показники метаболізму кісткової тканини та їх взаємозалежності.

Метою дослідження було встановлення взаємозалежності між показниками кальцій-фосфорного забезпечення та клінічними проявами харчової алергії у дітей раннього віку на підставі кореляційного аналізу взаємозв'язків.

Матеріал і методи дослідження

На першому етапі був проведений аналіз амбулаторних карт та історій хвороб 1422 осіб віком від 1-го до 3-х років чоловічої і жіночої статі м. Запоріжжя за період з 2008 по 2010 рр. з вивченням генеалогічного та алергологічного анамнезу дітей, клінічних проявів ХА. Відібрано 150 дітей з ХА, у яких встановлена сенсibiлізація до білків коров'ячого молока шляхом обстеження на загальний і специфічні імунoglobуліни Е у сироватці крові.

Основними проявами ХА у дітей раннього віку, за даними анамнезу та обстеження груп спостереження (150 дітей), були прояви atopічного дерматиту (АД). За наявності уражень шкіри верифікація діагнозу «Атопічний дерматит» здійснювалася відповідно до класифікації, наведеної у наказі МОЗ України №767 від 27.12.2005 [3].

Для оцінки важкості проявів АД використовувалася шкала SCORAD (SCOring Atopic Dermatitis) (Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis, 1993).

Враховуючи особливості способу життя та характер харчування дітей з ХА (індивідуальний раціон харчування з виключенням молочних та молочнокислих продуктів, що є основними носіями кальцію), у них можливо було передбачити високий ризик розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну. У зв'язку з цим було проведено визначення рівнів загального кальцію, неорганічного фосфору, лужної фосфатази, остеокальцину, паратгормона та вітаміну 25(ОН)D3 у сироватці крові дітей як маркерів кісткового метаболізму [4].

Визначення рівня кальцію у сироватці крові проводилося титриметричним методом із застосуванням мурексиду за Мойжисом та Заком, фосфору — за уніфікованою методикою відновлення фосфорно-молібденової кислоти (набір «Кальцій» та «Фосфор» АТ «Реагент», м. Дніпропетровськ).

Рівень лужної фосфатази визначався шляхом фотометрії розщепленого фенілфосфату до фенолу.

Вітамін 25(ОН)D3, паратгормон та остеокальцин визначали у сироватці крові методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу «ECLIA» на автоматичному аналізаторі системи Elecsys 2010.

Отримані результати оброблялися методом варіаційної статистики і за допомогою непараметричних — критерію знаків, точність якого перевірялася критерієм U Вілкоксона—Манна—Уїтні (при вибірках, що не зв'язані парно), критерієм Q Розенбаума (при кількості спостережень більше 60) та параметричних — визначення середньої похибки (m) критеріїв.

Надалі встановлені кореляційні взаємозв'язки між показниками кальцій-фосфорного забезпечення та проявами харчової алергії у дітей раннього віку.

У процесі обробки отриманих результатів використовувався персональний комп'ютер із залученням пакету програм Microsoft Excel.

Таблиця 1

Клінічні прояви харчової алергії у дітей груп спостереження (%)

Клінічний прояв ХА		Група спостереження			
		I (n=56)		II (n=94)	
		абс.	%	абс.	%
АД	дифузна форма (20<kS<40)	32	56,8 *	31	32,2
	дифузна форма (kS>40)	20	35,6 *	5	5,6
	локалізована форма (0<kS<20)	4	7,6 *	58	62,2
Сухість шкіри, свербіння, лущення, дратівливість		41	72,6 *	36	38,4
Закрепи		21	37,1 *	18	19,2
Порушення сну		53	95,8 *	46	46,8
Погіршення апетиту		44	77,9 *	40	42,4

Примітка : * – достовірність різниці з 2-ю групою p<0,05.

Таблиця 2

Концентрація загального кальцію, неорганічного фосфору, остеокальцину, паратгормону, вітаміну Д3 та активності лужної фосфатази у сироватці крові дітей з харчовою алергією (M±m)

Концентрація	Група спостереження		Референтні значення
	I (n=56)	II (n=94)	
Кальцій, ммоль/л	2,06±0,05* #	2,38±0,07	2,25–2,45
Фосфор, ммоль/л	1,48±0,06* #	1,77±0,09	1,60–1,80
Вітамін Д3, нг/мл	25,51±1,30	24,87±1,40	20,00–32,00
Лужна фосфатаза, Од	427,60±22,60*	361,40±18,30	80,00–360,00
Паратгормон, пг/мл	75,60±7,20	54,60±4,40	42,25–65,85
Остеокальцин, нг/мл	128,10±11,40** #	88,50±6,10*	24,10–72,60

Примітка: * – достовірність різниці з референтними значеннями p<0,05; # – достовірність різниці з 2-ю групою p<0,05.

Залежно від результатів обстеження були сформовані дві групи спостереження:

- 1) I група – діти з проявами ХА і порушеннями кальцій-фосфорного забезпечення (n=56);
- 2) II група – діти з проявами ХА без порушень кальцій-фосфорного забезпечення (n=94).

Усі дослідження були проведені відповідно до етичних принципів Медичного дослідження, що проводиться на людях, які були прийняті Гельсінської декларацією, і Якісної Клінічної Практики (GCP) та відповідають загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів і особистої гідності учасників дослідження; лабораторні та інструментальні методи дослідження є загальноприйнятими. На проведення досліджень отриманий дозвіл комісії з етики і біоетики ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». Від батьків усіх дітей, які брали участь у дослідженні, було отримано письмову інформовану згоду на проведення усіх досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення ступеня впливу ХА на показники метаболізму кісткової тканини та їх взаємозалежності нами були проаналізовані основні клінічні прояви ХА у дітей груп спостереження.

Як видно з таблиці 1, основною нозологічною формою прояву алергічної патології у 100% дітей був АД, як правило, дифузна форма (88 (65,6%) дітей); у 62 (34,4%) дітей спостерігалася локалізована форма, із залученням до патологічного процесу лише шкіри обличчя.

Поряд з елементами висипу у 77 (52%) дітей відмічались сліди розчсування, що вказувало на наявність свербіння.

Кількість дітей з дифузною формою АД у I групі спостереження була удвічі більшою, ніж у II групі спостереження (p<0,05), при цьому площа ураження шкіри алергічним процесом у дітей I групи в 1/3 випадків була значна (kS>40). У більшості випадків алергічний процес суб'єктивно, на думку батьків, супроводжувався появою примхливості, дратівливості дітей, порушенням сну, зни-

женням апетиту, які посилювалися при підвищенні інтенсивності ураження шкіри.

Уміст загального кальцію, неорганічного фосфору, остеокальцину, паратгормона, вітаміну Д3 та активність лужної фосфатази у сироватці крові дітей з ХА наведені у таблиці 2. Концентрація загального кальцію у сироватці крові дітей I групи спостереження була нижчою порівняно з II групою та референтними значеннями (p<0,05), що вказує на більш виразний дефіцит цього макроелемента у дітей I групи. Аналогічна ситуація виявилася і щодо концентрації неорганічного фосфору у сироватці крові дітей I групи (p<0,05). Ця особливість фосфорного обміну могла безпосередньо або побічно впливати на метаболізм кальцію у дітей I групи.

Аналізі вмісту вітаміну Д3 у сироватці крові показав вікову норму у дітей обох груп спостереження. Це вказує на достатнє надходження даного вітаміну з продуктами харчування або на його нормальне утворення в організмі дитини при інсоляції у Запорізькому регіоні, де проводилося дослідження.

Щодо лужної фосфатази, то у дітей з ХА активність даного ферменту була підвищеною, причому найбільш достовірно підвищення реєструвалося у дітей I групи спостереження (p<0,05). Враховуючи, що даний показник свідчить про підвищення кісткової резорбції, можна припустити, що у дітей I групи відбувається більш активний процес руйнування кісткової тканини, ніж у дітей II групи, можливо, як компенсаторна реакція на зниження концентрації кальцію у сироватці крові [6].

Вміст паратиреоїдного гормону у сироватці крові був недостовірно (p>0,05) підвищеним у дітей I групи порівняно з II групою спостереження, у якій концентрація паратиреоїдного гормону була в межах вікової норми.

Дослідження концентрації остеокальцину у сироватці крові показало підвищення даного прогормона в обох групах спостереження, проте найбільше значення вмісту даного показника спостерігалось в I групі спостереження, у якій було достовірно більше дітей з важкими проявами ХА (p<0,05), що вказувало на наявність у них максимальної активності біохімічних процесів у кістковій тканині,

Таблиця 3

Кореляційні взаємозв'язки (ρ) між клінічними ознаками алергічного запалення і маркерами кісткового метаболізму у дітей I групи спостереження

Клінічний прояв ХА		Маркер кісткового метаболізму					
		кальцій, ммоль/л	фосфор, ммоль/л	вітамін D3, нг/мл	лужна фосфатаза, Од	паратгормон, пг/мл	остеокальцин, нг/мл
АД	дифузна форма (20<kS<40)	-0,635	-0,550	-0,197	+0,834	-0,781	+0,771
	дифузна форма (kS>40)	-0,884	-0,765	-0,204	+0,884	-0,651	+0,803
	локалізована форма (0<kS<20)	-0,729	-0,570	-0,104	+0,821	-0,326	+0,724
Сухість шкіри, свербіння, лущення, дратівливість		-0,755	-0,485	-0,027	+0,832	-0,324	+0,706
Закрепи		-0,126	-0,112	-0,118	+0,226	-0,118	+0,178
Порушення сну		-0,197	-0,177	-0,155	+0,432	-0,134	+0,167
Погіршення апетиту		-0,175	-0,135	-0,112	+0,236	-0,122	+0,322

Таблиця 4

Кореляційні взаємозв'язки (ρ) між клінічними ознаками алергічного запалення і маркерами кісткового метаболізму у дітей II групи спостереження

Клінічний прояв ХА		Маркер кісткового метаболізму					
		кальцій, ммоль/л	фосфор, ммоль/л	вітамін D3, нг/мл	лужна фосфатаза, Од	паратгормон, пг/мл	остеокальцин, нг/мл
АД	дифузна форма (20<kS<40)	-0,635	-0,550	-0,197	+0,834	-0,781	+0,771
	дифузна форма (kS>40)	-0,884	-0,765	-0,204	+0,884	-0,651	+0,803
	локалізована форма (0<kS<20)	-0,729	-0,570	-0,104	+0,821	-0,326	+0,724
Сухість шкіри, свербіння, лущення, дратівливість		-0,755	-0,485	-0,027	+0,832	-0,324	+0,706
Закрепи		-0,126	-0,112	-0,118	+0,226	-0,118	+0,178
Порушення сну		-0,197	-0,177	-0,155	+0,432	-0,134	+0,167
Погіршення апетиту		-0,175	-0,135	-0,112	+0,236	-0,122	+0,322

тому що остеокальцин є інформативним маркером формування кістки і швидкості «кісткового обігу» [6].

Для виявлення залежності між клінічними ознаками ХА і порушенням показників кісткового метаболізму у дітей груп спостереження було проведено кореляційний аналіз взаємозв'язків (ρ) між клінічними симптомами ХА і рівнем показників. Як видно з таблиць 3–4, встановлено сильний негативний кореляційний зв'язок між сироватковим вмістом загального кальцію та ознаками алергічного запалення у дітей I групи спостереження та помірний негативний кореляційний зв'язок у дітей II групи спостереження (-0,884 та -0,674 відповідно).

Слід зазначити, що у дітей I групи спостереження, в анамнезі яких спостерігалася дифузна форма АД, вміст загального кальцію (ммоль/л) був нижчим (2,01±0,06; p<0,05), ніж у дітей даної групи, в анамнезі яких була локалізована форма АД (2,13±0,04; p<0,05). Це вказує на те, що не лише сам факт наявності ХА у вигляді АД, але й ступінь виразності алергічного запалення, суттєво впливає на вміст кальцію у сироватці крові.

Аналогічна картина виявлена і щодо вмісту неорганічного фосфору у сироватці крові дітей груп спостереження — між даним показником і клінічними ознаками ХА встановлений сильний негативний кореляційний взаємозв'язок (p<0,05). Це свідчить про те, що порушення обміну кальцію, яке фізіологічно тісно пов'язане із метаболізмом фосфору, залежить від виразності і поширеності клінічних проявів алергічного запалення.

Дослідження активності лужної фосфатази виявило пряму кореляційну залежність величини даного показника від виразності клінічних проявів ХА (+0,804). Причому відмічено виразніший кореляційний зв'язок між активністю лужної фосфатази і клінічними проявами ХА у дітей I групи спостереження порівняно з II групою, що свідчило про активніші процеси резорбції за важкого перебігу ХА (p<0,05). Аналіз кореляційних взаємозв'язків між концентрацією вітаміну D3 та ознаками алергічного запалення у дітей груп спостереження виявив слабкий негативний кореляційний зв'язок.

Стосовно паратгормона сироватки крові у дітей обох груп спостереження встановлений негативний середньої сили кореляційний взаємозв'язок між даним показником і клінічними ознаками ХА (-0,681).

Протилежні результати були отримані при аналізі кореляційного взаємозв'язку між концентрацією остеокальцину і клінічними проявами ХА (+0,721). У даному випадку відмічався сильний позитивний кореляційний взаємозв'язок, що вказувало на пряму залежність активності біохімічних процесів у кістковій тканині від виразності клінічних проявів алергічного запалення.

Таким чином, вивчення кореляційних взаємозв'язків між клінічними ознаками ХА і маркерами кісткового метаболізму показало, що чим активніше проявляються ознаки алергічного запалення, тим значніші спостерігаються порушення у кальцій-фосфорному забезпеченні, які залежать від ступеня і поширеності клінічних проявів ХА (p<0,05).

Висновки

1. У 37% дітей віком від 1-го до 3-х років на тлі ХА виявляються відхилення показників, які характеризують процес остеогенезу (зниження концентрації загального кальцію на 15,7% (p<0,05), неорганічного фосфору — на 17,8% (p<0,05), підвищення активності лужної фосфатази на 89,8% (p<0,05), концентрації остеокальцину в 4,4 рази у сироватці крові (p<0,05)), що свідчить про наявність у даного контингенту дітей потенційно підвищеного ризику розвитку порушень формування кісткової тканини.

2. Наявність та активність хронічного алергічного запального процесу у дітей з ХА є однією з причин розвитку порушень процесів остеогенезу, що підтверджується прямими і зворотними кореляційними зв'язками між чинниками алергічного запалення (поширеність, сухість шкіри, свербіння, лущення) і маркерами остеогенезу.

