

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

ISSN 1992-5913

4(68)2015

Подписной индекс 09850



ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Теперь ваши статьи доступны в международных базах:



Сильніше! Вище! Здоровіше! Кальціум-Д

Єдина в Україні суспензія кальцію з вітаміном D3*



Кальцій

- зміцнює зуби та кістки
- сприяє повноцінному росту та розвитку



Вітамін D₃

- покращує засвоєння кальцію
- регулює роботу основних систем організму



Форма суспензії

- може застосовуватися у дітей раннього віку



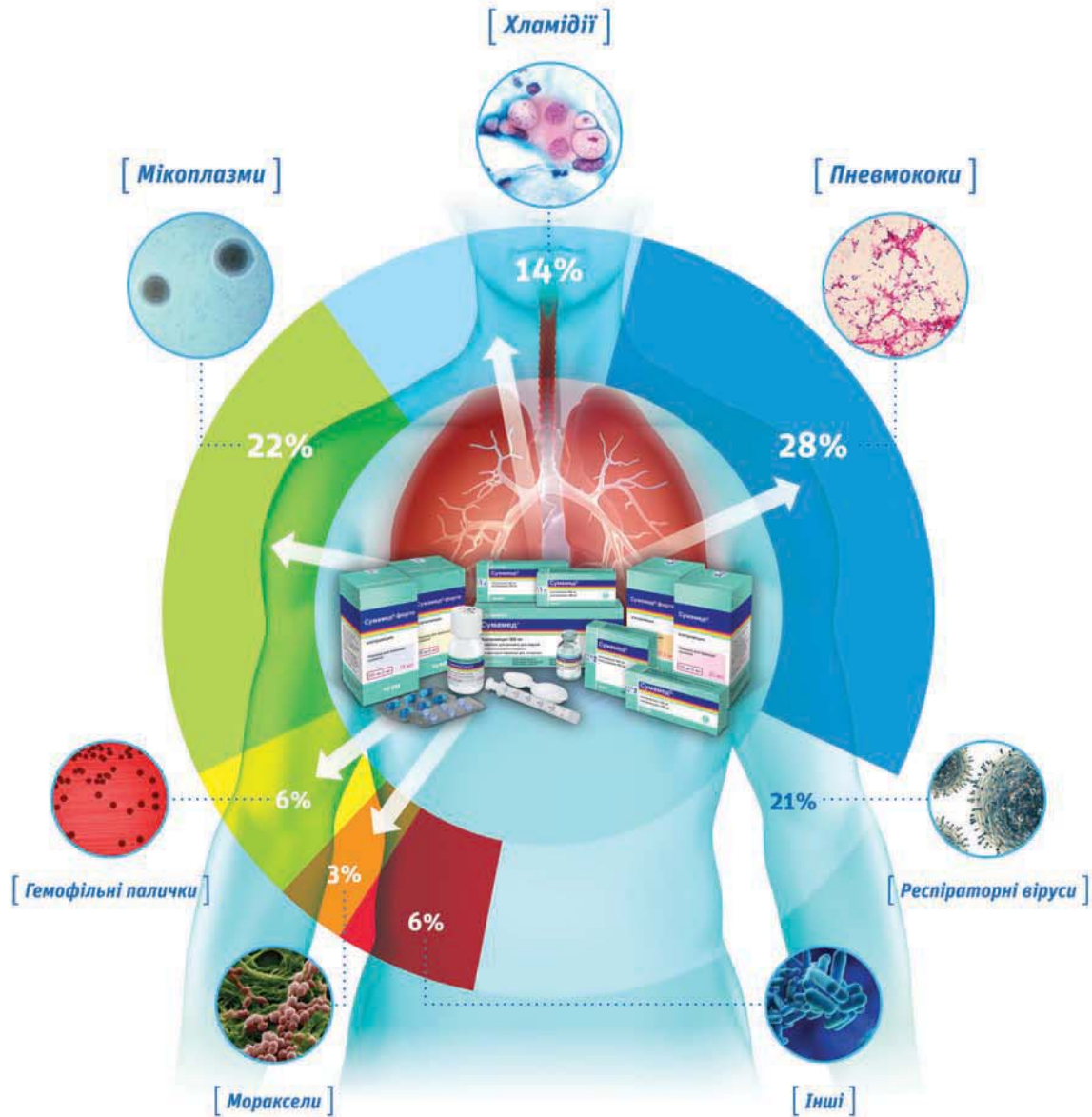
* за даними ТОВ «Проксіма Рісерч» станом на 10.08.2012 р.
Інформація для професійної діяльності медичних працівників. РП № UA/2515/01/01. Склад лікарського засобу: 5 мл суспензії оральної містить кальцію карбонату 625 мг еквівалентно елементарному кальцію 250 мг; вітаміну D₃ еквівалентно холкальциферолу 125 МО; Лікарська форма: суспензія оральна. Фармакологічна група: Мінеральні домішки. Кальцій у комбінації з іншими препаратами. Код АТС A12AX. Показання для застосування: Лікування та профілактика дефіциту кальцію та вітаміну D₃. Протипоказання: Порушливості до будь-якого інгредієнта препарату. Побічні ефекти: З боку шлунково-кишкового тракту: запор, метеоризм, нудота, біль у животі, діарея. Виробник: Індко Ремедіс Лімітед.



03680, Україна, м. Київ, пр. Ак. Глушкова, 42Б
Тел./факс: +38 044 526-64-86, 526-74-69
www.eurolifecare.com.ua

9 1771992 591005

Антибіотик, що діє на основні збудники бактеріальних інфекцій дихальних шляхів¹



Характеристика та лікувальні властивості лікарського засобу Активний проти типових (пневмокок, гемофільна паличка) та атипичних збудників інфекцій дихальних шляхів (*S. trachomatis*, *M. pneumoniae*)¹ Просте дозування – 1 раз на добу¹

¹ Малюнок відображає дані дослідження спектра збудників позалкаринної пневмонії у дітей: Heiskanen-Kosma T., Korppi M. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1998. – V. 17 (11). – P. 986–991. ¹ Інструкції для медичного застосування препаратів Сумамед®.

Сумамед® – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 125 мг, №6. **Сумамед®** – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг, №2. **Сумамед®** – капсули, 250 мг, №6. **Сумамед®** – порошок для оральної суспензії 100 мг/5 мл, 400 мг, флакон, 20 мл, із двосторонньою міркою ложечкою та шприцом для дозування, №1. **Сумамед® форте** – порошок для оральної суспензії 200 мг/5 мл, 600 мг, флакон, 15 мл, із двосторонньою міркою ложечкою та шприцом для дозування, №1; **Сумамед® форте** – порошок для оральної суспензії 200 мг/5 мл, 1500 мг, флакон, 37,5 мл, із двосторонньою міркою ложечкою та шприцом для дозування, №1. **Показання для застосування.** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешик, імпетиго, вторинні піддерматоз; та ін. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, парестезія, дисгевзія; зорові розлади, розлади слуху; діарея, блювання, біль у животі, нудота, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випороження; анорексія; висипання, свербіж; артралгія; підвищена втомлюваність; та ін. **Форма випуску:** Сумамед® – ліофілізат для приготування розчину для інфузії, 500 мг, флакон, №5. **Показання до застосування.** Інфекції, що потребують початкової інфузійної терапії, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину (негоспітальна пневмонія, запалення тазових органів). **Побічні реакції.** Зорові розлади, глухота, діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, блювання, диспепсія, висип, свербіж, артралгія, біль і запалення у місці ін'єкції, атома, та ін. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25°C у недоступному для дітей місці. **Виробники.** «ПЛІВА Хрватська д.о.о.», Хорватія. «Хаділа Хелска Лтд.», Індія (Сумамед®), ліофілізат). **Р.П. МОЗ України:** №УА/2396/02/01 від 17.10.2014; №УА/2396/02/02 від 17.10.2014; №УА/2396/03/01 від 31.10.2014; №УА/4612/01/01 від 24.10.2014; №УА/4170/01/01 від 24.10.2014; №УА/2396/04/01 від 04.08.2010.