незу — загальний кальцій, неорганічний фосфор, лужна фосфатаза, паратгормон, остеокальцин ($\rho = -0,884, -0,765, +0,884, -0,651, +0,803$ відповідно).

3. Провідним чинником, що сприяє розвитку порушень процесів остеогенезу у дітей з ХА, є велика поширеність ($kS > 40$) алергічного процесу на шкірі, що прямо

корелює з глибиною змін показників метаболізму кісткової тканини ($\rho = +0,820$).

4. Наявність виразних клінічних проявів ХА диктує необхідність визначення маркерів остеогенезу у дітей. Виявлені відхилення у показниках кальцій-фосфорного забезпечення потребують їх корекції на тлі базисної терапії АД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Васильева Т. Г. Ассоциация гена коллагена и рецептора витамина Д с остеопеническим синдромом при ювенильных артритах у детей / Т. Г. Васильева, Е. А. Кочеткова, Ф. Ф. Антоненко // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 5. — С. 41—44.
2. Гнатейко О. З. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища / О. З. Гнатейко, Н. С. Лук'яненко // Здоровье ребенка. — 2007. — № 6 (9). — С. 82—87.
3. Протокол діагностики та лікування дітей з atopічним дерматитом: додаток до наказу МОЗ України №767 від 27.12.2005 р. / МОЗ України. — Офіц. вид. — Київ, 2005. — 35 с.
4. Сучасні підходи до лікування остеопорозу з урахуванням відкриття нових механізмів його розвитку: метод. рекомендації / Коваленко В. М., Шуба Н. М., Борткевич О. П. [та ін.]. — Київ, 2009. — 31 с.
5. Тыртова Л. В. Возрастные особенности костного метаболизма у детей и профилактика нарушений минерализации костной ткани [Электронный ресурс] / Л. В. Тыртова. — Режим доступа: <http://www.infran.ru/meetings/Thesis-viso.pdf>.
6. Щеплягина Л. А. Костная прочность у детей: известные и неизвестные факты: учеб. пособие / Л. А. Щеплягина, Г. В. Римарчук. — Москва, 2011. — 233 с.
7. Prevalence and Progression of Osteoporosis in Patients With COPD. Results From TORCH [Elektronnyy resurs] / Ferguson G. T., Calverley P. M. A., Anderson J. A. [et al.] // Chest. — 2009. — Rezhim dostupa: doi: 10.1378/ ch est. 08—3016.

Клинические проявления пищевой аллергии и кальций-фосфорного обеспечения у детей раннего возраста

А.В. Кряжев, Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, И.В. Самохин, Т.Г. Андриенко, Н.В. Жихарева

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Цель: установление взаимозависимости между показателями кальций-фосфорного обеспечения и клиническими проявлениями пищевой аллергии (ПА) у детей раннего возраста.

Пациенты и методы. Определяли уровни общего кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы, остеокальцина, паратгормона и витамина 25(OH)D3 в сыворотке крови 150 детей с ПА в возрасте от 1-го до 3-х лет.

Результаты. У 37% детей на фоне ПА выявляются отклонения показателей, характеризующих процесс остеогенеза (снижение концентрации общего кальция на 15,7%, неорганического фосфора — на 17,8%; повышение активности щелочной фосфатазы — на 89,8%, концентрации остеокальцина — в 4,4 раза). Наличие и активность хронического аллергического воспалительного процесса у детей с ПА является одной из причин развития нарушенных процессов остеогенеза, что подтверждается прямыми и обратными корреляционными связями между факторами аллергического воспаления.

Выводы. Детям с выраженными клиническими проявлениями ХА необходимо определение маркеров остеогенеза. Выявленные отклонения в показателях кальций-фосфорного обеспечения требуют коррекции на фоне базисной терапии atopического дерматита.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, кальций, фосфор.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):107-110; doi10.15574/SP.2015.71.107

Clinical manifestations of food allergy and calcium-phosphorus ensure young children

Kryazhev A.V., Ovcharenko L.S., Vertegel A.A., Samohin I.V., Andrienko T.H., Zhikhareva N.V.

GU «Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine»

Purpose. Installing the relationship between calcium-phosphorus indicators and provide clinical manifestations of food allergy (FA) in young children based on the correlation analysis of the relationship.

Materials and Methods. Selected 150 children of food allergy in which established sensitization to cow's milk protein by examining the general and specific IgE in serum. The main symptoms of food allergy were atopical dermatitis (AD). Conducted determination of levels of total calcium, inorganic phosphorus, alkaline phosphatase, osteocalcin, parathyroid hormone and vitamin 25(OH)D3 in the serum of children as one of the markers of bone metabolism. In the future, established correlations between indicators of calcium-phosphorus software and manifestations of food allergy in infants. Formed two groups of observations: 1) the group — children with manifestations of FA and impaired calcium-phosphorus software (n = 56); 2) II group — children with of FA manifestations without violations calcium-phosphorus software (n = 94).

Results. In 37% of children aged 1 to 3 years, on a background of food allergies are identified deviation parameters characterizing the process of bone formation (decreased total calcium concentration by 15.7% ($P < 0.05$), inorganic phosphorus — 17.8% ($P < 0.05$) increase in alkaline phosphatase activity by 89.8% ($P < 0.05$) concentration of 4.4 times osteocalcin in serum ($p < 0.05$)). The presence and activity of chronic allergic inflammation persists in children with food allergy is one of the causes of violations of osteogenesis processes, as evidenced by the direct and inverse correlations between factors of allergic inflammation (prevalence, dry skin, itching, peeling) and markers of bone formation (total calcium, inorganic phosphorus, alkaline phosphatase, parathormone, osteocalcin), ($\rho = -0,884, -0,765, +0,884, -0,651, +0,803$, respectively). Major factor contributing to the development of processes of bone formation disorders in children with food allergies, a high prevalence ($kS > 40$) allergic process in the skin, directly correlated with the depth of changes in the parameters of bone metabolism ($\rho = +0,820$).

Conclusion. The presence of clinical manifestations of asthma dictates the need to identify markers of bone formation in children. Identified variations in the calcium-phosphorus need to ensure their correction, with basic therapy of AD.

Key words: children, food allergies, calcium and phosphorus.

Сведения об авторах:

Кряжев Александр Владимирович — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Овчаренко Леонид Сергеевич — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Вертегел Андрей Александрович — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Самохин Игорь Владимирович — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Андриенко Татьяна Германовна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Жихарева Наталья Владимировна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, б-р Винтера, 20; тел. (0612) 96-15-23.

Статья поступила в редакцию 7.12.2015 г.

УДК 616.248+616.211-002-056.3-053.4-08

Е.Н. Охотникова, Е.В. Шарикадзе

Бронхиальная астма и аллергический ринит у детей до 6 лет: особенности терапии коморбидной патологии

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):111-116; doi10.15574/SP.2015.71.111

В статье представлен современный взгляд на проблему бронхиальной астмы и аллергического ринита как коморбидной патологии у детей. Рассмотрена концепция единого хронического аллергического респираторного синдрома. Согласно международным и национальным рекомендациям по ведению больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом определено место антилейкотриенов в лечении сочетанной респираторной аллергии. Представлены рекомендации в отношении комплайенса в терапии детей с бронхиальной астмой и пути ее оптимизации. Научно обосновано применение монтелукаста в лечении аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, лечение, дети до 6 лет.

Хронические респираторные заболевания входят в четверку неинфекционных заболеваний, находящихся сейчас в центре внимания государств-членов ООН. Всемирной организацией здравоохранения они охарактеризованы в Глобальном плане действий (Global Action Plan for the prevention of noncommunicable diseases) на период 2013–2020 гг. как тяжелое социальное и экономическое бремя. Хронические респираторные заболевания — причина 63% смертей в мире. В Украине смертность от неинфекционных заболеваний — одна из самых высоких в Европе (86% всех причин смерти), они являются причиной 70% инвалидности. Среди хронических обструктивных заболеваний легких, частота которых в Украине в четыре раза выше, чем в Европе, в детском возрасте особое место занимает бронхиальная астма (БА), заболеваемость которой ежегодно увеличивается на 2%, однако на ранних стадиях болезнь диагностируют у менее 1% больных. Астма занимает 4-е место в структуре причин общей инвалидности детей в возрасте 10–14 лет [9]. Высокий уровень инвалидизации детей часто обусловлен неконтролируемым течением БА в связи с плохой диагностикой и отсутствием лечения заболевания или низкой эффективностью стандартных схем противовоспалительной терапии у 30% детей с БА. Одной из причин резистентности к противовоспалительной терапии может быть наличие у ребенка коморбидной патологии, которая отягощает течение БА, снижает эффективность лечения и ухудшает прогноз болезни.

Давно замечено, что БА, как правило, редко бывает изолированной и то на короткий период времени. С течением процесса она сочетается с различными фоновыми и сопутствующими заболеваниями, причем наиболее часто — с атопической патологией.

Известно, что существует тесная взаимосвязь между атопическими заболеваниями: так, у 20–60% взрослых больных с атопическим дерматитом отмечается БА, у 30–45% — аллергический ринит (АР) [1,4,36]. Аллергический ринит диагностируется приблизительно у 40% детей. С другой стороны, согласно данным эпидемиологических исследований, 15–40% пациентов с АР имеют БА и, в свою очередь, у 76–80% пациентов с БА отмечается АР.

С точки зрения концепции «единства дыхательных путей» логично было бы ожидать первоначального развития АР у детей первых лет жизни в сравнении с БА, поскольку именно слизистая оболочка полости носа раньше и чаще сталкивается с большой нагрузкой ингаляционными аллергенами. С учетом этого становится

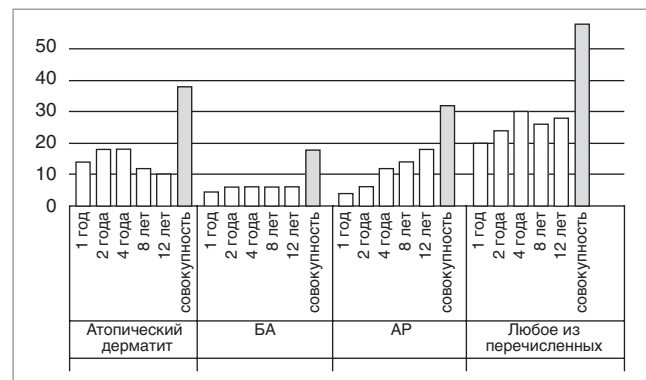


Рис. Исследование развития атопического дерматита, бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей, начиная от рождения и до 12-летнего возраста [21]

понятным, что АР должен быть предиктором формирования БА. Вместе с тем некоторые детские врачи [26,34] до сих пор считают, что он редко встречается у детей в возрасте до двух лет, а наибольшая его распространенность регистрируется у детей школьного возраста.

Однако в последние десятилетия проведено несколько крупных проспективных исследований, опровергающих такую точку зрения. Так, шведскими учеными N. Ballardini и соавт. (2012) [21] проведено эпидемиологическое исследование (BAMSE), в котором изучалось развитие наиболее распространенных аллергических заболеваний у детей — атопического дерматита, БА и АР — от рождения и до 12-летнего возраста. На первом году жизни изолированный АР встречался у 2% детей, изолированная БА — у 2%, их сочетание отмечено в 1% случаев для каждого заболевания среди всех рожденных детей, что свидетельствует об одновременности возникновения БА и АР. Уже в возрасте одного года в 38% случаев наблюдалась коморбидность БА с АР и/или атопическим дерматитом, которая возрастала до 67% случаев к 12 годам жизни детей (рис.).

По данным исследования голландских педиатров E. P. de Groot и соавт. (2012) [14], у 76% детей с БА в возрасте 5–18 лет выявлен сопутствующий АР, симптомы которого в 91,7% случаев проявлялись в течение последних 12 месяцев. Больные БА в сочетании с АР имели достоверно более интенсивный воспалительный процесс, чем пациенты без АР: уровень оксида азота у них был в два раза выше ($p=0,001$), а уровень общего сывороточного IgE — достоверно выше ($p=0,020$). У больных с коморбидной

патологией контроль астмы был в два раза хуже, чем у пациентов без ринита. Близкие результаты ранее получили В.Л.К. Chawes (2011) [17] и сербские ученые S. Dimi-trijević и соавт. (2011) [22].

Наличие АР утяжеляет течение не только БА, но и других заболеваний ЛОР-органов, повышает риск развития среднего отита с перфорацией, рецидивирующего и/или хронического синусита. Аллергический ринит приводит к нарушению сна и повседневной активности детей. Пациенты с АР имеют проблемы с засыпанием, у них отмечаются эпизоды ночных пробуждений, ощущение недосыпания и усталости после отдыха [19].

Бронхиальная астма и аллергический ринит часто сочетаются, и ринит является главным фактором риска развития астмы. Однако согласно отчетам, заболеваемость АР у детей с БА широко варьирует. Японские ученые S. Masuda и соавт. [27] изучили заболеваемость АР, возраст начала хронических симптомов поражения верхних и нижних дыхательных путей и соотношения этих двух симптомов у 130 детей с астмой в возрасте 2–10 лет на основании анкет-опросников, заполненных родителями. Диагноз АР выставлялся на основании объективных исследований — риноскопии, назоцитогаммы и специфических IgE сыворотки крови (CAP-RAST). Постоянные симптомы АР имели 83,8% детей с БА; 77,7% детей имели подтвержденный врачами диагноз АР. Средний возраст начала БА составил 2,8 года, а АР — 2,9 года. У 8,9% детей отмечены самые ранние симптомы ринита — в течение первого года жизни. У детей с коморбидными БА и АР ринит предшествовал астме в 33,7% случаев, у 31,7% больных БА предшествовала риниту, а у 26,7% больных БА и АР стартовали одновременно. У 7,9% детей АР был асимптоматичным. Обострение заболевания сопутствующих верхних и нижних дыхательных путей отмечалось у 34,6% из общего числа детей. Эти результаты свидетельствуют о том, что АР манифестирует в раннем возрасте у большинства детей с астмой. Персистирующие назальные симптомы в младенчестве могут указывать на развитие астмы и целесообразность раннего лечения АР [27].

По нашим данным, 52,3% детей до 3 лет с БА имели аденоидит и гипертрофию аденоидных вегетаций II–III степени, из них у 15,6% диагностирован АР [8]. Продолжение наблюдения за этими детьми показало, что 75,8% детей до 6 лет с БА имели гипертрофию аденоидных вегетаций и аденоидит, из них 65,4% — АР [7].

Одним из частых симптомов респираторной аллергии является кашель, но ему часто уделяют недостаточно внимания [2,4,11,20]. В качестве симптома БА кашель может указывать на неадекватный контроль астмы, в отсутствие wheezing-синдрома — на кашлевую форму БА. Как правило, у этой категории больных отмечается хороший ответ на применение бронхолитической и противовоспалительной терапии. Аллергический ринит также может сопровождаться кашлем вследствие постназального затекания слизи. У таких больных кашель уменьшается или исчезает после элиминации причинного аллергена, применения H1-антигистаминных средств или интраназальных глюкокортикостероидов (ГКС). При сочетании АР и БА кашель часто не расценивается как симптом коморбидного состояния, хотя он, несомненно, ухудшает течение астмы и влияет на уровень ее контроля.

Ключевые положения ведения детей с БА, согласно последним рекомендациям GINA-2014 [25], следующие:

- устранение воздействия причинных факторов (элиминационные мероприятия);
- письменный астма-план действий;
- контролирующая фармакотерапия;

- фармакотерапия обострения;
- аллерген-специфическая иммунотерапия;
- реабилитация;
- обучение пациента.

Невыявленный АР у больного БА может привести к увеличению объема контролирующей терапии астмы вплоть до применения системных ГКС. В связи с этим детей с АР необходимо обследовать на наличие БА, а больных астмой — на наличие АР [15].

Взаимосвязь этих двух нозологий объясняется единым морфологическим субстратом в верхних и нижних дыхательных путях, общими триггерами и патогенетическими механизмами, а именно развитием аллергической реакции немедленного типа. В последнее время предложена концепция единого хронического аллергического респираторного синдрома, при котором явления ринита и преходящей бронхообструкции расцениваются как манифестация одного и того же заболевания в верхних и нижних дыхательных путях [33]. Общим для обоих заболеваний механизмом является развитие аллергической реакции немедленного типа, протекающей в две фазы — ранней и поздней. В реакции ранней фазы участвуют тучные клетки (мастоциты) и базофилы, на которых фиксируются специфические IgE-антитела. При присоединении к этим антителам соответствующих аллергенов из мастоцитов высвобождаются медиаторы воспаления: гистамин, повышающий проницаемость сосудов и вызывающий спазм гладких мышц, эозинофильный хемотаксический фактор, нейтрофильный хемотаксический фактор, тромбоцит-активирующий фактор, вызывающий агрегацию тромбоцитов и высвобождение из них гистамина и серотонина. Активированные медиаторами эозинофилы выделяют ферменты диаминооксидазу и арилсульфатазу. Нейтрофилы же высвобождают тромбоцит-активирующий фактор и лейкотриены. В реакции поздней фазы участвуют макрофаги, эозинофилы и тромбоциты, на которых также фиксированы антитела-реагины. При соединении с соответствующим аллергеном из этих клеток выделяются медиаторы, вызывающие повреждение и развитие воспаления. Вследствие выброса медиаторов воспаления во время острой фазы происходит сокращение гладких мышц бронхов, повышается секреция слизи, усиливается кровоток в бронхах и увеличивается проницаемость сосудов, развивается отек слизистой оболочки, что ухудшает функцию легких [28].

Поздний ответ связан с выбросом цитокинов и хемокинов мастоцитами, что стимулирует пролиферацию, дифференцировку и хемотаксис эозинофилов и Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа (Th2). Th2-лимфоциты, выделяя цитокины, поддерживают хроническое воспаление. В патогенез АР, таким образом, вовлекается большое число медиаторов, из которых первоначально наиболее важен гистамин [3,6]. Однако блокада рецепторов гистамина не предотвращает выброса лейкотриенов активированными макрофагами, эозинофилами и тромбоцитами.

С учетом патогенеза БА и АР становится ясным, что двунаправленная блокада рецепторов гистамина и лейкотриенов предупреждает развитие воспалительной реакции при аллергических процессах.

Цистенил-лейкотриены (LTC₄, LTD₄ и LTE₄) поддерживают воспаление в дыхательных путях, обеспечивая двойное действие:

1. Прямая бронхоконстрикция: — значительный бронхоконстрикторный эффект — в 1000 раз мощнее, чем у гистамина, и в 100 раз — чем у простагландинов;

Таблица 1

Патофизиологические компоненты бронхообструкции и главные эффекты ингаляционных глюкокортикостероидов у детей

Компонент бронхообструкции	Эффект ингаляционных глюкокортикостероидов
Воспалительная инфильтрация	Угнетают как хроническое, так и острое воспаление
Отек слизистой оболочки	Уменьшают отек тканей
Гиперсекреция вязкой слизи	Уменьшают секрецию слизи
Бронхоспазм, гиперплазия гладкой мускулатуры бронхов	Не влияют
Важное свойство	Повышают число β_2 -адренорецепторов в дыхательных путях
Вывод: ИГКС оказывают воздействие на все звенья патогенеза БА, кроме гиперплазии гладкой мускулатуры бронхов и бронхоспазма, но снижают гиперреактивность бронхов.	

Таблица 2

Контролирующая терапия коморбидных аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей

Аллергический ринит	Бронхиальная астма
Интраназальные ГКС	Ингаляционные ГКС Комбинированные (ИГКС + β_2 -агонисты длительного действия)
Антилейкотриеновые препараты H1-антигистамины	Антилейкотриеновые препараты —
Аллергический ринит + бронхиальная астма	
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов	
Анти-IgE-препараты	
Аллерген-специфическая иммунотерапия	

— гиперреактивность бронхов в ответ на действие триггеров.

2. Провоспалительный эффект:

- увеличение проницаемости сосудов;
- отек слизистой оболочки;
- стимуляция хемотаксиса и адгезии нейтрофилов и эозинофилов, что обуславливает самоподдерживающийся процесс;
- пролиферация эпителиальных и гладкомышечных клеток, что свидетельствует о начале структурной перестройки бронхов.

В настоящий момент разработаны и успешно внедрены в клиническую практику медикаментозные средства — блокаторы рецепторов лейкотриенов и гистамина 1-го типа (H1). В международном руководстве по ведению больных АР — ARIA [13] — приведены рекомендации по его лечению в зависимости от выраженности симптоматики болезни. Основными рекомендованными группами препаратов являются интраназальные глюкокортикостероиды (ИГКС) — при всех вариантах АР, кроме сезонного АР легкой степени, а также пероральные неседативные H1-блокаторы (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, цетиризин), которые считаются препаратами выбора при легком течении АР (за исключением случаев персистирующего АР с тяжелым или среднетяжелым течением) [6]. Эти препараты быстро устраняют носовые и глазные симптомы (менее чем через час). Они умеренно эффективны при заложенности носа. Регулярный прием H1-блокаторов более эффективен и значим, чем применение по необходимости. При этом данные препараты (цетиризин, левоцетиризин и лоратадин) безопасны при длительном использовании у детей [35]. Согласно положениям GINA-2014 [25], оптимальная терапия АР может улучшить течение БА (снизить потребность в бронхолитиках, улучшить легочную функцию, уменьшить частоту обострений). H1-блокаторы второго поколения эффективны в уменьшении постнагрузочного бронхоспазма и кашля у детей с легким течением пыльцевой астмы и АР.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) являются альтернативной терапией первой линии в лечении легкой персистирующей БА. Получены доказательства эффективности монтелукаста в качестве началь-

ной контролирующей терапии при легкой астме у детей за счет бронхопротекции и уменьшения воспаления в дыхательных путях, о чем свидетельствует снижение уровня выдыхаемой закиси азота (NO) у дошкольников с аллергической БА. Применение монтелукаста обосновано у больных, которые не могут или не хотят принимать ингаляционные ГКС, а также в сочетании с ними, поскольку механизмы их действия отличаются и дополняют друг друга. Монтелукаст в сочетании с ингаляционными ГКС влияет на оба механизма воспаления при астме: с одной стороны, ингаляционные ГКС блокируют стероид-чувствительные медиаторы воспаления, но не подавляют образование цистеиниловых лейкотриенов в дыхательных путях у больных астмой, с другой стороны, блокаду цистеиниловых лейкотриенов осуществляет монтелукаст, что устраняет двойной путь развития воспаления (табл. 1).

Монтелукаст эффективен в лечении вирус-индуцированной бронхообструкции и уменьшении частоты ее обострений у детей в возрасте 2–5 лет [10].

Преимущества базисной терапии монтелукастом состоят также и в том, что его эффективность сопоставима с низкими дозами ингаляционных ГКС [31]; он устраняет симптомы АР — согласно инструкции, препарат показан при АР; обладает лучшим комплаенсом благодаря однократному приему и привлекательной для детей форме — жевательная таблетка; не является гормональным препаратом и не имеет применения ингаляционным путем, оказывает эффект при системном применении, поскольку вводится физиологическим (пероральным) путем.

Результаты недавних исследований [32], проведенных у 100 детей школьного возраста, страдающих сочетанным поражением БА и АР с сохраняющимися симптомами болезни, показали лучший контроль БА и уменьшение проявлений АР в случае добавления монтелукаста к терапии фиксированными комбинациями ингаляционными ГКС и β_2 -агонистами длительного действия (БАДД) [23]. Кроме того, добавление монтелукаста у детей с БА в комбинации с АР и АД приводит к стабилизации атопического синдрома посредством универсального влияния на редуцирование воспаления.

Действующие международные руководства GINA-2014 (Global strategy for asthma management and prevention),

Таблица 3

Сравнительная характеристика различных методов оценки сенсибилизации

Пациенты, которым проводилась МД (выбор и прогноз САИ)	Совпадение результатов КПТ и sIgE (%)	sIgE к молекулам аллергенов
30 детей с «+» КПТ Der pter.	16 (80)	rDer p1, rDer p 2
30 детей с «+» КПТ Der pter.	1 (5)	rDer p10
30 детей с «+» КПТ тимофеевка	12 (60)	rPhp1, rPhp5b
30 детей с «+» КПТ амброзия	13 (65)	rAmb1
30 детей с «+» КПТ береза	9 (45)	rBet v1
10 детей с «+» КПТ детей Альтернария альтерната	4 (44)	rAlt a 1

PRACTALL-2008 (Practising Allergology), ICON-2012 (International consensus on pediatric asthma) и рекомендации ARIA-2010 (Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma) подчеркивают, что с помощью модификаторов лейкотриеновых рецепторов можно эффективно контролировать течение болезни [13,25,29]. Схема выбора лекарственного средства для длительного лечения БА зависит от возраста и уровня контроля течения заболевания [5]. С учетом этих документов у детей, больных БА и АР одновременно, контролирующая терапия представлена следующим образом (табл. 2).

Положение приказа МЗ Украины № 868 от 8.10.2013 [12]: у детей младше 5 лет, которые не могут получать лечение ИГКС, антагонисты рецепторов лейкотриенов являются эффективным выбором первой линии.

Преимущества данного подхода к «step down»-терапии БА у детей состоят в следующем:

- добавление монтелукаста к ингаляционным ГКС и β_2 -агонистами длительного действия на этапе «step up» позволяет усилить противовоспалительный потенциал терапии и одновременно предупредить проявление бронхоконстрикторного эффекта;
- стабильный контроль БА с продолжением противовоспалительной терапии модификаторами лейкотриенов на этапе «step down»-терапии позволяет одновременно проводить монтелукастом терапию АР и других имеющихся аллергических заболеваний;
- стабильный контроль БА и АР на этапе «step down»-терапии дает возможность безопасно проводить АСИТ.

Сотрудниками кафедры педиатрии №1 было обследовано 260 детей в возрасте от 26 мес. до 5 лет. Обследование проводилось на базе педиатрических отделений НДСБ «ОХМАТДЕТ». В первую группу обследуемых вошло 180 человек с установленным диагнозом: «Бронхиальная астма, атопическая форма различной степени тяжести, контролируемая». Вторую группу составили 80 пациентов с БА и АР. Анализ клинической характеристики показал высокую частоту атопического анамнеза (74%) и wheezing-синдрома (57%) у обследуемых детей. Однако обращали на себя внимание относительно невысокие уровни общего IgE — средний показатель 75,6 МЕ/мл (возрастной норматив <100 МЕ/мл), что подтверждает результаты современных исследований, ставя-

щие под сомнения точность данного показателя в диагностике аллергической патологии у детей. Всем детям были проведены специальные аллергологические исследования, включающие следующие методики: кожный прик-тест (КПТ), определение уровня специфических IgE, молекулярная диагностика с определением специфических IgE к аллергическим молекулам. Результаты проведенного аллергологического скрининга свидетельствуют о преобладании мультивалентной сенсибилизации, несмотря на возрастные особенности обследованных детей. В то же время обращает на себя внимание достаточно высокий процент детей, сенсибилизированных к пыльце амброзии, — 36% в первой группе и 44% во второй, что, с учетом их возрастных особенностей, в целом характеризует неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию в городе и области и заставляет задуматься о будущих перспективах развития проблемы. В отношении сенсибилизации к эпидермальным аллергенам (кот) хотелось бы уточнить, что такой высокий процент сенсибилизированных детей в обеих группах (31% и 24% соответственно) не совсем четко отражает истинное положение вещей в связи с отсутствием у большинства детей анамнестических данных и возможности перекрестных реакций с сыровоточным альбумином коровьего молока (Bos d 6). Высокий удельный вес детей, имеющих значимую сенсибилизацию к пыльце березы, а следовательно, и к целому ряду деревьев семейства букоцветных (дающих перекрестные реакции), соответствует представленным данным о высокой степени поллинииции в Европе и в Украине. С целью дифференциальной диагностики ложно-положительных результатов КПТ, в связи с возможностью перекрестных реакций, и усовершенствования прогноза аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) следующим этапом стало проведение молекулярной алергодиагностики. Анализ результатов показал высокий прямой коэффициент корреляции ($2,1 > r < 8,4$) между «положительным» КПТ и 2–5 классом сенсибилизации по данным молекулярной диагностики (МД) у детей обследуемых групп (табл. 3).