Інформація про лікарські засоби. Характеристика та лікувальні властивості лікарських засобів. Повна інформація про застосування препаратів і повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Маєт затверджено: лютий, 2015 р. - ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бульвар Дружби народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, 01042, тел. +38 044 594 70 80 - www.teva.ua

Біоспорин-Біофарма

комбінація бактерій *Bacillus Subtilis*
та *Bacillus Licheniformis* в стані спор

- ❖ Чинить високу антагоністичну активність по відношенню до патогенної та умовно-патогенної мікрофлори (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, ентеропатогенні *E. coli.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.*)
- ❖ Активний по відношенню до антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів*
- ❖ Продукує антибіотикоподібні речовини*
- ❖ Самостійно виводиться з організму*
- ❖ Не впливає на представників нормальної мікрофлори*



Використовується у дітей з 3-х місяців
Дозволений до використання
у вагітних жінок та годуючих матерів

Покази до застосування:
Лікування гострих кишкових інфекцій (ГКІ)**
Реконвалесценти після ГКІ **
Лікування дисбактеріозу кишечника

* Похиленко В.Д., Перелигін В.В. Пробиотики на основі споруотворюючих бактерій та їх безпека // Хімічна та біологічна безпека. — 2007. — № 2–3. - С. 27–28, 32–33.

** Витяг з інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних спеціалістів. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Перед використанням необхідно проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з інструкцією.

Р.П.МОЗ № 676/12-300200000 від 23.07.2012

ПЕРСОНАЛІЗОВАНА ІНФОРМАЦІЯ

03680, м. Київ,
вул. Миколи Амосова, 9



BIOFARMA

тел./факс (044) 277 36 10
www.biofarma.ua

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

MODERN PEDIATRICS

Scientific and Practical Journal

EDITORIAL BOARD AND COMMITTEE OF «MODERN PEDIATRICS» JOURNAL

Editor-in-Chief — Berezhnoi V.V.,
*Doctor of Medical Science, Professor, Head of Pediatrics Department № 2
P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education*
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. | Gorlenko L.M. | Kalyuzhnaya L.D. | Kosakovskiy A.L. | Ovcharenko L.S. | Tokarchuk N.I. |
| Bagdasarova I.V. | Hubertus von Voss (Germany) | Kvashnina L.V. | Kramarev S.A. | Osidak L.V. (Russia) | Tyazhkaya A.V. |
| Bagmat L.F. | Denisova M.F. | Klimenko T.M. | Labbe Andre (France) | Okhotnikova E.N. | Umanets T.R. |
| Bezrukov L.A. | Donskaya S.B. | Klymnyuk G.I. | Levitsky A.F. | Pagava K.I. (Georgia) | Usonis V. (Lithuania) |
| Beketova G.V. | Dudnik V.M. | Kozlov R.S. | Mamenko M.E. | Parkhomenko L.K. | Chernyshova L.I. |
| Belogortseva O.I. | Duka E.D. | (Russia) | Martinyuk V.Yu. | Pochinok T.V. | Shadrin O.G. |
| Besh L.V. | Yemets I.M. | Kozyarin I.P. | Martsinkovskiy I.A. | Rykov S.A. | Shamsiev F.S. |
| Geppe N.A. (Russia) | Zelinskaya N.B. | Kozhara Yu.A. | Marushko Yu.V. | Senatorova A.S. | (Uzbekistan) |
| Goida N.G. | Ivanov D.D. | Korzhinskii Yu.S. | Mizernitskiy Yu.L. | Smiyan A.I. | Sheyman B.S. |
| Gorbatyuk O.M. | Kaladze N.N. | Korovina N.A. (Russia) | (Russia) | Sokur P.P. | Shyshko G.O. (Belarus) |
| | | | Nyan'kovskiy S.L. | Tereschenko A.V. | 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 № 5 from 13.05.2015 y.

Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 4 from 23.04.2015 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 «Modern Pediatrics» journal is reviewed by the Institute of Information Recording Problems of Ukraine

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

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 27.05.2015 y.

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

Total circulation is 8,000 copies. Ord. №29.05/01 from 29.05.2015

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

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

Subscribe to «Modern Pediatrics» journal at any post office

Subscription index 09850

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

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

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

© Bakhtiyarova D.O., 2015

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

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

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;

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

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

Директор проекта Бахтиярова Д.О.

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. | Губертус фон Фосс | Калюжная Л.Д. | Лаббе Андре (Франция) | Осидак Л.В. (Россия) | Тяжкая А.В. |
| Багдасарова И.В. | (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) |
| Безруков Л.А. | Донская С.Б. | Климянок Г.И. | Мартынюк В.Ю. | Пархоменко Л.К. | Чернышова Л.И. |
| Бекетова Г.В. | Дудник В.М. | Козлов Р.С. (Россия) | Марцинковский И.А. | Починков Т.В. | Шадрин О.Г. |
| Белогорцева О.И. | Дука Е.Д. | Козырин И. П. | Марушко Ю.В. | Рыков С.А. | Шамсиев Ф.С. |
| Беш Л.В. | Емец И.Н. | Кожара Ю.А. | Мизерницкий Ю.Л. | Сенаторова А.С. | (Узбекистан) |
| Геппе Н.А. (Россия) | Зелинская Н.Б. | Коржинский Ю.С. | (Россия) | Смиян А. И. | Шейман Б.С. |
| Гойда Н.Г. | Иванов Д.Д. | Коровина Н.А. (Россия) | Няньковский С.Л. | Сокур П.П. | Шишко Г.А. (Беларусь) |
| Горбатюк О.М. | Каладзе Н.Н. | Косаковский А.Л. | Овчаренко Л.С. | Терещенко А. В. | Шунько Е.Е. |
| Горленко Л. М. | | Крамарев С.А. | | Токарчук Н.И. | |

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель редакционного совета Слабкий Г.А.

| | | | | | |
|---------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|
| Аряев Н.Л. | Венцовский Б.М. | Горовенко Н.Г. | Дыкан И.Н. | Майданник В.Г. | Проданчук Н.Г. |
| Бешко 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. | Корень Н.М. | Подольский В.В. | Янковский Д.С. |

ЗАСНОВНИКИ ТА ВИДАВЦІ

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л. ШУПИКА
УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ СТРАТЕГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ МОЗ УКРАЇНИ

БАХТІЯРОВА Д.О.
ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

Затверджено вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Протокол № 5 від 13.05.2015 р.

Затверджено вченою радою Українського інституту стратегічних досліджень МОЗ України Протокол № 4 від 23.04.2015 р.

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

Адреса для листування: Україна, 04071, м.Київ-71, вул. Межигірська, 28, оф. 17. ТОВ «Група компаній Мед Експерт», «Современная педиатрия»

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

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

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

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу – 8 разів на рік

Підписано до друку 27.05.2015 р.

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

Загальний наклад 8 000 прим. Зам. № 29.05/01 від 29.05.2015

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

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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи: А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

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

Переплатний індекс 09850

Усі статті рецензовані. Цілковите або часткове розмножування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Національна медична академія післядипломної освіти МОЗ України, 2015

© Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України, 2015

© Бахтиярова Д.О., 2015

Внимание! Подписаться на журнал «Современная педиатрия»

Вы можете во всех отделениях связи Украины

Подписной индекс 09850

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

Журнал «Современная педиатрия» включен в науко-метрические базы данных:

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

Статьям журнала «Современная педиатрия» присваивается DOI

Київ 2015

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

4(68)/2015

НОВОСТИ

Сергей Гордиенко

Открытие нового завода «БИОФАРМА» — яркий пример для развития экономики Украины

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Уманець Т.Р., Шадрін О.Г., Клименко В.А., Няньковський С.Л., Плахотна О.М., Романова Г.С., Ащеулов О.М., Няньковська О.С., Яцула М.С.

Основні положення настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока. Частина III. Діагностика алергії до коров'ячого молока

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Банадига Н.В.

Дифференційна діагностика симптому еозинофілії у практиці лікаря-педіатра

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕРИНАТОЛОГИИ И НЕОНАТОЛОГИИ

Дудіна О.О., Терещенко А.В., Моїсеєнко Р.О.

Сучасні перинатальні технології — важлива складова поліпшення здоров'я дітей

Знаменська М.А., Слабкий Г.О.