Завершающим этапом исследования стал собственный, в связи с возрастом обследуемых детей (3–5 лет), опыт применения сублингвальной иммунотерапии с подтвержденной (КПТ и МД) сенсибилизацией к клещам домашней пыли, которые в качестве базисной терапии

Таблица 4

Оценка эффективности проводимой сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии, в баллах

Признак	I группа (БА), n=12			II группы (БА+АР), n=6		
	до начала терапии	через 4 мес.	через 12 мес.	до начала терапии	через 4 мес.	через 12 мес.
Затрудненное носовое дыхание	4,01±0,05	0,57±0,1	0,21±0,2	4,18±0,07	0,47±0,12	0,4±0,1
Ринорея	4,11±0,07	0,58±0,2	0,25±0,01	4,18±0,05	0,56±0,4	0,39±0,23
Чихание	2,67±0,23	0,31±0,2	0,26±0,2	2,74±0,30	0,21±0,2	0,2±0,05
Зуд в полости носа (верхнего неба)	1,92±0,2	0,8±0,3	0,51±0,25	1,5±0,24	0,67±0,05	0,45±0,24
Выделения из носа	2,9±0,25	0,3±0,2	0,22±0,1	2,56±0,27	0,32±0,05	0,31±0,2

(на начальных этапах АСИТ) получали монтелукаст. Относительно небольшое количество обследуемых детей связано, прежде всего, с возрастными особенностями и малыми сроками проведения исследования. С учетом проведенного анализа литературных данных (международных и отечественных), которые свидетельствуют о продолжающемся поиске специфических биомаркеров для оценки эффективности АСИТ и отсутствии данных доказательной медицины о биомаркерах, которые уже используются. Принимая во внимание экономическую ситуацию и международные рекомендации, оценка эффективности САИ проводилась с использованием 5-балльной визуальной аналоговой шкалы VAS (ур): до начала терапии; через 4 мес. и через 12 мес. терапии (табл. 4). До начала терапии у детей обеих групп отмечались клинические симптомы, характерные для данной нозологии, на фоне проводимой САИ отмечалось достоверное снижение выраженности симптомов. Через год от начала проводимой терапии позитивный эффект наблюдался у 91,2% детей. При моновалентной сенсibilизации положительный эффект отмечался у 98,2% пациентов, при поливалентной — в 72,7% случаев. У 48,3% детей снизилась частота острых респираторных заболеваний, уменьшилось число пропусков по болезни в дошкольных учреждениях, улучшилось качество жизни.

В заключение хотелось бы отметить, что АР является важным фактором риска развития БА, и без адекватного лечения АР невозможно достичь контроля БА. Монтелукаст представляет собой системную безопасную терапию сочетанной респираторной аллергии у детей. Монтелукаст — эффективный выбор первой линии препаратов для пробной базисной терапии у детей до 5 лет. Монтелукаст — достойная альтернатива ИГКС на этапе «step-down»-терапии БА и продолжения лечения АР.

Исследования показывают низкий уровень комплаенса у детей с БА — 50–77%, что является сложной проблемой для врача. Субоптимальная приверженность к лечению ассоциируется с недостаточным уровнем контроля БА и увеличением риска госпитализаций, частоты обострений заболевания, значительными экономическими потерями. Группу риска низкого комплаенса представляют подростки и дети из неблагополучных семей, больные БА с социальной дезадаптацией. У подростков это связано с отказом от ингаляционной терапии, психологической неуравновешенностью и приемом психоактивных веществ [16,30].

В сохранении высокой приверженности к терапии большое значение отводится частоте дозирования препарата. Так, однократный прием лекарства в течение суток обеспечивает комплаенс практически 100% больных, двукратный прием демонстрирует приверженность к лечению у 71% пациентов, тогда как четырехкратный — только у 18% больных. С учетом этих особенностей приверженности детей следует отдавать предпочтение препа-

ратам, имеющим идеальный — однократный — режим применения [24].

Кашлевой вариант астмы — это один из фенотипов астмы, представленный исключительно кашлем, характеризующийся гиперреактивностью дыхательных путей, эозинофильным воспалением и кашлем на действие бронходилататоров. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (LTRAs) являются антиастматическими препаратами с противовоспалительным и бронхорасширяющим действием. Хотя LTRAs обеспечивают противокашлевые эффекты при кашлевом варианте астмы, его механизмы не известны. В представленном исследовании для объяснения противокашлевого эффекта оценивались до и после лечения следующие параметры: кашлевая визуальная аналоговая шкала (VAS), функция легких, ответ на метахолиновый тест, чувствительность кашлевых рецепторов, количество эозинофилов в мокроте и уровень медиаторов воспаления, включая цистеиниловый лейкотриен В₄, простагландины D₂, E₂, F_{2α}, тромбоксан В₂. По данным обследования 23 некурящих взрослых с кашлевым вариантом астмы монтелукаст значительно уменьшал показатели визуальной аналоговой шкалой кашля VAS (p=0,0008), число эозинофилов в мокроте (p=0,013) и чувствительность кашля (C2: p=0,007; C5: p=0,039), тогда как функция легких, чувствительность дыхательных путей и уровни медиаторов мокроты остались не измененными. Многомерный анализ показал, что лучший ответ на действие монтелукаста ассоциируется исключительно с молодым возрастом (p=0,032). Противокашлевой эффект монтелукаста при кашлевом варианте астмы может быть обусловлен не столь его бронхорасширяющими свойствами, сколь снижением активности эозинофильного воспаления [18].

Антилейкотриеновые препараты (монтелукаст натрия) перспективны и действенны у детей с сочетанием АР и легкой/среднетяжелой БА различного происхождения, особенно у больных дошкольного возраста. Антилейкотриены эффективны при аспириин-индуцированных АР и астме, их использование в этих случаях способствует улучшению обоняния, назальной проходимости и более легкому течению астмы. Эффективность монтелукаста в терапии АР повышается в случае сочетания его с H₁-антигистаминами. При необходимости проведения больным аллергоспецифической иммунотерапии (АСИТ) или аллерготестирования отмены монтелукаста не требуется, что выгодно отличает его от пероральных H₁-антигистаминов. В Украине монтелукаст разрешен к применению у детей с 2 лет, в США — с 1 года, а в странах Европы — с 6 месяцев. Препарат назначается 1 раз в сутки, у детей до 6 лет — 4 мг, до 15 лет — 5 мг, старше 15 лет — 10 мг. Монтелукаст обладает высоким профилем безопасности, равной плацебо, что позволяет использовать препарат длительными курсами (в течение года и дольше).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алергічний риніт та бронхіальна астма пилоквої етіології у дітей: ретроспективне дослідження клінічного перебігу / С. М. Недельська, Д. О. Ярцева, В. І. Мазур [та ін.] // Современная педиатрия. — 2013. — № 1 (49). — С. 24–30.
2. Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні / Ю. Г. Антипкін, Т. Р. Уманець, В. Ф. Лапшин [та ін.] // Астма та алергія. — 2014. — № 4. — С. 60–65.
3. Геппе Н. А. Роль кромонов в лікуванні бронхіальної астми і алергічного риніта у дітей / Н. А. Геппе, И. В. Озерская // Атмосфера. Пульмонологія і алергологія. — 2009. — № 1. — С. 11–14.
4. Гуртова М. Н. Алергічний риніт і бронхіальна астма: частота зустрічаємості, причини виникнення, клініка і лікування / М. Н. Гуртова, Н. Н. Гребнева, Н. Я. Прокопьев // Молодой ученый. — 2014. — № 2. — С. 318–326.
5. Крючко Т. О. Місце антилейкотрієнових препаратів у лікуванні бронхіальної астми у дітей / Т. О. Крючко, О. Я. Ткаченко, Ю. О. Вовк // Дитячий лікар. — 2013. — № 5 (26). — С. 35–38.
6. Овчаренко С. И. Алергічний риніт і бронхіальна астма: оцінка ефективності Лордестина [Електронний ресурс] / С. И. Овчаренко, В. А. Опаленова // Фарматека. — 2012. — № 15. — Режим доступу: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/8594>.
7. Охотникова Е. Н. Бронхіальна астма, асоційована з інфекцією, у дітей: тактика антибактеріальної терапії / Е. Н. Охотникова, Г. А. Гайдучик // Современная педиатрия. — 2009. — № 2 (24). — С. 23–28.

8. Охотнікова О. М. Респіраторна інфекційна захворюваність, інфекційна сенсibiliзація і бронхіальна астма у дітей раннього віку / О. М. Охотнікова // Збірка наук. пр. співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. — 2006. — Вип. 15, кн. 1. — С. 787—795.
9. Про затвердження Національного плану заходів з імплементації та реалізації засад європейської політики «Здоров'я-2020: основи Європейської політики в підтримку дій держави і суспільства в інтересах здоров'я і благополуччя» щодо неінфекційних захворювань на період до 2020 року : проект розпорядження Кабінету Міністрів України [Електронний ресурс]. — Режим доступу : https://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro_20150311_0.html
10. Романюк Л. И. Аллергический ринит как коморбидное состояние бронхиальной астмы / Л. И. Романюк // Астма та алергія. — 2013. — № 2. — С. 62—65.
11. Уманец Т. Р. Бронхиальная астма и аллергический ринит: пути оптимизации комплаенса и эффективности лечения / Т. Р. Уманец // Астма та алергія. — 2015. — № 1. — С. 61—64.
12. Уніфікований протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) допомоги. Бронхіальна астма у дітей : наказ МОЗ України № 868 від 8.10.2013 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
13. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision / J. L. Brozek, J. Bousquet, C. E. Baena-Cagnani [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 126. — P. 466—476.
14. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma / E. P. de Groot, A. Nijkamp, E. J. Duiverman, P. L. P. Brand // Thorax. — 2012. — Vol. 67. — P. 582—587. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201168
15. Boulet L.-Ph. Asthma-related comorbidities / L.-Ph. Boulet, M. Boulay // Expert Rev. Respir. Med. — 2011. — Vol. 5 (3). — P. 377—393.
16. Burgess S. Adherence with preventive medication in childhood asthma / S. Burgess, P. Sly, S. Devadason // Pulmonary Medicine. — 2011. — Article ID 973849. — 6 p.
17. Chawes B. L. K. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis / B. L. K. Chawes // Dan. Med. Bull. — 2011. — Vol. 58 (5). — P. 4278.
18. Clinical, Physiological and Antiinflammatory Effect of Montelukast in Patients with Cough Variant Asthma / M. Takemura, A. Niimi, H. Matsuoto [et al.] // Respiration. — 2012. — Vol. 83. — P. 308—315.
19. Current and Future Directions in Pediatric Allergic Rhinitis / D. Gentile, A. Bartholow, E. Valovirta [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. In Practice. — 2011. — Vol. 1 (3). — P. 214—226.
20. Dawood O. T. Medication compliance among children [Electronic resource] / O. T. Dawood, M. Izham Mlbrahim, S. Palaian // World J. Pediatr. — 2010. — Vol. 6 (3). — URL : <http://www.wjpc.com>.
21. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 — data from the BAMSE birth cohort / N. Ballardini, I. Kull, T. Lind [et al.] // Allergy. — 2012. — Vol. 67. — P. 537—544.
22. Dimitrijevic S. Childhood Asthma and its Comorbidities / S. Dimitrijevic, S. Zivanovic, L. Saranac // Acta facultatis medicae naissensis. — 2011. — Vol. 28, № 2. — P. 93—88.
23. Effect of montelukast in school children with asthma and allergic rhinitis / S. Pijaskic [et al.] // Allergy. — 2007. — Vol. 62, Suppl. 83. — P. 167—551.
24. Gillissen A. Patients adherence in asthma / A. Gillissen // J. of Physiology and Pharmacology. — 2007. — Vol. 58, Suppl. 5. — P. 205—222.
25. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2014 [Electronic resource]. — URL : <http://www.ginasthma.org>.
26. Hansen T. E. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: three surveys during the period 1985—2008 / T. E. Hansen, B. Evjenth, J. Holt // Foundation Acta Paediatrica. — 2013. — Vol. 102. — P. 47—52.
27. High prevalence and young onset of allergic rhinitis in children with bronchial asthma / S. Masuda, T. Fujisawa, H. Katsumata, J. Atsuta [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. — 2008. — Vol. 19. — P. 517—522.
28. Holgate S. T. Mechanisms of asthma and implications for its prevention and treatment: a personal journey / S. T. Holgate // Allergy Asthma Immunol. Res. — 2013. — Posted online 2013.
29. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N. G. Papadopoulos, H. Arakawa, K. H. Carlsen [et al.] // Allergy. — 2012. — Vol. 67, № 8. — P. 976—997.
30. Katie M. Non-compliance amongst adolescents with asthma: listening to what they tell us about self-management / K. M. Buston, S. F. Wood // Family Practice. — 2000. — Vol. 17, № 2.
31. Massingham K. Asthma therapy in pediatric patients: a systematic review of treatment with Montelukast versus inhaled corticosteroids [Electronic resource]. — URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2012.11.005>
32. Matkovskaya E. Clinical effectiveness of montelukast in children with bronchial asthma in combination with allergic rhinitis and atopic dermatitis / E. Matkovskaya, S. Bardenikova, O. Zaytseva // Allergy. — 2012. — Vol. 67, Suppl. 95. — P. 1264.
33. Obimbo E. M. Allergic rhinitis and asthma — evidence for an association / E. M. Obimbo, M. E. Levin // Curr. Allergy, Clin. Immunol. — 2013. — Vol. 26, № 1.
34. Turner P. J. Allergic rhinitis in children [Text] / P. J. Turner, A. S. Kemp // J. Paediatrics and Child Health. — 2012. — Vol. 48. — P. 302—310.
35. Valovirta E. Managing co-morbid asthma with allergic rhinitis: targeting the one-airway with leukotriene receptor antagonist / E. Valovirta // WAO Journal. — 2012. — Vol. 5. — P. 210—211.
36. World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy: Update 2013 / R. Pawankar, G. W. Canonica, S. T. Holgate [et al.]. — 239 p.

Бронхіальна астма та алергічний риніт у дітей до 6 років: особливості терапії коморбідної патології

О.М. Охотнікова, О.В. Шарикадзе

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

У статті наведено сучасний погляд на проблему бронхіальної астми та алергічного риніту як коморбідної патології дітей. Розглянуто концепцію єдиного хронічного алергічного респіраторного синдрому. Згідно з міжнародними і національними рекомендаціями з ведення хворих на бронхіальну астму та алергічний риніт визначено місце антилейкотрієнів у лікуванні поєднаної респіраторної патології. Наведено рекомендації щодо комплаєнсу в лікуванні дітей з бронхіальною астмою та шляхи його оптимізації. Науково обґрунтовано застосування монтелукасту в лікуванні алергічного риніту та бронхіальної астми у дітей.

Ключові слова: бронхіальна астма, алергічний риніт, комплаєнс, лікування, діти до 6 років.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):111-116; doi10.15574/SP.2015.71.111

Bronchial asthma and allergic rhinitis in children to 6 years: opportunities of comorbid pathology

E.N. Okhotnikova, E.V. Sharikadze

Shupics National Medical Academy of Post-Graduated Education, Kyiv, Ukraine

The article presents a modern approach to the problem of asthma and allergic rhinitis as comorbid disease in children. Considered the concept of a single chronic allergic respiratory syndrome. According to international and national guidelines for the management of patients with asthma and allergic rhinitis the place not sedatives antihistamines and antileukotrienes in the treatment of this disease. The data on compliance in the treatment of children with asthma and ways to optimize. Scientific substantiates the use of montelukast in the treatment of allergic rhinitis and asthma in children.

Key words: bronchial asthma, allergic rhinitis, compliance, treatment, children to 6 years.

Сведения об авторах:

Охотникова Елена Николаевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика.

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

Шарикадзе О.В. — каф. педиатрии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика.

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

Статья поступила в редакцию 09.12.2015 г.

УДК 616.611-002-036.12-02:616.523]-053.2

І.В. Круглікова, С.П. Фоміна, І.В. Багдасарова
**Герпесвірусна інфекція у дітей,
хворих на хронічний гломерулонефрит**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):117-119; doi10.15574/SP.2015.71.117

Мета: вивчення ролі герпесвірусних інфекцій у виникненні та перебігу гломерулонефриту (ГН) у дітей.
Пацієнти і методи. Інфікованість вірусами групи *Herpesviridae* та перебіг ГН вивчалися у 110 пацієнтів віком від 2 до 17 років (гематурична форма: $n=64$; нефротичний синдром: $n=46$) без клінічних ознак інфікування.
Результати. У 77,2% спостережень ГН поєднувався з герпесвірусною інфекцією. Найчастіше діагностовано інфікування вірусом Епштейн–Барра (60,9%), відносно часто — у моноваріанті (41,5%). Вірус простого герпесу (1/2 тип) та цитомегаловірус переважно супроводжували поєднане інфікування (93,6% та 82,9% відповідно). Клінічні варіанти ГН відрізнялися структурою інфекції: у пацієнтів з гематуричною формою переважало інфікування одним типом вірусу (40,6%); при нефротичному синдромі — поєднане ураження (56,6%), частіше виявлена цитомегаловірусна інфекція (47,8%), переважно при стероїдорезистентності (54,5% проти 41,7% при стероїдоочутливих). Супутня інфекція впливала на результат ГН, моделюючи несприятливий перебіг і сприяючи збереженню активності захворювання при гематуричній формі та стероїдорезистентному нефротичному синдромі (64,5% і 83,3% відповідно), раннім рецидивам стероїдоочутливого нефротичного синдрому (60,0%).
Висновки. Отримані дані свідчать про необхідність превентивного обстеження пацієнтів з ГН для визначення їх інфекційного статусу та перегляду терапевтичного супроводу.
Ключові слова: діти, гломерулонефрит, герпесвірусна інфекція.

Вступ

Останні роки визначили чітку тенденцію до зростання частки важких варіантів гломерулонефриту (ГН) з нетиповим для дітей рецидивним або торпідним перебігом, поліорганністю ураження, раннім зниженням ниркових функцій [10]. Одним з факторів, які обтяжують прогноз захворювання, є наявність супутнього інфікування хворого вірусами групи герпесу (*Herpesviridae*). Поширеність герпесвірусної інфекції (ГВІ) приблизно становить від 65% до 90%, а на пострадянському просторі нові випадки інфікування сягають 20 млн осіб на рік [2]. Герпесвірусній інфекції притаманна довільна персистенція в організмі після первинного контакту, можливість реактивації, доведений механізм «вислизання» від імунної відповіді, нетипове антитілоутворення, розвиток вірус-асоційованої імуносупресії, нашарування клінічної симптоматики (хибний патоморфоз) [6,8,9]. Зазначені фактори ускладнюють перебіг ГН, але віруси родини *Herpesviridae*, відомі політропністю до тканин організму людини, можуть приймати і безпосередню участь в імунотоксичній патології нирок [1,3,4,9]. Найбільш вразливими в цьому відношенні є діти, оскільки саме у них імунний захист є недостатнім у зв'язку з незрілістю його в перші роки життя та пригніченням через несприятливі екологічні умови [5,8]. Складність діагностики та значна мінливість ГВІ не дає змоги визначити її реальну поширеність і остаточну роль у розвитку і наслідках ГН.

Метою дослідження стало вивчення інфікованості *Herpesviridae* дітей, хворих на ГН, та перебіг патології нирок залежно від наявності супутнього інфікування.

Матеріал і методи дослідження

Було обстежено 110 дітей віком від 2 до 17-ти років, які спостерігалися у відділі дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (клінічна база — дитяча клінічна лікарня №7 м. Києва). У дослідження були включені хворі з ГН, гематурична форма (ГФ, $n=64/58,2\%$) та нефротичний синдром (НС, $n=46/41,8\%$). Клінічну

верифікацію діагнозу проведено за прийнятою в Україні класифікацією первинного ГН у дітей (м. Вінниця, 1976). Обов'язковою умовою включення в дослідження була тривалість захворювання не менше 12-ти місяців і термін спостереження в клініці не менше 12-ти місяців.

Пацієнти отримували терапію ГН за протоколом, затвердженого МОЗ України [7]. Відповідь на терапію класифікували як: ремісія (повна ремісія: нормалізація біохімічних показників та аналізів сечі); часткова ремісія (покращання біохімічних показників, зменшення протеїнурії <2 г/доба при НС, значне зменшення або ліквідація гематурії при ГФ); торпідний перебіг (відсутність ефекту впродовж трьох і більше місяців: збереження активності НС або ступеня гематурії при ГФ).

Хворі з НС додатково були розподілені на стероїдоочутливих та стероїдорезистентних (СЧ та СР, відповідно) залежно від чутливості до глюкокортикостероїдів на 6-му тижні терапії. Окремо при СЧ НС виділено підгрупу з рецидивним перебігом (за умови рецидиву захворювання на фоні імунотропного лікування та протягом 6-ти місяців після його завершення — ранній рецидив).

Комплекс обстеження, окрім загальноприйнятих методик (клінічних, інструментальних та лабораторних), включав визначення інфікованості пацієнтів вірусом простого герпесу 1/2 типів (ВПГ), цитомегаловірусом (ЦМВ) і вірусом Епштейн–Барра (ВЕБ). Дослідження виконані в лабораторії мікробіології ДУ «ІН НАМН» (свідоцтво про атестацію № ПТ-375/13 від 23.10.2013).

Активну (реактивовану) ГВІ встановлено за допомогою імуноферментного аналізу (тест-система 4-го покоління: DRG, Німеччина, «Вектор Бест», Росія; імуноферментний аналізатор Stat Fax 2100, США). Діагностично значущими щодо інфікування вважали рівень специфічних антитіл класу G у сироватці, у чотири і більше разів вищий за контрольні значення («норму» — згідно з інструкцією виробника), наявність специфічних IgM у сироватці.

У пацієнтів з діагностично значущими результатами ІФА наявність ГВІ підтверджено додатково в полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР) сечового осаду (тест-система

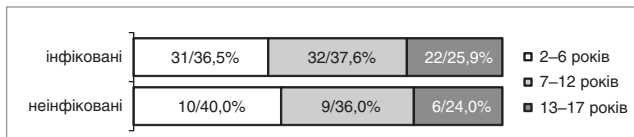


Рис. 1. Вік маніфестації ГН у дітей з урахуванням наявності ГВІ (дані представлено як п/%; $p > 0,05$)

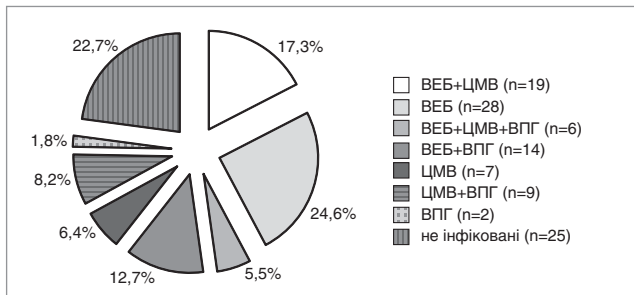


Рис. 2. Структура інфікованості вірусами групи герпесу дітей, хворих на ГН

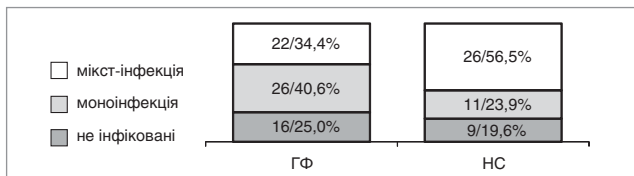


Рис. 3. Інфікованість ГВІ у обстежених залежно від клінічного синдрому ГН (дані представлено як п/%; $p = 0,011$ для мікст-варіанту інфікування)

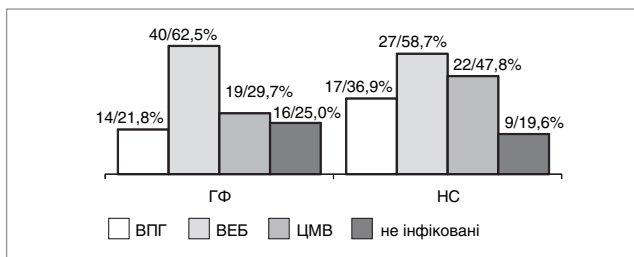


Рис. 4. Спектр ГВІ у обстежених залежно від клінічного синдрому ГН (дані представлено як п/%; $p > 0,05$)

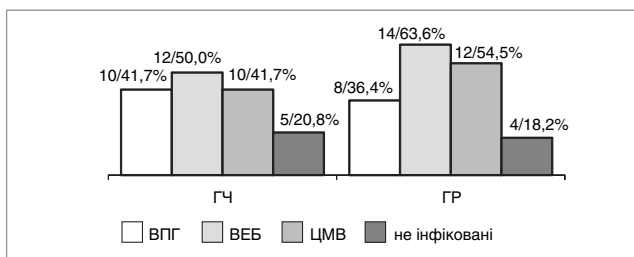


Рис. 5. Спектр ГВІ у дітей, хворих на ГН з НС, з урахуванням чутливості до глюкокортикостероїдної терапії (дані представлено як п/%; $p > 0,05$)

«АмпліСенс» Росія; ампліфікатор «Терцик», детекція — електрофоретичний аналіз в агарозному гелі).

Залежно від результатів обстеження виділено групу неінфікованих пацієнтів (діти, у яких жодний з маркерів інфекції не був позитивним або антитіла класу G менше 4-х «норм») і групу інфікованих, в останній окремо розглянуто варіанти з моно- і мікст-інфікуванням (поєднання двох і більше типів вірусу).

Отриманий матеріал опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики (пакети SigmaPlot 2000

for Windows Version 6.00, 1986–2000 SPSS Inc.) та непараметричних статистичних підходів. Якісні перемінні представлено за числом варіант (n) та її частки (%). Рівень значущості вважали достовірним при $p < 0,05$ (довірча вірогідність на рівні 95%) з уточненням реальної величини p до третього знаку.

Результати дослідження та їх обговорення

Діагностично значущі титри ГВІ були виявлені у 85 (77,3%) обстежених, 25 (22,7%) хворих віднесено до групи неінфікованих.

Аналіз інфікованості залежно від віку хворих на момент початку ГН не виявив значних відмінностей у розподілі серед інфікованих та неінфікованих (рис. 1). Маніфестація ГН переважно документована у віці дитини до 13 років.

Найчастіше виявлялося інфікування ВЕБ (67/60,9%), при цьому кожна четверта дитина мала моноінфекцію (28/24,6% для всієї когорти, 41,5% для інфікованих ВЕБ) (рис. 2). Друге місце займала ГВІ, викликана ЦМВ (41/37,2%), однак інфікування цим вірусом здебільшого належало до мікст-варіанту (34 із 41, або 82,9%). Найменша частка серед обстежених припадала на ураження ВПГ (31/28,2%), якому теж було притаманне поєднане інфікування двома чи більше типами вірусів (29 із 31, або 93,6%).

У 48/43,6% випадках визначено наявність специфічних антитіл до двох і більше типів *Herpesviridae*, при цьому мікст-інфекція частіше підтверджена при НС (рис. 3).

У понад половині спостережень (як при ГФ, так і при НС) діагностовано інфікування ВЕБ, і майже половина випадків НС супроводжувалась ЦМВ (рис. 4).

У дітей з ГФ частота виявлення ЦМВ і ВПГ була вдвічі меншою, ніж ВЕБ, тоді як при НС частка всіх досліджуваних вірусів виявилася високою. Слід нагадати, що підгрупа НС має більш скомпрометовану імунну систему, як через особливості імуногенезу захворювання, так і через препарати, які хворі отримують за протоколом лікування.

У більшості хворих з виявленою ГВІ при ГФ відмічено торпідний перебіг ГН (31/64,6%), тоді як серед неінфікованих пацієнтів у кожному другому випадку документовано досягнення ремісії (8/50,0%, $p > 0,05$).

Пацієнти з НС у випадку СР частіше мали ознаки інфікування ВЕБ та ЦМВ порівняно із підгрупою СЧ (рис. 5).

Перебіг ГН з НС відрізнявся за наявності інфікування. Так, стійку ремісію підтверджено впродовж терміну дослідження у більшості хворих із СЧ за умови відсутності ГВІ (3/60,0%) і тільки у третини інфікованих (7/36,8%, $p > 0,05$). Так само ремісії досягнуто у половині неінфікованих СР пацієнтів (2/50,0%) проти незначної частки у інфікованих (3/16,7%, $p > 0,05$).