Модель комунікацій у сфері репродуктивного здоров'я

Ріга О.О., Гордієнко І.В., Марабян Р.В., Хоценко Г.О., Безрукова Ю.О.

Стан здоров'я та особливості скеровування передчасно народжених дітей до реабілітаційних програм упродовж перших трьох років життя

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

Кокоркин Д.Н.

Клинико-морфологические особенности агрессивной холестеатомы у детей и подростков с хроническим гнойным средним отитом

NEWS

12 *Sergey Gordienko*

Opening of the new factory «BIOFARMA» — as a vivid example for the development of the economy in Ukraine

ACTUAL TOPIC

14 *Umanets T.R., Shadrin O.G., Klymenko V.A., Nyankovskyy S.L., Plachotna O.M., Romanova G.S., Asheulov O.M., Nyankovska O.S., Jazula M.S.*

The main provisions of the guideline for the management of patients with the cow's milk allergy. Part iii — diagnostics of cow's milk allergy

CLINICAL CASE

19 *Banadyha N.V.*

Differential diagnosis of symptoms of eosinophilia in the practice of doctor-pediatrician

ACTUAL QUESTIONS OF PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

24 *Dudina O.O., Tereschenko A.V., Moiseyenko R.O.*

Modern perinatal technologies — an important component of improving the health of children

30 *Znamenska M.A., Slabkij G.O.*

Communication model in the field of reproductive healthcare

33 *Riga O.O., Gordienko I.V., Marabyan R.V., Khotsenko G.O., Bezrukova YU.O.*

The health and features direction of premature infants to rehabilitation programs during the first three years of life

ACTUAL QUESTIONS OF PEDIATRICS

37 *Kokorkin D.N.*

Clinico-morphological features of aggressive cholesteatoma in children and adolescents with chronic suppurative otitis media

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, СИМПОЗІУМАХ З ЛІКАРСЬКОЇ ТЕМАТИКИ. ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ МІСТИТЬСЯ В ІНСТРУКЦІЇ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Мокія-Сербіна С.О., Чечель В.В.
Шляхи оптимізації підготовки до систематичного шкільного навчання дітей шестирічного віку з дефіцитом заліза

Пересипкіна Т.В.
Тенденції змін у стані здоров'я міських юнаків за даними ретроспективного аналізу

Усачова О.В., Сіліна Є.А., Конакова О.В., Пахольчук Т.М.
Сучасні клінічні особливості ерсиніозу у дітей

Руда В.І.
Рівень інвалідності при захворюваннях органів сечовидільної системи у дітей Хмельницької області

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Marko Kalliomaki, Seppo Salminen, Heikki Arvilommi, Pentti Kero, Pertti Koskinen, Erika Isolauri
Пробіотики та профілактика алергічних захворювань: спостереження за пацієнтами 4-річного віку в ході рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження

Черник-Булент А., Бахмани І.В., Мамедова Ф.М.
Случай остеодиспластической геродермии (мутация гена GORAB) у ребенка

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Леженко Г.О., Пашкова О.Є.
Обґрунтування тактики антибактеріальної терапії у дітей, хворих на гострий обструктивний бронхіт бактеріального генезу

Роль Бронхо-Ваксому (ОМ-85) в запобіганні загострення хронічного тонзиліту у дітей

Мельников О.Ф., Заболотный Д.И., Тынитовская О.И., Рыльская О.Г., Бредун А.Ю., Левандовская В.И.
Иммунологические аспекты локальной иммуномодуляции мукозальной вакциной системного действия у больных хроническим тонзиллитом и после тонзиллэктомии

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Марушко Р.В.
Споротвірні пробіотики та їх застосування у дітей

41 *Mokiya—Serbina S.A., Chechel V.V.*
Ways to optimize the preparation of a systematic school training of children six years of age with iron deficiency

45 *Peresyphkina T.V.*
Tendency of changes in the health status of city young men according to the retrospective analysis

48 *Usachova O.V., Silina E.A., Konakova O.V., Paholchuk T.M.*
Modern clinical features of Yersiniosis in children

53 *Ruda V.I.*
The level of disability in diseases of the urinary system in children Khmelnytsky region

FOREIGN STUDIES

58 *Marko Kalliomaki, Seppo Salminen, Heikki Arvilommi, Pentti Kero, Pertti Koskinen, Erika Isolauri*
Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial

61 *Chernik-Bulent A., Bahmani I.V., Mammadova F.M.*
Case of gerodermia osteodysplastica (mutation in GORAB gene) in the child

THE UPPER AND LOWER RESPIRATORY TRACT DISEASES

63 *G.A. Lezhenko, E.E. Pashkov*
Substantiation of tactics of antibacterial therapy in children with acute obstructive bronchitis of bacterial origin

69 **The Broncho-Vaxome (OM-85) role in an exacerbations preventing of the chronic tonsillitis among children**

73 *O.F. Melnikov, D.I. Zabolotnyi, O.I. Tynitovskaya, O.G. Rylskaya, A.Yu. Bredun, V.I. Levandovskaya*
Immunological aspects of local immunomodulation by systemic mucosal vaccine in patients with chronic tonsillitis and after tonsillectomy

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

77 *Marushko R.V.*
Sporforming probiotics and their usage in children

СИЛА ЗДОРОВОГО ПОДИХУ



Р. П.: № UA114350101 від 12.04.11 до 12.04.16; № UA99220101 від 10.07.14 до 10.07.19.



Інспірон® – перший генеричний фенспірид в Україні

- цілеспрямована комплексна протизапальна дія по відношенню до дихальних шляхів¹
- дозволене застосування у дітей з 2-х років²

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.
Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності.
Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139);
ПАТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8).

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

ІНСПІРОН®

Діюча речовина:

- 1) 1 таблетка містить фенспіриду гідрохлориду, у перерахуванні на 100% речовину, 80 мг;
- 2) 5 мл сиропу містять фенспіриду гідрохлориду у перерахуванні на суху речовину 10 мг.

Лікарська форма.

- 1) Таблетки, вкриті плівковою оболонкою; 2) Сироп.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на респіраторну систему. Інші засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів.
Код АТС R03D X03.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування гострих та хронічних запальних процесів ЛОР-органів та дихальних шляхів, хронічні обструктивні захворювання легень, у складі комплексної терапії бронхіальної астми.
- Сезонний та цілорічний алергічний риніт та інші прояви алергії з боку респіраторної системи та ЛОР-органів.
- Респіраторні прояви кору, грипу.
- Симптоматичне лікування коклюшу.

Противоказання.

Підвищена чутливість до фенспіриду або до будь-якого з компонентів препарату.

Побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи, нервової системи і з боку шкіри та підшкірної клітковини, з боку шлунково-кишкового тракту, загальні розлади³.

Фармакологічні властивості.

Інспірон® проявляє антибронхоконстрикторні та протизапальні властивості, зумовлені взаємодією кількох взаємопов'язаних механізмів:

- блокує H1-гістамінові рецептори та чинить спазмолітичну дію на гладку мускулатуру бронхів;
- чинить протизапальну дію;
- інгібує α 1-адренорецептори, які стимулюють секрецію в'язкого слизу.

Дітям препарат застосовують тільки з 2-х років і у вигляді сиропу.

¹ на підставі інструкції для медичного застосування ЛЗ Інспірон®, сироп.

² дітям препарат застосовують тільки у вигляді сиропу.

³ Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкціях для медичного застосування ЛЗ Інспірон®, таблеток та ЛЗ Інспірон®, сироп.