Висновки

Таким чином, хворим на ГН дітям з тривалістю ниркової патології понад 12 місяців притаманна висока частота супутнього інфікування ВПГ, ЦМВ та ВЕБ (77,2%). Найчастіше при ГН виявляють ВЕБ (60,9%), відносно часто — у моноваріанті (41,5%). Для ВПГ та ЦМВ-інфікованих характерне мікст-інфікування (93,6% та 82,9%, відповідно). Клінічні варіанти ГН відрізняються структурою ГВІ: при ГФ частіше зустрічається інфікованість одним типом вірусу (40,6% проти 23,9% при НС) або відсутність інфікування (25,0% проти 19,6%); у хворих з НС частіше документують ЦМВ-інфекцію (47,8% проти 29,7% при ГФ), причому рівень інфікованості вище за умови СР (54,5% проти 41,7% при СЧ). Супутня ГВІ впливала на клінічну ситуацію, змінюючи чутливість до традицій-

ної терапії неінфекційних захворювань, моделюючи їх несприятливий перебіг. Гломерулонефриту із супутньою ГВІ притаманні торпідний перебіг при ГФ (64,6% проти 50,0% у неінфікованих) та СР НС (83,3% проти 50,0%, відповідно), ранній рецидив НС при СЧ (60,0% проти 36,8%, відповідно).

Отримані дані свідчать про необхідність обов'язкового превентивного обстеження на ГВІ дітей, хворих на ГН, та робить нагальним перегляд терапевтичного супроводу пацієнтів із зазначеною патологією для розширення можливості клініциста щодо покращення наслідків захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Герпесвірусные инфекции у больных хроническим гломерулонефритом / И. Ф. Баринский, Т. А. Посева, Н. В. Шабалина, А. А. Никитина // Вопросы вирусол. — 2005. — № 1. — С. 35—36.
2. Казмірчук В. Є. Герпесвірусні інфекції у імунокомпетентних осіб / В. Є. Казмірчук, Д. В. Мальцев // Клиническая иммунол., алергол., инфектол. — 2010. — № 9—10. — С. 7—16.
3. Лутошкин И. С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / И. С. Лутошкин. — Москва, 2005. — 23 с.
4. Лындин А. А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек / А. А. Лындин // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. — 2010. — Т. 55, № 6. — С. 69—77.
5. Лындин А. А. Клинико-иммунологическая характеристика нефротической формы гломерулонефрита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией у детей и повышение эффективности его лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / А. А. Лындин. — Москва, 2012. — 24 с.
6. Матейко Г. Б. Герпесвірусні інфекції: раціональні підходи до лікування та діагностики / Г. Б. Матейко // Клінічна імунол., алергол., інфектол. — 2013. — № 8. — С. 23—29.
7. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: наказ МОЗ України від 20.07.2005 №365 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050720_365.html. — Назва з екрану.
8. Alpers Ch. E. Emerging paradigms in the renal pathology of viral diseases / Ch. E. Alpers, J. Kowalewska // Clin. Nephrol. — 2007. — Vol. 2. — P. 6—12.
9. Bruggeman L. A. Viral subversion mechanisms in chronic kidney diseases pathogenesis / L. A. Bruggeman // Clin. Nephrol. — 2010. — Vol. 2. — P. 13—19.
10. Glasscock R. J. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? / R. J. Glasscock, C. Winearls // Nephrol. Dial. Transplant. — 2008. — Vol. 23. — P. 1117—1121.

Герпесвирусная инфекция у детей с хроническим гломерулонефритом

И.В. Кругликова, С.П. Фомина, И.В. Багдасарова

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Цель: изучение роли герпесвирусных инфекций в возникновении и течении гломерулонефрита (ГН) у детей.

Пациенты и методы. Инфицированность вирусами группы *Herpesviridae* и течение ГН изучено у 110 пациентов в возрасте от 2 до 17-ти лет (гематурическая форма: n=64; нефротический синдром: n=46) без клинических признаков инфицирования.

Результаты. В 77,2% наблюдений для ГН была характерна сопутствующая герпесвирусная инфекция. Наиболее часто диагностировано инфицирование вирусом Эпштейн—Барра (60,9%), относительно часто — в моноварианте (41,5%). Вирус простого герпеса (1/2 типы) и цитомегаловирус в большинстве наблюдений сопровождали сочетанное инфицирование (93,6% и 82,9% соответственно). Клинические варианты ГН отличались структурой инфекции: у пациентов с гематурической формой преобладало инфицирование одним типом вируса (40,6%); при нефротическом синдроме — сочетанное поражение (56,6%), чаще выявлена цитомегаловирусная инфекция (47,8%), преимущественно при стероидорезистентности (54,5% против 41,7% при стероидочувствительности). Сопутствующая инфекция влияла на исход ГН, моделируя неблагоприятное течение и способствуя сохранению активности заболевания при гематурической форме и стероидорезистентном нефротическом синдроме (64,5% и 83,3% соответственно), ранним рецидивам стероидочувствительного нефротического синдрома (60,0%).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о необходимости превентивного обследования пациентов с ГН для определения их инфекционного статуса и пересмотра терапевтического сопровождения.

Ключевые слова: дети, гломерулонефрит, герпесвирусная инфекция.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):117-119; doi10.15574/SP.2015.71.117

Herpesvirus infection in children with chronic glomerulonephritis

I. Kruglikova, S. Fomina, I. Bagdasarova

SI «Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Introduction. In article studied clinical aspects of virus associated glomerulonephritis in children.

Materials and methods. Herpesviridae virus infection and course of glomerulonephritis was studied in 110 patients aged 2 to 17 years (hematuria: n=64; nephrotic syndrome: n=46) without clinical signs of infection.

Results and discussion. Concomitant infection was detected in 77.2% of cases. Epstein—Barr virus diagnosed most frequently (60.9%), relatively often as monovariante (41.5%). Herpes simplex virus (type 1/2) and Cytomegalovirus were diagnosed as combined infection in most cases (93.6% and 82.9%, respectively). Clinical types of glomerulonephritis had the different infections' structure: one type of virus infection prevailed in patients with hematuria (40.6%); nephrotic syndrome was accompanied by combined infection (56.6%), most often detected Cytomegalovirus (47.8%) mainly in steroid-resistant patients (54.5% vs. 41.7% in steroid-sensitive). Accompanying infection affected the glomerulonephritis' outcome due to simulation of kidney disease unfavorable course and facilitating active disease in the case of hematuria and steroid-resistant nephrotic syndrome (64.5% and 83.3%, respectively) or early relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome (60.0%).

Conclusions. The data indicate the necessity of preventive examination in patients with glomerulonephritis to identify their infection status and to revise the therapeutic support.

Key words: children, glomerulonephritis, Herpes virus infection.

Сведения об авторах:

Кругликова Ирина Вадимовна — аспирант ГУ «ИН НАМН», Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 17в; тел. (044) 285-36-44.

Фомина Светлана Петровна — д. мед. н., ст.н.с., вед. н. с. отдела детской нефрологии ГУ «ИН НАМН»,

Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 17в; тел. (044) 285-36-44.

Багдасарова Ингретта Вартановна — д. мед. н., проф., зав. отделом детской нефрологии ГУ «ИН НАМН»,

Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 17в; тел. (044) 285-36-44.

Статья поступила в редакцию 09.12.2015 г.

А.В. Бондаренко**Соціальні аспекти первинних імунodefіцитів**

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):120-123; doi10.15574/SP.2015.71.120

Первинні імунodefіцити (ПІД) — дуже важкі захворювання, що є результатом вроджених дефектів імунної системи. Значна кількість пацієнтів є дітьми-інвалідами. Покращення діагностики та лікування призвело до збільшення кількості пацієнтів, що виживають, досягають дорослого віку. Це висуває задачу мінімізації обмежень, зумовлених хворобою. Методом анкетування з елементами інтерв'ю та методом фокус-груп серед пацієнтів із ПІД і їхніх батьків проведено дослідження якості життя, рівня соціальної активності, психологічного комфорту. Встановлено, що наявність ПІД негативним чином впливає на якість життя пацієнтів і обмежує їх фізичні можливості та умови існування в суспільстві. На якість життя найбільшою мірою впливають отримуване лікування, його регулярність і безперервність. Медико-соціологічне дослідження виявило низку невирішених проблем сімей пацієнтів із ПІД: нерівномірна доступність лікувально-діагностичної допомоги, стигматизація захворювання, тривалий шлях до діагнозу, значні соціально-економічні проблеми при оплаті лікарських препаратів, психологічні проблеми сприйняття діагнозу, брак інформації, проблеми при відвідуванні організованих дитячих колективів та освітніх закладів.

Ключові слова: первинний імунodefіцит, якість життя, прихильність до лікування, соціальна активність, медико-соціологічне дослідження, діти, інвалідність.

Вступ

Первинні імунodefіцити (ПІД) являють собою групу захворювань, що є результатом вроджених дефектів імунної системи. Це звичайно дуже важкі захворювання, значна кількість пацієнтів із ПІД мають стійкі порушення здоров'я, є дітьми-інвалідами. Покращення діагностики та лікування ПІД призвело до збільшення кількості пацієнтів, що виживають, досягають дорослого віку. Це висуває задачу покращення якості їх життя (ЯЖ), мінімізації обмежень, зумовлених хворобою, максимального пристосування до суспільного життя, створення умов для самозабезпечення та самореалізації. Водночас дослідження щодо ЯЖ дітей із ПІД дуже обмежена, а в Україні взагалі відсутні. Для підвищення ефективності лікування і соціальної адаптації пацієнтів із ПІД необхідне вивчення їх фізичного, соціального і психоемоційного функціонування.

Мета: вивчити медико-соціальні проблеми дітей з ПІД, якість їхнього життя та життя їхніх сімей.

Матеріал і методи дослідження

Методом анкетування з елементами інтерв'ю та методом фокус-груп серед 76 сімей пацієнтів із ПІД, які знаходяться під спостереженням не менше двох років, проведено медико-соціологічне дослідження з оцінкою особливостей соціально-гігієнічного функціонування, аналізом рівня медико-соціальної активності, психологічного комфорту. Оцінка параметрів ЯЖ проведена у 67 дітей із ПІД і 76 дітей контрольної групи за допомогою застосування педіатричного запитальника PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale. У запитальнику 23 критерії оцінки ЯЖ поділені на чотири категорії, у яких оцінювались фізичний, емоційний, соціальний стан та функціонування дитини в школі. Відповіді на запитання щодо проблем із тим чи іншим видом діяльності категоризовані на п'ять ступенів, кожному з яких присвоєний певний бал. Чим нижчий показник запитальника, тим вищий показник ЯЖ.

У роботі застосовувалися переважно методи описової статистики. Для аналізу показників ЯЖ використовувались методи математичної статистики із використанням середніх величин з оцінкою достовірності розбіжностей у досліджуваних групах за допомогою Т-критерію Стьюдента, для визначення інтенсивності зв'язку між показниками використовувалася кореляційно-регресійний аналіз (коефіцієнт Пірсона). Достовірними вважались

відмінності при p менше 0,05, коли ймовірність відмінностей була більшою за 95%.

Результати дослідження та їх обговорення

Більшість дітей виховувались у повних сім'ях (73,7%). На проблеми у взаємовідносинах у подружжі через хворобу дитини вказали близько 25% опитаних батьків, з них третина закінчилася розлученням. Виявлено високу питому вагу сімей, де мати не має можливості працювати (38,7%) через захворювання дитини.

При опитуванні у фокус-групах найбільш частими соціальними проблемами називалися: відвідування організованих дитячих колективів та освітніх закладів, стигматизація захворювання на імунodefіцит серед знайомих, друзів і родичів, а також серед медичних працівників і працівників освіти, тривалий шлях до діагнозу, перебої у забезпеченні лікуванням, відсутність комплексного і систематичного забезпечення ліками, психологічні проблеми сприйняття діагнозу і прихильності до лікування, відсутність медичного супроводу дорослих пацієнтів.

При опитуванні батьків щодо їх бачення майбутнього власної дитини більшість (62,7%) вказали, що бачать оптимістично у разі забезпечення лікуванням. Частина батьків знаходиться у постійному страху за життя дитини — 25,9% відповіли, що бояться про це думати. На питання, що найбільше лякає в діагнозі дитини, найпопулярнішими відповідями були: тяжкість захворювання (25%), невиліковність (56%), необхідність все життя приймати ліки (84%), вартість лікування (54%). Отримані результати свідчать про достатнє розуміння суті хвороби більшістю батьків і пацієнтів, але усвідомлення постійної залежності від забезпечення ліками. Отже, оцінюючи пацієнта і його сім'ю як споживачів лікувальних послуг і значного обсягу медикаментозних препаратів, необхідних для лікування основної патології, слід відмітити високу значущість для ЯЖ рівня соціально-економічного благополуччя в сім'ї дитини з ПІД. Практично в усіх цих сім'ях існують значні соціально-економічні проблеми при оплаті лікувальних послуг і лікарських препаратів. Частина батьків (12%) на питання про майбутнє дитини відповіли, що сподіваються на те, що «дитина переросте», що свідчить про недостатнє усвідомлення суті захворювання та необхідність кращого інформування пацієнтів. Про необхідність більшої інформації щодо захворювання, встановленого їхній дитині,

Таблиця 1

Якість життя пацієнтів із первинним імунodefіцитом і здорових дітей

Статус	Кількість балів (M±m)				
	загальна	фізична активність	емоційний стан	соціальна активність	функціонування в школі
Первинні імунodefіцити (n=67)	26,25±1,75	7,64±0,6	6,5±0,36	4,16±0,41	7,68±0,44
Практично здорові (n=76)	15,61±1,01	4,28±0,34	4,86±0,3	1,85±0,17	4,34±0,23
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

заявили 91,6% батьків. На питання, від кого вони воліли б отримувати таку інформацію, були дані наступні відповіді: від лікарів (52,3%), із всесвітньої мережі Інтернет, спеціальної медичної літератури та літератури, адаптованої для пацієнтів (28,5%), при спілкуванні із сім'ями пацієнтів із подібним захворюванням (14,3%). Отже, необхідне забезпечення пацієнтів моніторинговою інформацією на індивідуальному, сімейному і популяційному рівнях.

При аналізі доступності спеціалізованої медичної допомоги було виявлено, що при розвитку інфекційного епізоду в 45% випадках діти з ПІД не могли отримати медичної допомоги за місцем проживання (у звичайних педіатричних стаціонарах) і потребували переведення на вищий рівень надання медичної допомоги. У 21,5% навіть у випадку наявності імунологічних ліжок діагноз імунodefіциту не міг бути встановлений або уточнений. Крім того, 10,5% мали складнощі при госпіталізації в стаціонари в екстрених випадках. Це свідчить про нерівномірний доступ до спеціалізованої імунологічної допомоги і необхідність створення централізованого закладу для надання медичної допомоги хворим на первинні імунodefіцити.

Через специфіку захворювання (часті і важкі інфекції, часта необхідність госпіталізації та тривалий час проведення в стаціонарі) 68% пацієнтів ніколи не відвідували дитячі дошкільні заклади, 22,7% дітей шкільного віку ніколи не відвідували школу — знаходились на домашньому навчанні, 55,8% дітей мали тимчасове домашнє або індивідуальне навчання за станом здоров'я. При цьому встановлення діагнозу і початок регулярної терапії мали вирішальне значення в можливості відвідування організованих дитячих колективів. Більшість дітей після встановлення діагнозу і початку адекватної терапії змогли повернутися до активного соціального життя. Так, серед пацієнтів із дефіцитами антитілоутворення, що знаходяться на регулярній замісній терапії ВВІГ, 75% регулярно відвідують школу або дитячий садок. Так само 70% дітей із дефіцитами системи фагоцитозу, що отримують регулярну антибіотикопрофілактику, можуть відвідувати освітній заклад. При опитуванні дітей, що мали досвід як навчання вдома, так і навчання в школі, 84% вказали форму навчання в школі як кращу, що свідчить про велике значення соціального спілкування як важливої складової формуванні особистості та ЯЖ пацієнтів.

При опитуванні 76 батьків 51 (67%) вказали, що захворювання дитини суттєво впливає на якість життя їхньої сім'ї, 11 (14,5%) вказали, що мало впливає, 14 (18,4%) — що не впливає. При цьому суттєвих відмінностей у нозологічному розподілі, виді отримуваної терапії і ступені компенсації захворювання у дитини серед опитаних з різними відповідями не було, що свідчить про індивідуальне сприйняття хвороби і її впливу на ЯЖ.

Оскільки ЯЖ є суб'єктивним показником, ми провели анкетування самих пацієнтів із ПІД і порівняли із результатами здорових дітей (табл. 1).

Отже, як сумарний показник ЯЖ, так і показники у всіх категоріях, суттєво відрізняються у пацієнтів із ПІД

порівняно із здоровими дітьми в бік збільшення кількості балів, тобто гіршої ЯЖ.

При порівнянні оцінки ЯЖ самими пацієнтами та зовнішньої оцінки їхніми батьками було виявлено, що у 64,2% випадків батьки оцінюють ЯЖ гірше за саму дитину, у 28,6% випадків — краще за дитину, у 14,3% оцінки приблизно співпадають. У випадку гіршої оцінки показники батьків відрізняються на 9,5 (6,25–16) балу, у випадку кращої — на 5,5 (3,5–7,5) балу. Отже, захворювання дитини має більший психологічний вплив на батьків, ніж на самого пацієнта. Це підтверджується також даними про виявлену високу питому вагу дітей-оптимістів (33%), які оцінили своє фізичне і душевне благополуччя на рівні здорових дітей, що свідчить про те, що ЯЖ дитини визначається не тільки наявністю фізичних обмежень або хронічної патології, але й рівнем психоемоційного стану, суспільною і практичною затребуваністю.

Найкращий сумарний показник ЯЖ спостерігається при дефіцитах антитілоутворення, найгіршими порівняно з іншими групами пацієнтів вважають ЯЖ хворі із дефіцитами вродженого імунітету (рис. 1). У групі комбінованих імунodefіцитів найгірший показник ЯЖ (58) відмічався у пацієнта із синдромом Луї–Бар. Статистично значущі відмінності (p 0,05) в сумарному показнику відмічались лише при порівнянні групи дефіцитів системи фагоцитозу із дефіцитами антитілоутворення.

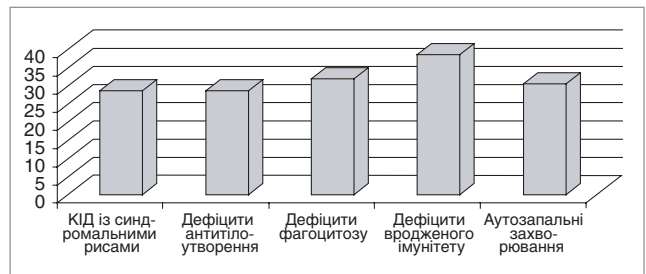


Рис. 1. Загальний показник якості життя в різних групах ПІД (по осі ординат — сумарна кількість балів за категоріями)

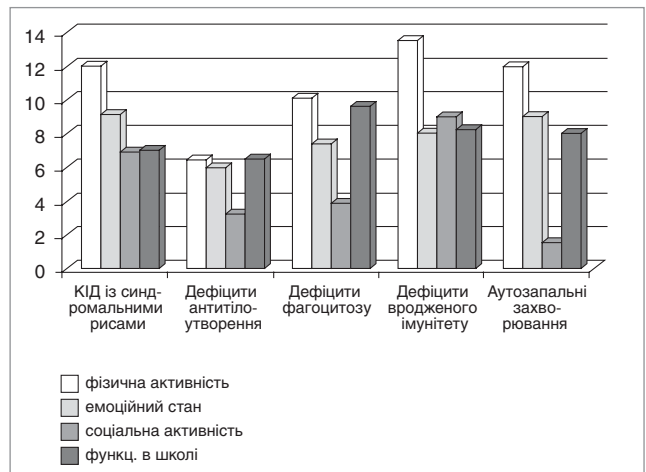


Рис. 2. Показники якості життя за категоріями у різних групах ПІД

Таблиця 2

Показники якості життя залежно від наявності регулярної терапії

Показник	Кількість балів (M±m)				
	загальна	фізична активність	емоційний стан	соціальна активність	функціонування в школі
Отримують регулярну терапію (n=32)	21,99±1,3	5,3±0,5	5,7±0,25	3,4±0,45	6,8±0,12
Не отримують регулярної терапії (n=35)	31,5±1,5	10,6±0,7	7,3±0,17	4,9±0,35	8,7±0,09
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

З рисунку 2 видно, що майже при всіх ПІД якість життя найбільше порушена за рахунок домену фізичної активності. При комбінованих імунодефіцитах із синдромальними рисами й аутозапальних захворюваннях значний внесок в порушення ЯЖ робить ще й емоційний стан, що, очевидно, зумовлене особливостями симптоматики захворювань. Порушення функціонування у школі найбільше виражене при імунодефіцитах, при яких не розроблена регулярна стандартизована терапія, яка забезпечила б можливість постійно відвідувати школу.

Соціальна активність найбільше порушена при дефіцитах вродженого імунітету, найменше – при аутозапальних захворюваннях (ймовірно, за рахунок періодичного характеру загострень і можливості ведення в проміжках між нападами активного соціального життя). При дефіцитах антитілоутворення всі показники майже врівноважені і є найкращими серед усіх груп ПІД.

Краща ЯЖ у пацієнтів із дефіцитами антитілоутворення, ймовірно, зумовлена наявністю регулярної стандартизованої замісної терапії при дефіцитах антитілоутворення.

Для з'ясування впливу отримуваної терапії на ЯЖ пацієнтів ми проаналізували наявність регулярного лікування (табл. 2) і прихильність до лікування (рис. 3).

Отже, у дітей з імунодефіцитами, які не отримують регулярного лікування, спостерігаються гірші показники ЯЖ за всіма категоріями, найбільш виразні в домені фізичної активності. Основними причинами неотримання терапії були низька прихильність до лікування та відсутність фінансового забезпечення.

Серед пацієнтів, що мають низьку прихильність до лікування, всі показники ЯЖ достовірно гірші ($p < 0,05$) порівняно із тими, що мають гарну прихильність до лікування. Як видно з діаграми, найбільше страждає фізична активність. Під низькою прихильністю до лікування

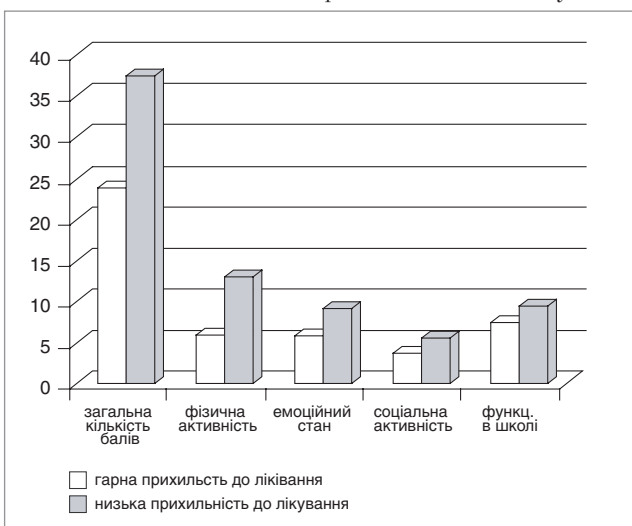


Рис. 3. Якість життя і прихильність до лікування у пацієнтів з ПІД

малися на увазі як повна відмова від лікування, так і недотримання режиму або дозування, пропуски в отриманні лікування. Отже, прихильність до лікування суттєво впливає на ЯЖ пацієнтів.

При дефіцитах антитілоутворення чіткої залежності показників ЯЖ від дози замісної терапії та інтервалів між введеннями не спостерігалось, зворотний зв'язок середньої сили виявлено між сумарним показником ЯЖ і тривалістю безперервної замісної терапії ($r = -0,45$, $p < 0,05$). Тобто чим більша тривалість безперервної замісної терапії, тим краща ЯЖ.

Отже, медико-соціальне дослідження виявило низку невирішених соціальних і психологічних проблем сімей пацієнтів із ПІД: нерівномірна доступність лікувально-діагностичної допомоги, стигматизація захворювання на імунодефіцит, тривалий шлях до діагнозу, значні соціально-економічні проблеми при оплаті лікувальних послуг і лікарських препаратів, залежність від матеріального забезпечення лікуванням, відсутність комплексного і систематичного забезпечення ліками, психологічні проблеми сприйняття діагнозу і прихильності до лікування, постійний страх за життя дитини, недостатнє усвідомлення суті хвороби, брак інформації, неможливість вести повноцінне соціальне життя, проблеми при відвідуванні організованих дитячих колективів та освітніх закладів.

Шляхами вирішення проблем можуть бути: роз'яснювальна робота; надання інформації про захворювання (ознайомлення зі спеціальною літературою, видання буклетів, пам'яток, доступність інтернет-ресурсів рідною мовою); забезпечення препаратами з боку держави; удосконалення методів лікування; спілкування з іншими пацієнтами. Проте лікар у своїй повсякденній діяльності не може вирішити багато організаційних та психологічних проблем пацієнта та його сім'ї, пов'язаних із захворюванням. Значну допомогу в психологічній, освітній і юридичній підтримці при хронічних захворюваннях надають громадські організації пацієнтів. На питання про необхідність створення організації ствердно відповіли 80% пацієнтів, виявили бажання стати її учасником – 67%. У жовтні 2014 р. спільними зусиллями пацієнтів і лікарів була створена громадська організація «Рідкісні імунні захворювання» для захисту інтересів пацієнтів із ПІД, яка у 2015 р. стала асоційованим членом міжнародної пацієнтської організації первинних імунодефіцитів (ІРОПІ).

Висновки

1. Наявність ПІД негативним чином впливає на ЯЖ пацієнтів, обмежуючи їхні фізичні можливості та умови існування в суспільстві

2. Особливостями способу життя сімей є неможливість матері працювати через захворювання дитини, проблеми у взаємовідносинах у подружжі через хворобу

дитини, перешкоди при відвідуванні організованих дитячих колективів та освітніх закладів, економічні проблеми при оплаті лікувальних послуг і лікарських препаратів.

3. Необхідне забезпечення пацієнтів моніторинговою інформацією щодо захворювання на індивідуальному, сімейному і популяційному рівнях.

4. На ЯЖ пацієнтів із ПІД найбільше впливають отримане лікування, його регулярність і безперервність, а також прихильність до лікування.

5. Формування прихильності до лікування — резерв покращення ЯЖ пацієнтів і адаптації до нормального життя.

6. Для ЯЖ велике значення має забезпечення лікуванням з боку держави.

7. Впроваджено один із шляхів вирішення соціальних проблем пацієнтів із ПІД — створена громадська організація «Рідкісні імунні захворювання» для захисту їхніх інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Детская инвалидность и инвалидность с детства как медико-социальная проблема Ващенко Д. В., Равлинко А. А., Рубашная О. Ф. [и др.] // Здоровье ребёнка. — 2009. — № 2 (11). — С. 14—18.
2. Новик А. А. Исследование качества жизни в педиатрии / А. А. Новик, Т. И. Ионова, Т. П. Никитина // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. — 2004. — № 3—4. — С. 91—95.
3. Перспективи і проблеми створення національного реєстру хворих на первинні імунodefіцити / Чернишова Л. І., Бондаренко А. В., Костюченко Л. В. [та ін.] // Современная педиатрия. — 2012. — № 5. — С. 8—13.
4. Черюканов А. В. Качество жизни как критерий эффективности реализации комплексных лечебно-оздоровительных и социально-реабилитационных программ при медицинском и социальном обеспечении детей-инвалидов, с ограниченными возможностями и отклонениями в развитии: методические рекомендации / А. В. Черюканов. — Санкт-Петербург, 2007. — 43 с.
5. Adults with X-linked agammaglobulinemia: impact of disease on daily lives, quality of life, educational and socioeconomic status, knowledge of inheritance, and reproductive attitudes / Winkelstein J. A., Conley M. E., James C. [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2008. — Vol. 87 (5). — P. 253—8.
6. Health related quality of life in common variable immunodeficiency / Quinti I., Di Pietro C., Martini H. [et al.] // Yonsei Med J. — 2012. — Vol. 53 (3). — P. 603—10.
7. Health-Related Quality of Life in Primary Immune Deficient Patients / Mozaffari H., Pourpak Z., Pourseyed S. [et al.] // Allergy Asthma Immunol. — 2006. — Vol. 5 (1). — P. 23—27.
8. Quality of Life in Children with Primary Antibody Deficiency / P. Titman, Z. Allwood, C. Gilmour [et al.] // J. Clin. Immunol. — 2014. — Vol. 34. — P. 844—852.