Міжнародна непатентована назва: Fenspiride.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

Белоусова О.Ю., Ганзий Е.Б.
Применение синбиотика «Колифагина ПРО» в комплексной терапии хеликобактерассоциированных заболеваний у детей

ИММУНОЛОГИЯ

Чернишова Л.И., Волоха А.П., Степановський Ю.С., Мостовенко Р.В., Янушевська Д.В., Гінка О.В., Бойко Я.Є.
Сімейна середземноморська лихоманка

Бондаренко А.В., Чернишова Л.И., Костюченко Л.В., Гильфанова А.М., Рабош Л.В.
Мікози у структурі інфекційного синдрому при первинних імунодефіцитах

Волоха А.П.
Епштейн—Барр вірусна інфекція у дітей

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Горобець А.О.
Принципи догляду за шкірою дітей з atopічним дерматитом

Левадна Л.О.
Рациональне вигодовування як ефективний профілактичний захід при алергічному діатезі

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Мінченко Д.О.
Експресія генів TIMP1, TIMP2, THBS1 та THBS2 у клітинах крові підлітків за умов ожиріння з нормальною та порушеною чутливістю до інсуліну

Зелінська Н.Б., Погадаєва Н.Л., Глоба Е.В., Шевченко І.Ю.
Вроджена дисфункція кори надниркових залоз у дітей внаслідок дефіциту ферменту 21-гідроксилази: клінічні прояви, ускладнення і підходи до їх корекції

ДЕТСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ

Деньга О.В., Мирчук Б.Н., Ходорчук И.В.
Применение препарата «Кальциум-Д» при профилактике осложнений в процессе ортодонтического лечения детей

Гавриленко М.А.
Цитологічне дослідження осадової частини слини у дітей з обмеженими можливостями

НЕВРОЛОГИЯ

Пипа Л.В., Лисиця Ю.М., Свістільнік Р.В.
Соматоформні (психосоматичні) розлади у дітей. Актуальність проблеми в сучасній педіатричній практиці (частина II)

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Материалы научно-практической конференции «Медико-социальные аспекты диагностики, лечения и реабилитации заболеваний у детей» 19–20 марта 2015 года г. Київ

85 O. Yu. Belousova, E. B. Ganziy
Application of synbiotic «Kolifagina PRO» in the complex treatment of helicobacter associated diseases in children

IMMUNOLOGY

91 Chernishova L. I., Volokha A. P., Stepanoskyi Yu. S., Mostovenko R. V., Yanushevskaya D. V., Ginka O. V., Boiko Ya. E.
Family Mediterranean fever

96 Bondarenko A. V., Chernyshova L. I., Kostyuchenko L. V., Gilfanova A. M., Rabosh O. V.
Mycoses in structure of infectious syndrome in primary immunodeficiencies

103 Volokha A. P.
Epstein—Barr viral infection in children

ALLERGOLOGY

111 Horobets A. O.
Skin care principles in children with atopic dermatitis

116 Levadna L. O.
Rational feeding as effective prophylactic measure in allergic diathesis

ENDOCRINOLOGY

119 Minchenko D. O.
Expression of TIMP1, TIMP2, THBS1 and THBS2 genes in blood cells of the obese adolescents with normal and impaired insulin sensitivity

123 Zelinska N., Pogadaeva N., Globa E., Shevchenko I.
Congenital adrenal hyperplasia in children due to 21-hydroxylase deficiency: clinical features, complications and approaches to their correction

CHILDREN'S DENTISTRY

128 Den'ga O. V., Mirchuk B. N., Hodorchuk I. V.
Use of «Calcium-D» in the prevention of complications during the orthodontic treatment of children

132 Gavrilenko M. A.
Cytological examination of the sedimentary part of saliva in children with disabilities

NEUROLOGY

135 Pyra L. V., Lisitsa J. N., Svistilnik R. V.
Psychosomatic frustration at children. The problem urgency in modern pediatrics (part II)

CONFERENCE MATERIALS

140 **The materials of the Scientific Conference «Medical and social aspects of the diagnosis, treatment and rehabilitation of the children», 19–20 March 2015, Kyiv**

Уважаемые коллеги! Дорогие Врачи!

Группа компаний «МедЭксперт»
сердечно поздравляет Вас
с профессиональным праздником —
Днем медицинского работника!

**Ваш ежедневный труд — образец самоотверженности
и профессионализма, милосердия и ответственности,
заботы и твердой решимости!**

**Вы оберегаете самое ценное — жизни людей.
Вы рядом с нами с первых и до последних дней.
Благодаря Вашей работе мы живем, радуемся новому,
любимся прекрасным и движемся вперед!**

**Поэтому сегодня, в который раз,
мы говорим Вам СПАСИБО!
Спасибо за жизнь! Спасибо за поддержку!
Спасибо за уверенность!**

**Крепкого Вам здоровья, счастья, благополучия!
Вдохновения, нескончаемой энергии,
осуществления всех желаний и надежд!
Новых идей и побед! Надежных партнеров
и верных друзей! Всех благ Вашим семьям
и мира нашей Стране!**

**С уважением
и любовью**



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.



Открытие нового завода «БИОФАРМА» — яркий пример развития экономики Украины

Сергей Гордиенко

16 июня 2015 г. в г. Белая Церковь в присутствии Министра здравоохранения Украины Александра Квиташвили, его первого заместителя Александры Павленко, посла Канады Романа Вашука, представителей посольств США, Австралии, Италии и других стран, главы Киевской областной государственной администрации Владимира Шандры и представителей международных финансовых учреждений торжественно открылся новейший биофармацевтический научно-производственный комплекс «Биофарма». Во время мероприятия руководство компании передало Министру здравоохранения Украины Александру Квиташвили медикаменты производства «Биофарма» общей стоимостью 1 миллион гривен для обеспечения потребностей Министерства обороны Украины, которые будут использованы для лечения пострадавших в АТО бойцов. Также состоялась церемония закладки первого камня (капсулы) в основание будущего предприятия по производству препаратов из плазмы донорской крови человека, которое станет крупнейшим на постсоветском пространстве и в Восточной Европе. Инвесторы и акционеры предприятия, среди которых украинские бизнесмены Константин Ефименко и Василий Хмельницкий, фонд Horizon Capital и банк FMO реализовали наиболее масштабный инвестиционный проект в биофармацевтической отрасли Украины.

В настоящий момент компания «Биофарма» выпускает 130 препаратов 11 фармакологических групп и является производителем №1 в таких сегментах украинского фармацевтического рынка, как препараты плазмы донорской крови, рекомбинатные препараты, пробиотики и так называемые «органопрепараты».

Выступая на торжественной церемонии открытия нового завода, **Министр здравоохранения Украины Александр Квиташвили** подчеркнул важность момента

для Украины: «Для меня огромная честь быть здесь, и я знаю, что за 40 миллионами инвестиций последует еще больше инвестиций. Мы хотим, чтобы фармсектор развивался, был конкурентоспособным, и чтобы мы работали не только с зарубежными компаниями, но и наши украинские компании выходили на мировые рынки, и это будет важным моментом для развития экономики Украины. Я — человек, который всю жизнь старался помочь частному бизнесу развиваться, и для меня такая инвестиция как раз и есть показателем нормально развивающегося фармсектора. Каждая инвестиция — это свидетельство веры в Украину, в ее будущее, в развитие экономики. Это новые рабочие места и тем самым инвестиция в социальную защиту». Александр Квиташвили поблагодарил инвесторов компании «Биофарма» и призвал других последовать их примеру. Также он зачитал приветственные слова Премьер-министра Украины Арсения Яценюка.

Председатель правления ЧАО «Биофарма» Александр Маковский отметил, что «новый НПК «Биофарма» — это мировое качество лекарственных средств в Украине. Более того — это первое фармацевтическое производство, построенное в стране «с нуля» за последние 100 лет. И это самая большая за всю историю независимой Украины иностранная инвестиция в фармацевтическую отрасль. Можно сказать, что это новый этап в развитии отечественной фармацевтической отрасли по уровню технологий, условиям труда, экологическим стандартам».

Глава Киевской областной государственной администрации Владимир Шандра указал на важность открытия завода для г. Белая Церковь, поскольку создаются новые рабочие места, увеличивается объем поступающих в бюджет города налогов, развивается инфраструктура. Особо он подчеркнул, что новейшее оборудование завода построено по энергоэффективным технологиям.



Председатель наблюдательного совета компании «Биофарма» Константин Ефименко отметил: «Мы реализуем наиболее масштабный инвестиционный проект в фармацевтической отрасли Украины. Открытие нового производственного комплекса сегодня является действительно неординарным событием, а также признаком инвестиционной привлекательности Украины и поводом для дальнейшего увеличения притока иностранных инвестиций. С запуском этого предприятия «Биофарма» станет лидером в сфере эффективных и современных технологий производства в Украине, создаст около 300 рабочих мест и расширит возможности для дальнейшего роста экспорта и поступления валютных средств в Украину. Наш завод работает в соответствии с национальными и международными стандартами производства лекарственных средств».