Социальные аспекты первичных иммунодефицитов

А.В. Бондаренко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
 Первичные иммунодефициты (ПИД) — очень тяжелые заболевания, являющиеся результатом врожденных дефектов иммунной системы. Значительное количество пациентов являются детьми-инвалидами. Улучшение диагностики и лечения привело к увеличению количества пациентов, которые выживают и достигают взрослого возраста. Это выдвигает задачу минимизации ограничений, обусловленных болезнью. Методом анкетирования с элементами интервью и методом фокус-групп среди пациентов с ПИД и их родителей проведено исследование качества жизни, уровня социальной активности, психологического комфорта. Установлено, что наличие ПИД негативно влияет на качество жизни пациентов, ограничивая их физические возможности и условия существования в обществе. На качество жизни в наибольшей степени влияют получаемое лечение, его регулярность и непрерывность. Медико-социологическое исследование выявило ряд нерешенных проблем семей пациентов с ПИД: неравномерная доступность лечебно-диагностической помощи, стигматизация заболевания, длительный путь к диагнозу, значительные социально-экономические проблемы при оплате лекарственных препаратов, психологические проблемы восприятия диагноза, недостаток информации, проблемы при посещении организованных детских коллективов и учебных заведений.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, качество жизни, приверженность к лечению, социальная активность, медико-социологическое исследование, дети, инвалидность.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):120-123; doi10.15574/SP.2015.71.120

Social aspects of primary immunodeficiencies

A.V. Bondarenko

P.L. Shupyk National Medical Academy for Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine
 Primary immunodeficiencies (PID) are severe disease resulting from congenital defects of the immune system. A significant number of patients are children with disabilities. Improved diagnostic and treatment led to an increasing the number of patients who survive and reach adult age. This raises the problem of minimizing the limitations caused by the disease. Using questionnaires with the elements of interviews and the focus group method quality of life, social activities, psychological comfort were assessed among patients with PID and their parents. It has been established that PID adversely affects the quality of life of patients, limiting their physical capabilities and social activity. The greatest impact on quality of life is caused by treatment regularity and its continuity. Medical-sociological study revealed a number of unresolved problems of families of PID patients: unequal access to medical and diagnostic care, stigma of the disease, long way to the diagnosis, significant socio-economic problems in the paying drugs, psychological problems of perception of the diagnosis, treatment compliance, the lack of information, problems in attending the organized children's groups and schools.

Key words: primary immunodeficiency, quality of life, treatment compliance, social activity, medical and sociological research, children, disability.

Сведения об авторах:

Бондаренко Анастасия Валериевна — к.мед.н., доц. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая 9, тел. (044) 412-26-98.

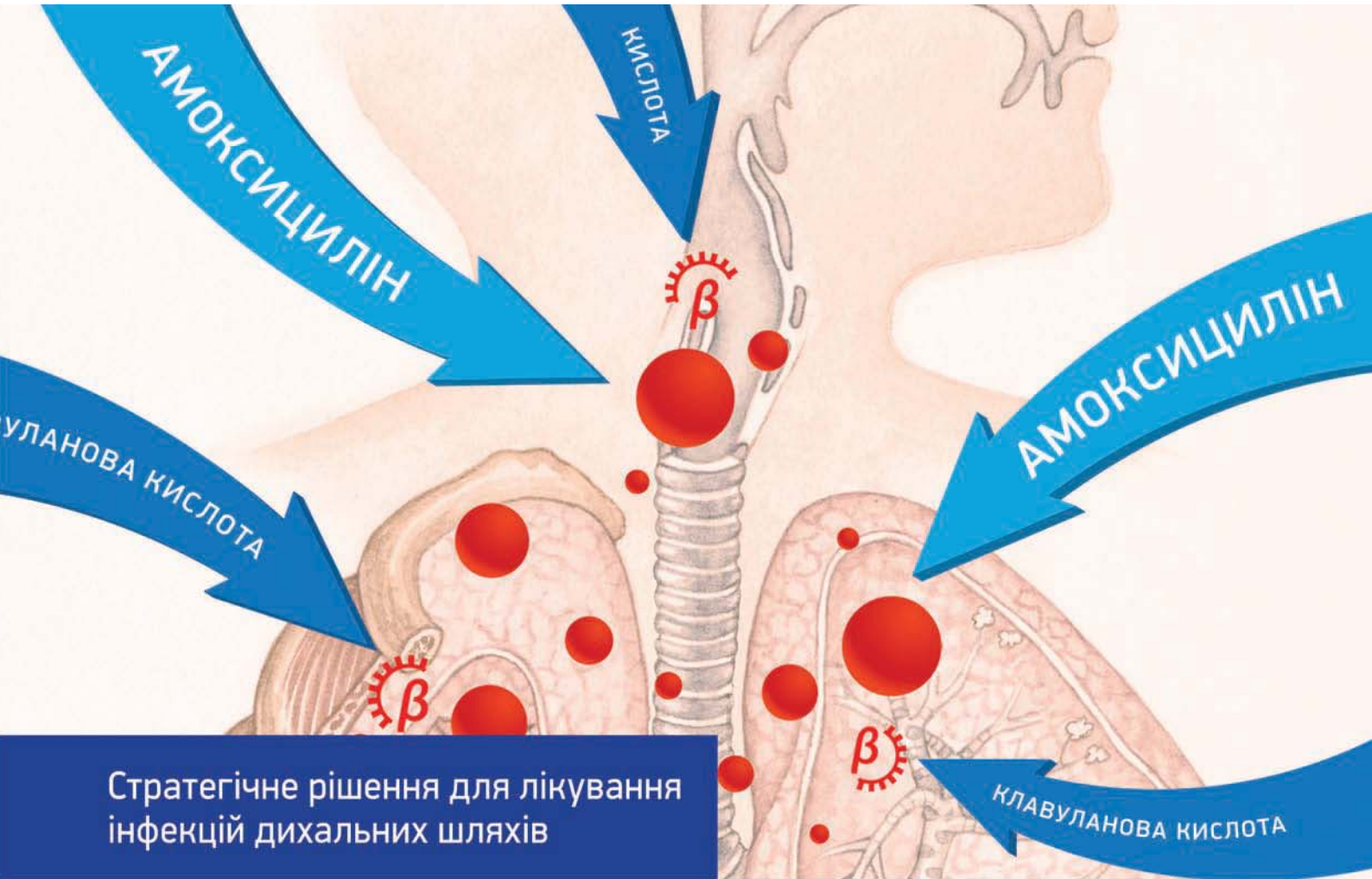
Статья поступила в редакцию 09.12.2015 г.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Правила подачи материала для публикации:

- Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, основные задания и методы исследования; основная часть (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейшего развития в данном направлении; список литературы, рефераты на русском, украинском и английском языках.
- Материал должен сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором он был выполнен, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности в открытой печати.
- На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, **фамилия, имя и отчество (полностью)**, почтовый адрес, номера телефонов (служебный, домашний) автора, с которым редакция будет общаться.
- Авторский текстовый оригинал должен состоять из двух экземпляров на украинском или русском языке:
 - текста (объем оригинальных статей, в том числе рисунков, литературы, рефератов, не более 8 страниц, обзоров литературы, лекций, проблемных статей — не более 12 страниц, кратких сообщений, рецензий — не более 7 страниц);
 - списка литературы (если в статье есть ссылки, не более 20 литературных источников, в обзорах — не более 50),
 - таблиц;
 - рисунков (не более 4) и подписей к ним.
- К статье прилагаются рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Резюме является кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должно отражать основное содержание статьи, следовать логике изложения материала и описания результатов в статье с приведением конкретных данных.
- Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом. Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.
 - Статьи набираются на компьютере в программе Word и подаются распечатанными с CD-диск (дискеты приниматься не будут). Текст реферата следует набирать шрифтом 12 пунктов с межстрочным интервалом — 1,5, придерживаясь таких размеров полей: верхний и нижний — 20 мм, левый — 25 мм, правый — 10 мм. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel и в виде отдельных файлов и вместе с текстовым файлом подаются на диске.
 - На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, город в скобках, название статьи, название учреждения, где работают авторы.
 - Список литературы подается сразу же за текстом. Авторы упоминаются по алфавиту — сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованных на русском или украинском языках, далее иностранных авторов, а также отечественных, опубликованных на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.
 - Ссылки в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. В библиографическом описании книги нужно указать фамилии и инициалы авторов, ее название (если четыре и более авторов — название книги, а потом за косой чертой инициалы и фамилии всех авторов или, если более четырех, трех авторов и слова «и др.»), город, издательство, год издания, общее количество страниц; статьи — фамилии и инициалы авторов, название периодического издания (журнала, сборника научных работ), год, номер (том, выпуск) и страницы (начальная и последняя); автореферата диссертации — фамилия и инициалы автора, название автореферата, далее с заглавной буквы после двоеточия указывают, на соискание какой степени защищается диссертация и в какой отрасли науки, когда и где защищалась (в каком научном учреждении), город и год издания, общее количество страниц. Сокращения слов и их соединений приводят согласно с ГСТУ 3582 97 «Сокращения слов в украинском языке в библиографическом описании. Общие требования и правила».
 - Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания их. В подписи к рисунку приводят его название, пояснение всех условных обозначений (цифр, букв, кривых и т.д.). Таблицы должны быть компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно отвечать приведенным в тексте.
 - Обозначения разных мер, единицы физических величин, результаты клинических и лабораторных исследований следует приводить согласно Международной системы единиц (СИ), медицинские термины согласно Международной анатомической и Международной гистологической номенклатурам, названия заболеваний по Международной классификации заболеваний 10-го пересмотра, лекарственные средства по Державной Фармакопее (X, XI). Названия фирм и аппаратов необходимо подавать в оригинальной транскрипции.
 - Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускается. Аббревиатура расшифровывается после первого упоминания и остается неизменной во всем тексте.
 - Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) полагается на авторов. Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.
 - Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статей может осуществляться без объяснения его причины и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Редакционный совет



Стратегічне рішення для лікування інфекцій дихальних шляхів

АМОКСИЛ - К

Р.П.: № UA/10656/01/01 від 12.03.2015 р. до 12.03.2020 р.;
№ UA/10915/01/01 від 20.08.2015 р. до 20.08.2020 р.



АМОКСИЛ-К 625

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та калію клавуланату у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг.

Показання.

Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліти.

АМОКСИЛ-К

Порошок для розчину для ін'єкцій. 1 флакон містить стерильної суміші (5:1) амоксициліну натрієвої солі та клавуланату калієвої солі, у перерахуванні на амоксицилін 1,0 г і клавуланову кислоту 0,2 г.

Показання.

Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Амоксилу-К мікроорганізмами, таких як: тяжкі інфекції горла, носа та вуха (мастоїдит, перитонзиллярні інфекції, епіглотит і синусит із супутніми тяжкими системними ознаками і симптомами); загострення хронічного бронхіту (після підтвердження діагнозу); негоспітальна пневмонія; цистит; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. бактеріальні целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток і суглобів, у т.ч. остеомиєліти; внутрішньо-черевні інфекції; інфекції статевих органів у жінок.

Профілактика бактеріальних інфекцій при великих оперативних втручаннях у таких зонах: шлунково-кишковий тракт; органи малого таза; голова та шия; жовчні шляхи.

Протипоказання*

Підвищена чутливість до діючих речовин, пеніциліну та до інших компонентів препарату. Тяжка алергічна реакція негайного типу (наприклад анафілаксія) на інший бета-лактаміний антибіотик (цефалоспорин, карбапенем або монобактам) в анамнезі. Жовтяниця/порушення функції печінки в анамнезі, що було спричинено амоксициліном/клавулановою кислотою.

Можливі наступні побічні реакції*: часто – кандидоз шкіри та слизових оболонок, діарея. Нечасто – запаморочення, головний біль, нудота, блювання, порушення травлення, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, помірна підвищення рівня АСТ та/або АЛТ. Рідко – оборотна лейкопенія (включаючи нейтропенію) та тромбоцитопенія, тромбоз/флебіт у місці введення препарату. Частота невідома – ангіоневротичний набряк, анафілаксія, синдром, схожий на сироваткову хворобу, алергічний васкуліт, антибіотиосоційований коліт, гепатити та холестатична жовтяниця, інтерстиціальний нефрит, кристалурія.

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сахгаганського, 139).

Категорія відпуску: Відпускається за рецептом лікаря.

Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація – в інструкціях для медичного застосування (ІМЗ) лікарських засобів Амоксил-К 625; Амоксил-К.

*Вказані протипоказання та побічні реакції відносяться до обох препаратів Амоксил-К та Амоксил-К 625, перелік наведено в скороченому вигляді (для більш детального ознайомлення див. ІМЗ лікарських засобів Амоксил-К, Амоксил-К 625)

Амоксил-К – амоксицилін, захищений клавулановою кислотою

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Комбінації пеніцилінів, у тому числі з інгібіторами бета – лактамаз. Код АТХ J01C R02.

Інформація про лікарські засоби виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності.

Міжнародне непатентоване найменування: Amoxicillin and enzyme inhibitor.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

МЕРАЛІС®

перший в Україні деконгестант нового покоління на основі морської води¹

- Синергія моря та ліків⁷
- Швидкий ефект²
- Тривалий ефект²
- Нормалізація фізіологічного стану оболонки носової порожнини^{3,4,5,6}
- Без консервантів⁷



ядран - Галенська Лабораторія д. д., Хорватія. Представництво в Україні: Київ, вул.Московська, 43/11, 01015. Тел. (044) 377-54-16. E-mail: jadran@jgl.com.ua. www.jadran.com.ua
Засоби, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа. Симптомліметики, прості препарати. Код АТС R01A A07. РП МОЗ України №UA/12207/01/01 від 15.06.2012.

Показання для застосування: симптоматичне лікування закладеності носа при застуді, сінній гарячці, алергічних ринітах, синуситах. Побічні ефекти: короткострокове печіння або відчуття сухості слизової оболонки носа, реактивна гіперемія після закінчення дії лікарського препарату. З приводу більш детальної інформації щодо препарату Мераліс® дивіться інструкцію для медичного застосування. Інформація про лікарські засоби для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1 - Дані Державного реєстру лікарських препаратів на 01.09.2012 р. (<http://www.drz.kiev.ua/>). 2 - Eccles R et al. Am J Rhin 2008. 22: (491-496). 3 - Manestar et al Postoperativnaje gaslužni cenosa s pršilom Aqua Maris, Morski ljevakovi fizinitelji u Hrvatskoj, 2000, p. 127-131. 4 - Разанцев С.В., Морская вода в ринологии, Новости оториноларингологии и логопатологии, 2002, стр.1-4. 5 - Киселев А.С., Ткачук И.В., Спрей Aquamaris в лечении патологии носа и околоносовых пазух. Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ – СПб.:РИА-АМИ, 2001, стр. 598-601. 6 - Markov Glavaš D., Fabjancan I., Dijagnostika i terapija rinitisa adjecije dobi, interni podatci JGL-a. 7 - Матеріали 5mPS