Советник Посла США в Украине по экономическим вопросам Вильям Лейтинен подчеркнул: «Это мероприятие демонстрирует, что инвестиции продолжают приходить в Украину в эти нелегкие времена реформ, и что украинские, американские и голландские инвесторы поддерживают Украину и верят в ее экономический потенциал и заинтересованы в ее экономическом развитии».

Олена Кошарна, учредитель и главный исполнительный директор Horizon Capital, сказала: «Эта инвестиция подтверждает нашу уверенность в украинской фармацевтической отрасли и веру в Украину. Я хочу поблагодарить управленческую команду компании за лидерство и наших партнеров за сотрудничество. Мы уверены, что благодаря высокому качеству продукции и увеличению производственных мощностей вдвое в результате запуска нового завода «Биофарма» достигнет еще больших успехов. Мы выражаем компании наше почтение за успешную деятельность на отечественном рынке, а также за экспорт в более чем 10 стран мира, что является свидетельством наивысшего качества продукции компании. Мы также гордимся сотрудничеством с FMO и нашими украинскими партнерами, которое дало нам возможность инвестировать реальные средства и создать высокотехнологические рабочие места, в то время как прямые иностранные инвестиции и новые возможности трудоустройства крайне необходимы для Украины. Больше всего мы гордимся тем, что «Биофарма» производит препараты плазмы крови для людей, которые получили тяжелые травмы и ожоги, которые борются с такими болезнями, как рак, для беременных женщин и других, кто нуждается в этой помощи более всего. Помимо производства жизненно необходимых лекарственных препаратов, «Биофарма» также поддерживает украинских военных, которые получили ранение во время АТО».

Идсерт Боерсма, директор по юридическим вопросам FMO, так прокомментировал это событие: «Мы очень довольны инвестицией в новое современное производственное предприятие «Биофарма» и уверены, что жизненно необходимые медицинские препараты станут более доступными для украинцев, а высокое качество обеспечит их выход на новые международные рынки и основу для еще большего роста».

Современный биофармацевтический НПЗ «Биофарма» был построен на средства украинских и иностранных



инвесторов (американской компании Horizon Capital и голландского банка развития FMO) за рекордно короткий срок — 1,3 года. Завод был спроектирован Linde Engineering (Германия), международной инжиниринговой компанией с большим опытом работы в фармацевтической отрасли, и соответствует современным нормативным требованиям и требованиям GMP (Good Manufacturing Practice).

Начало строительства второй очереди завода (по переработке плазмы крови) запланировано на август этого года. Инвестиции составят \$35 млн. На протяжении трех-пяти лет будет построен завод производственной мощностью 320 тонн, с поочередным запуском 160 и 320 тонн переработки. Проект нового завода-фракционатора разработан итальянской компанией Foster Wheeler. Новый завод значительно расширит существующие производственные мощности компании по переработке плазмы, которые на сегодня составляют до 90 тонн в год.

Строительство второй очереди завода позволит на 100% обеспечить население Украины отечественными препаратами из плазмы крови, которые не уступают по качеству импортным аналогам и являются более доступными по цене. Более того, это будет стимулировать проведение реформ, в частности активное развитие службы крови в Украине. Завод будет производить такие лекарственные средства, как иммуноглобулин, альбумин и фактор VIII. Производство препаратов будет осуществляться по собственной технологии, которая была разработана научной лабораторией компании «Биофарма» и успешно прошла экспертизу специализированного немецкого института вакцин и биологических лекарственных средств им. Пауля Эрлиха.

Таким образом, «Биофарма» продолжает инвестировать в развитие экономики Украины и фармацевтической отрасли в частности, создавая новые рабочие места и выпуская продукцию, которая может достойно конкурировать на украинском и международном рынках.

УДК:616-056.3-053.2-07:613.287

**Т.Р. Уманець¹, О.Г. Шадрін¹, В.А. Клименко²,
С.Л. Няньковський³, О.М. Плахотна², Г.С. Романова²,
О.М. Ащеулов², О.С. Няньковська³, М.С. Яцула³**

Основні положення настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока. Частина III. Діагностика алергії до коров'ячого молока

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

² Харківський національний медичний університет, Україна

³ Львівський національний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):14-18; doi10.15574/SP.2015.68.14

У статті наведено розділ 10 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). Наставови 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, діагностика, провокаційна проба.

Розділ 10. Оральна провокаційна проба у діагностиці АКМ

Введення

Тести для виявлення сенсibiliзації до білків коров'ячого молока КМ (шкірні алергопроби, визначення специфічного IgE) мають невисоку точність. Крім того, дані тести негативні за наявності відстроченої, не-IgE-індукованої алергії. Провокаційні проби вважаються сьогодні «золотим стандартом» для діагностики харчової алергії.

Оральна провокаційна проба (ОПП) є комплексним дослідженням, яке вимагає кількох годин часу від педіатра, середнього персоналу й родини та має ризик для пацієнта. Враховуючи частоту очікуваних реакцій, показання для проведення ОПП повинні визначитися дуже обережно. Більше того, хоча ОПП і вважається «золотим стандартом» діагностики АКМ багато років, але ще залишається багато спірних питань щодо того, які саме діти повинні пройти ОПП, і яка найкраща методика дослідження.

Визначення

Оральна провокаційна проба з КМ є діагностичним дослідженням *in vivo*, що дозволяє напевно підтвердити попередню підозру на АКМ. Існує 3 методики проведення проби:

а. Відкрита проба, де кожний знає, що дитині дається коров'яче молоко.

б. Одиночно-сліпа проба, де педіатр знає, коли дитині дається молоко, але батьки не знають цього.

в. Подвійно сліпа плацебо-контрольована ОПП, коли ні педіатр, ні батьки не знають, коли дитина отримує молоко.

Оральна провокаційна проба з наступною клінічною реакцією оцінюється як «позитивна», тоді як ОПП без клінічної реакції оцінюється як «негативна». Позитивна проба буде давати уявлення щодо дози, яка сприймається, якщо така існує. Також це допоможе планувати елімінаційну дієту з частковим або повним виключенням білків КМ.

Негайні та відстрочені реакції після ОПП

Алергічні реакції визначаються як негайні, якщо вони виникають протягом двох годин після прийому молока.

Реакції уповільненого типу з'являються пізніше двох годин [121,122]. Деякі автори реєструють реакції уповільненого типу навіть на 7-й [123], 9-й [124] та 14-й [125] дні. Однак протягом цього періоду діагностика уповільненої алергічної реакції дуже складна, тому що дитина повертається додому, де численні чинники оточуючого середовища (інфекції, дієтичні фактори, емоції, фізична активність тощо) можуть ускладнювати інтерпретацію діагнозу. Часто негайні та уповільнені симптоми одночасно присутні у однієї дитини [126].

Відкрита провокаційна проба

Це проста процедура, яка вимагає менше витрат від медичних установ. Ретельне клінічне обстеження проводиться протягом двох годин після виконання проби та повторно дитина повинна бути оглянута через кілька днів, що повинно бути зазначено у розкладі роботи клініки. Враховуючи простоту проведення, відкрита провокаційна проба є заходом першого вибору для оцінки несприятливої реакції на молоко. Однак у половині випадків відкрита позитивна провокаційна проба не відтворюється у подвійному сліпому плацебо-контрольованому тесті [127].

Проста сліпа ОПП

При простій сліпій ОПП педіатр знає, яка саме їжа дається дитині, але батьки не знають. Ця проба використовується рідше, ніж відкрита або подвійно сліпа плацебо-контрольоване дослідження, тому що вона має ті самі труднощі, що і подвійно сліпий тест, але з менш вірогідним результатом через можливість суб'єктивної оцінки дослідника. Проста сліпа ОПП може бути проведена як з плацебо, так і без нього, залежно від вимог лікаря та тривоги у пацієнта [128].

Як правило, проста сліпа ОПП складається з двох етапів: одна проба — з молоком, друга — з плацебо. Вони можуть бути проведені в один день (не менш ніж з двохгодинною перервою) або у різні дні. В один день проби можуть бути проведені тільки тоді, коли уповільнені алергічні реакції виключені заздалегідь.

У пацієнтів, у яких можуть виникнути алергічні реакції уповільненого типу, ці етапи ОПП повинні проводитися через декілька днів або тижнів одна від одної [129,130].

Таблиця 10.1

Відкрита або сліпа ОПП? Загальні показання

| | |
|--|---|
| Подвійно сліпа плацебо-контрольована проба | Метод вибору для наукових досліджень. Метод вибору при хронічних алергічних захворюваннях з алергічними реакціями сповільненого типу. Обов'язково при суб'єктивних симптомах. При невизначених результатах відкритого провокаційного тесту |
| Відкрита провокаційна проба | Для оцінки негайних симптомів при ІgЕ-залежній АКМ. Коли вірогідність негативного тесту висока, відкрита проба проводиться перед виконанням подвійної сліпої проби |

Таблиця 10.2

Відкрита або сліпа ОПП? Показання згідно з анамнезом

| Клінічна ситуація | Показання | Відкрита або сліпа | Місце проведення |
|---|---|--------------------|------------------|
| Анафілаксія на білки КМ | встановлення діагнозу; оцінка формування толерантності кожні 12 міс. | відкрита | стаціонар |
| Генералізовані або локальні реакції в одному органі (кропив'янка, ангіонабряк, блювота, респіраторні симптоми) протягом двох годин після вживання молока з позитивним результатом специфічного ІgЕ | встановлення діагнозу; оцінка формування толерантності кожні 9–12 міс. залежно від віку | відкрита | стаціонар |
| Клінічні ознаки протеїн-індукованого ентероколіту, пов'язаного з КМ, незалежно від рівня специфічних ІgЕ | встановлення діагнозу; оцінка формування толерантності кожні 18–24 міс. залежно від віку | відкрита | стаціонар |
| Атопічний дерматит середнього та важкого ступеня, резистентний до стандартної топічної терапії з наявністю підвищеного рівня специфічних ІgЕ до КМ. Атопічний дерматит різної важкості в асоціації з іншими алергічними симптомами (риніт, астма, діарея, блювання тощо), не залежно від присутності специфічних ІgЕ | показано | подвійно сліпа | стаціонар |
| Клінічна ситуація, не характерна для АКМ, відсутні алергічні реакції негайного типу, але пацієнт та його батьки впевнені щодо наявності АКМ та усі клінічні прояви пов'язують з вживанням молока | показано | подвійно сліпа | стаціонар |
| Перше введення молока у дитини, що сенсibilізована до білків КМ | показано | відкрита | стаціонар |
| Повторне введення молока після елімінаційної дієти, що тривала кілька місяців, незалежно від рівня специфічних ІgЕ при відсутності клінічних ознак АКМ | показано | відкрита | стаціонар |
| Клінічні суб'єктивні симптоми (нудота, абдомінальний біль, свербіж тощо) | показано | подвійно сліпа | стаціонар |
| Клінічна картина алергічної реакції сповільненого типу (хронічна діарея, коліт, алергічний проктоколіт, гастроєзофагеальний рефлюкс) з відсутністю специфічного до молока ІgЕ | показано | відкрита | вдома |

У пацієнтів з можливістю розвитку психологічних реакцій алерген має даватися першим. У цьому разі проба з плацебо буде даватися в інший день.

При позитивній простій сліпій ОПП діагноз потребує підтвердження подвійною сліпою плацебо-контрольованою ОПП. При негативній простій сліпій ОПП молоко повинне бути застосоване відкрито [131].

Подвійно сліпа, плацебо-контрольована оральна провокаційна проба (ПСПКОПП)

Ця проба вперше була застосована 19 травня 1973 року для визначення алергічних реакцій до харчових продуктів у дітей з бронхіальною астмою. Натепер ПСПКОПП є дослідженням вибору у діагностиці АКМ. При проведенні цього дослідження тільки та людина, яка виготовляє досліджуваний продукт, знає, чим він насправді є: плацебо чи молоком. Ця людина не контактує ані з лікарем, ані з дитиною або з її родиною, вона тільки готує їжу і сортує за принципом рандомізації. Код рандомізації отримують у закритих конвертах. Основною проблемою при підготовці плацебо є запобігання застосуванню продуктів, які можуть бути алергенними. Загалом використання амінокислотних сумішей при проведенні ОПП робить це дослідження більш захищеним від невір-

них тлумачень. Якщо використовують інші продукти у якості плацебо, відсутність сенсibilізації має біти досліджена за допомогою шкірних тестів. Після закінчення проби коди відкриваються, а результат обговорюється з пацієнтом або його батьками. Реакція на плацебо можлива, але зустрічається рідко [132].

Відкрите або сліпе? Загальні показання

Вибір процедури має відбуватися згідно з показаннями, зазначеними у табл.10.1 (загальні показання) та табл. 10.2 (показання згідно з анамнезом).

Провокаційні проби можуть проводитися амбулаторно, коли шкірний прик-тест є негативним, рівень специфічного ІgЕ до молока низький та немає даних щодо наявності в минулому переконливих симптомів негайної АКМ.

Для тих пацієнтів, які мали в анамнезі анафілактичні реакції або переконливі симптоми негайних реакцій на молоко, навіть за наявності негативних результатів лабораторних та шкірних тестів, ОПП проводиться під наглядом лікаря у стаціонарі.

Попередня оцінка сенсibilізації до КМ

У керівництві DRACMA надано специфічні рекомендації для оцінки сенсibilізації з використанням шкірних

прик- та апікаційного тестів та/або визначення специфічного IgE. Слід пам'ятати, що рівень сироваткового специфічного IgE до КМ та розміри папул при шкірному тестуванні не вказують на тяжкість можливих алергічних реакцій [3,133].

Діагностична елімінаційна дієта

Тестове застосування елімінаційної дієти може бути корисним для визначення у пацієнтів порушень. Пробна елімінаційна дієта є одночасно і діагностичною, і лікувальною процедурою у дітей з підозрою на АКМ (див. секцію «Діагностична елімінаційна дієта») [134,135].

Клінічна оцінка

Для проходження процедури ОПП пацієнт має бути здоровим, не мати інфекційних епізодів лихоманки, блювоти, діареї, риніту або астми [136]. Атопічний дерматит має бути у стабільному стані протягом не менше одного тижня до проведення ОПП, без коливань у клінічних симптомах, що може зробити оцінку тесту важкою. Збільшення проявів атопічного дерматиту на понад 10 балів за шкалою SCORAD вважається мінімальним порогом для визначення достовірного погіршення атопічного дерматиту [137]. Дитина має припинити вживання антигістамінних препаратів щонайменше за 72 години до ОПП [138].

Переваги ОПП

Переваги позитивної ОПП включають переконливий діагноз АКМ, який передбачає зменшення занепокоєння щодо невідомості стану дитини та необхідність подальшої суворої елімінації молока, зменшення ризику випадкового вживання білків КМ. Перевагою негативної ОПП є розширення дієти та поліпшення якості життя пацієнта. Це дозволяє усунути марні витрати на спеціальні суміші.

Обмеження ОПП

Процедура ОПП пов'язана з ризиком, вимагає витрат праці, часу та коштів. Перед проведенням ОПП деталі процедури, ризику та переваги мають бути обговорені з пацієнтом або його родиною. Негайні системні реакції можуть бути тяжкими, їх не можна передбачити на підставі сенсibiлізації. Існує певна кореляція між тяжкими симптомами в анамнезі та симптомами після ОПП [139,140]. Крім того, були визначені фактори ризику для більш серйозних реакцій після ОПП: нестабільна або тяжка астма, прогресуючі важкі реакції, реакції на невелику кількість молока або лікування препаратами бета-адренергічних антагоністів. Для мінімізації ризику венозний доступ повинен бути збережений під час проведення ОПП. У Європейських рекомендаціях вказано, що у маленьких дітей внутрішньовенний доступ повинен бути застосований тільки в окремих випадках [141]. Ці рекомендації беруть до уваги той факт, що смертність від анафілаксії частіше зустрічається у віці після 5 років. З огляду на це важливо проводити ОПП під наглядом лікарів з досвідом у дитячій алергології і мати усе обладнання та препарати для надзвичайних ситуацій [142]. ОПП є більш стандартизованою для IgE-залежних, ніж для IgE- незалежних реакцій. В останньому випадку спостереження повинно бути продовжено протягом тривалого часу.

Оральна провокаційна проба у дітей з попередньою анафілактичною реакцією

Наявність анафілактичної реакції на молоко в анамнезі є протипоказанням до ОПП, за винятком ситуацій:

- якщо важка реакція відбулася відразу після одночасного введення багатьох продуктів (типова ситуація для дітей на грудному вигодовуванні при введенні прикорму);
- для оцінки формування толерантності до молока після періоду елімінації.

Місце проведення та обладнання для провокаційної проби

Провокаційна проба є дуже трудомістким дослідженням та має певний ризик для пацієнта. Кожна особа, яка проводить таке дослідження у дітей або дорослих з очікуваною АКМ, повинна вміти та мати необхідне обладнання для надання невідкладної допомоги та для лікування анафілактичної реакції [143]. Першим кроком є вирішення, чи може дослідження бути проведене вдома, або пацієнт повинен перебувати під безпосереднім постійним наглядом лікаря. Існує багато специфічних умов, які потрібно брати до уваги у кожній конкретній ситуації. Ідеальними умовами є лікарняні, амбулаторні або стаціонарні [144]. За наявності високого ризику виникнення важкої реакції та за необхідності проведення провокаційної проби вона повинна проводитися в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії. Процедура повинна проводитися за наявності внутрішньовенного доступу та потребує подовженого лікарського нагляду. Проби при низькому рівні ризику та при співпраці пацієнта можуть бути проведені у кабінеті лікаря. При реакціях сповільненого типу буде потрібний подовжений термін спостереження. Для надання необхідної допомоги пацієнту при виникненні симптомів під час проведення дослідження усі провокаційні проби мають проводитися за наявності усього необхідного обладнання [145].

Підготовка до провокаційної проби

Існують відомості, що обробка молока, включаючи кип'ятіння (та, можливо, висушування), не має впливу на алергенність коров'ячого молока [146]. Таким чином, рідке цільне молоко, обезжирене сухе молоко та дитячі молочні суміші використовуються у якості матеріалу для провокаційної проби у різних клініках [147]. При використанні плацебо, яким є суміш з екстенсивним гідролізом білків КМ, може виникати випадкова алергічна реакція у деяких дітей з алергією [148–151]. Взагалі, відповідно до деяких літературних джерел, гідролізати коров'ячого молока та соєві суміші можуть вважатися плацебо [152,153]. При проведенні провокаційної проби з використанням дегідрованого коров'ячого молока у капсулах, лактоза використовується у якості плацебо. Однак «капсули» не є ідеальними для відтворення ефекту молока, тому що оральна фаза відсутня та непереносимість лактози асоційована у дітей з АКМ [154,155].

Процедура провокаційної проби

За відсутності порівняльних досліджень між різними протоколами проведення провокаційних проб не існує універсального алгоритму щодо часу та доз молока для проведення цієї проби. Дослідники рекомендують індивідуальні дози та час залежно від клінічної історії пацієнта [156,157].

Пропонується початкова доза в 0,1 мл, але вона може змінюватися залежно від ризику виникнення реакції та типу алергічної реакції (IgE-залежна чи незалежна). Проведення провокаційної проби шляхом нанесення алергену тільки на губи пропонується у якості початкового засобу безпеки для оральної проби у деяких дослідженнях при IgE-залежній АКМ. Ця процедура починається з нанесення краплі молока на нижню губу на дві хвилини зі спостереженням появи локальної або системної реакції протягом наступних 30 хвилин [158].

Алгоритм провокаційної проби:

1. Загальна доза повинна розраховуватися відповідно до максимальної вжитої дози на порцію або враховувати вагу пацієнта.
2. Використовувати той самий тип молока, який пацієнт буде отримувати щодня при негативних результатах провокаційної проби.

3. Обрати у якості плацебо найменш алергенний продукт з перевагою до того типу молока, який пацієнт буде вживати щодня при позитивних результатах проби.

4. Починати з дози, яка точно нижча за порогову, наприклад та кількість, яку пацієнт отримував перед даним дослідженням.

5. Взагалі початкова доза — одна крапля або 0,1 мл, але у випадку високого ризику використовують одну краплю молока, розчинену у воді у співвідношенні 1:100.

6. Дозу потрібно давати кожні 20–30 хвилин, що буде мінімізувати ризик важкої алергічної реакції та дозволить провести ідентифікацію найнижчої провокуючої дози.

7. Збільшення дози відбувається логарифмічно. Наприклад: 0,1; 0,2; 0,5; 1,5; 4,5; 15,40 та 150 мл (загальний об'єм 212 мл [159]; або 0,1; 0,3; 1,0; 3,0; 10; 30 та 100 мл (загальний об'єм 145 мл [160]); або 0,1; 0,3; 1; 3; 10; 30 та 100 мл (загальний об'єм 144 мл [11, 46]).

8. Для мінімізації можливостей ідентифікації молока (його відмінностей від плацебо) молока розводиться плацебо у співвідношенні 50:50.

9. При введенні плацебо застосовують таку саму послідовність доз у різні дні.

10. Процедуру переривають при появі перших об'єктивних симптомів.

11. Враховуються тільки ті реакції, що з'явилися протягом 2–3 годин після припинення процедури.

12. Завершіть негативну ОПП проведенням відкрито-го введення коров'ячого молока.

Для відстрочених реакцій діють ті самі правила, за винятком:

Правило 4: почніть з дози 0,1 мл.

Правило 5: виключено.

Правило 6: інтервал в цьому випадку повинен бути підрахований за даними анамнезу.

Правило 11: визначте реакцію, яка з'явилася протягом 24–48 годин після припинення процедури.

Інтерпретація результатів

Оральна провокаційна проба з коров'ячим молоком повинна припинятися при появі перших симптомів алергії [161]. Суб'єктивні симптоми алергії включають свербіж, нудоту або дисфагію, відчуття бронхіальної обструкції, диспноє, зміну поведінки, прострацію, головний біль або відмову від молока.

Об'єктивні симптоми включають:

- генералізовані уртикарії;
- еритематозий висип зі свербіжем;
- блювоту або біль у животі;
- закладеність носа;
- ринорею;
- ринокон'юнктивіт;
- зміни тембру голосу;
- стридор;
- ларингоспазм;
- інспіраторний стридор;
- кашель та/або свистячі хрипи;
- блідість шкіри;
- зміни поведінки;
- підвищення частоти серцевих скорочень принаймні на 20% (це може бути проявом тривоги);
- зменшення артеріального тиску на понад 20%;
- колапс;
- анафілаксію.

Іноді суб'єктивні симптоми можуть бути провісниками алергічної реакції, що починається. Якщо дитина здатна засвоювати молоко без реакції, провокаційна проба може розцінюватися як негативна для негайної реакції,

але необхідно принаймні 24–48 годин для виключення можливості відстроченої реакції.

Лабораторні дані для інтерпретації ОПП

Спроби використовувати лабораторні дослідження для підтвердження результатів ОПП мають довгу історію. Триптаза сироватки та 1-метилгістамін сечі можуть оцінюватися у якості параметрів для моніторингу оральної провокаційної проби у дітей, але їхня точність недостатня [162]. Зменшення еозинофілії крові та підвищення вмісту сироваткового еозинофільного катіонного протеїну (ЕСР) на 8–24 годині після позитивної проби розглядалися у якості індикатора позитивної харчової провокаційної проби [163], але ці результати неможливо було відтворити [164,165]. Діти грудного віку з екземою та АКМ показують значне підвищення системної проалергічної ІЛ-4 відповіді при інтестинальному контакті з алергеном [166,167]. А негативну оральну провокаційну пробу з коров'ячим молоком асоційовано з підвищенням рівнів ЕСР та TNF- α . Діти грудного віку з алергією та відстроченими інтестинальними маніфестаціями мають підвищення рівня фекального TNF- α [168]. Однак ці спостереження недостатні для діагнозу.

Інтерпретація відстрочених реакцій

Для точного визначення відстрочених реакцій при АКМ був запропонований протокол для двофазної ОПП у пацієнтів, в основному з інтестинальними симптомами від двох годин та до п'яти днів після застосування молока. Ці процедури допоможуть розрізнити негайну IgE-залежну та відстрочену IgE-незалежну АКМ [169]. При синдромі IgE-незалежного протеїн-індукованого ентероколіту ризик негайних реакцій у перші часи низький, а симптоми починають з'являтися в межах 1–4 години після застосування молока. Уся порція для проби може бути введена поступово протягом 45 хвилин та розділена на три маленькі порції [170].

Після проби...

Негативна провокаційна проба з повторним відкритим вживанням коров'ячого молока уявляється пацієнтам важливим кроком до «нормального» особистого та соціального життя. Однак багато пацієнтів не вживають багатьох продуктів та продовжують «неофіційну» елімінаційну дієту. Причинами цього є страх присутності АКМ, повернення шкірного свербіжу та висипу після вживання молока [171]. Після негативних результатів провокаційної проби пацієнт не повинен бути виключеним з медичного моніторингу для запобігання таким елімінаціям та для проведення повторної оцінки можливих мінорних скарг (наприклад гастроінтестинальних), які пов'язані з АКМ.

Висновки

Оральна провокаційна проба вважається стандартом для діагностики АКМ. Робоча група ААААІ, враховуючи європейські заяви, нещодавно повторно визначила показання до проведення ОПП з коров'ячим молоком, додавши деякі не зазначені раніше стани.

Показання для ОПП з коров'ячим молоком:

- a. Підтвердження підозри на АКМ.
- b. Періодичне спостереження за станом дитини та моніторинг ремісії АКМ.
- c. Оцінка толерантності при позитивному шкірному прик-тесті у дітей на грудному вигодовуванні з підозрою до АКМ, які ще не отримували протеїнів коров'ячого молока.
- d. Оцінка толерантності до продуктів, що перехресно реагують з білками коров'ячого молока (яловичина, кобиляче та осляче молоко та ін.).

е. Обстеження осіб, що мають декілька дієтичних обмежень на підставі суб'єктивних скарг.

ф. Виключення можливих реакцій на молоко при хронічних захворюваннях, таких як atopічний дерматит або алергічний еозинофільний езофагіт.

г. Визначення порогу толерантності до білків молока.

Подвійно сліпа, плацебо-контрольована ОПП є методом вибору при проведенні наукових досліджень та при невизначеності результатів відкритої провокаційної проби. У всіх інших випадках перевага надається відкритій ОПП. Проби проводяться в умовах стаціонару, крім випадків, коли у патогенезі хвороби має місце уповільнена алергічна реакція (хронічна діарея, коліт, алергічний проктоколіт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба) та рівень специфічних IgE знаходиться у межах норми. При

низькому ризику виникнення ускладнень та наявності комплаєнсу з пацієнтом можливе проведення ОПП амбулаторно.

Усі процедури при проведенні проб мають певний ризик та потребують затрат трудових ресурсів, часу та коштів. Проби необхідні при плануванні елімінаційних режимів, сприяють зменшенню ризику невиправданих обмежень. Негативні проби розширюють перелік страв у дієті і тим самим підвищують якість життя пацієнтів, дозволяють економити кошти на використанні спеціальних штучних сумішей.

Список літератури зі 171 джерела знаходиться в редакції

Основные положения руководства по ведению больных с аллергией к коровьему молоку. Часть III. Диагностика аллергии к коровьему молоку

Т.Р. Уманец¹, О.Г. Шадрин¹, В.А. Клименко², С.Л. Няньковский³, О.М. Плахотна², Г.С. Романова², О.М. Ащеулов², О.С. Няньковська³, М.С. Яцула³

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

² Харьковский национальный медицинский университет, Украина

³ Львовский национальный медицинский университет, Украина

В статье представлен 10 раздел руководства Всемирной организации аллергологов 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. Рекомендации разработаны рабочей группой по инициативе Ассоциации аллергологов, Ассоциации детских гастроэнтерологов и нутрициологов, Ассоциации иммунологов, аллергологов и иммунореабилитологов Украины и при поддержке МЗ Украины.

Ключевые слова: аллергия, коровье молоко, диагностика, провокационная проба.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):14-18; doi10.15574/SP.2015.68.14

The main provisions of the guideline for the management

of patients with the cow's milk allergy. Part iii — diagnostics of cow's milk allergy

T.R. Umanets¹, O.G. Shadrin¹, V.A. Klymenko², S.L. Nyankovskyy³, O.M. Plachotna², G.S. Romanova², O.M. Asheulov², O.S. Nyankovska³, M.S. Jazula³

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

² Kharkiv National Medical University, Ukraine

³ Lviv National Medical University, Ukraine

The article presents the 10th sections 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. 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, diagnostics, food challenge.

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 аллергология».

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.

Няньковский 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.

Плахотная О.Н. — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета. Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-а; тел.: (057)338-20-69.

Романова Г.С. — к.м.н., ассистент каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета. 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.

Няньковская 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 30.03.2015 г.

УДК: 616-053.2-079.46612.112.92

Н.В. Банадига

Диференційна діагностика симптому еозинофілії у практиці лікаря-педіатра

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):19-23; doi10.15574/SP.2015.68.19

У статті показано алгоритм диференційної діагностики поширеного симптому — еозинофілії у дітей. З метою ілюстрації існуючих діагностичних труднощів цього симптому наведено клінічний випадок, який мотивує діагностичну та лікувальну тактику лікаря в конкретній ситуації.

Ключові слова: діти, еозинофілія, діагностика, токсокароз.

Симптом еозинофілії — досить поширене явище у дітей. Передусім лікар намагається встановити її походження, яка саме патологія проявляється, у тому числі, еозинофілією. Здебільшого діагностичний алгоритм розробляється у двох напрямках: виявлення гельмінтозів/паразитозів, діагностика алергічної патології. Існує багато причин виникнення еозинофілії. Зважаючи на відносно збільшення кількості пацієнтів, у яких діагностується підвищена кількість еозинофілів у периферичній крові, суттєві труднощі диференційного діагнозу, існує потреба в обговоренні окремих ключових положень.

Серед причин, що викликають еозинофілію, виділяють [1,2,3]:

— паразитарні захворювання та гельмінтози (аскаридоз, ентеробіоз, токсокароз, шистосомоз, анкілостомоз, оністорхоз, ехінококоз, стронгілоїдоз інші);

— алергічні захворювання (атопічний дерматит, атопічна бронхіальна астма, алергічний риносинусит, поліноз, кропив'янка, набряк Квінке, сироваткова хвороба);

— дифузні захворювання сполучної тканини (ревматоїдний артрит, вузликівий периартеріт, системний червоний вовчак, склеродермія, гранулематоз Вегенера);

— захворювання системи крові (лейкоз, лімфогранулематоз, перніціозна анемія, сімейний гістіоцитоз);

— захворювання легень (еозинофільна пневмонія, легеневий інфільтрат, саркоїдоз, алергічний аспергильоз, синдром Леффлера);

— злоякісні пухлини (пухлина Вільямса, рак щитовидної залози, шкіри, статевих органів, аденокарцинома матки та шлунка, карциноматоз);

— імунodefіцитні стани (синдром Віскотта—Олдріча, Т-лімфопатії, дефіцит імунoglobulinів);

— захворювання шкіри (герпетиформний дерматит, пемфігус, лишай, пухирчатка);

— інша патологія (цироз печінки, туберкульоз лімфатичних вузлів, спленектомія, перитонеальний діаліз, резидуальний період ГРВІ, сімейний еозинофільний лейкоцитоз, дефіцит магнію);

— вживання медикаментозних засобів (антибіотики пеніцилінового ряду, еуфілін, протитуберкульозні препарати, сульфаніламід, вітаміни групи В (гіпервітаміноз В12), фенібут, статеві гормони).

Еозинофілія виникає внаслідок посилення диференціації клітин-попередниць і проліферації еозинофілів у кістковому мозку за рахунок продукції інтерлейкінів (ІЛ-5, -3, -4, -13); активації взаємодії між еозинофілами й ендотеліальними клітинами, що призводить до збільшення

адгезії та міграції еозинофілів; посилення хемокінових зв'язків з еозинофілами; активації та деструкції зрілих еозинофілів.

Механізм виникнення еозинофільного синдрому [1,5] може бути імунoglobulin-залежним або імунoglobulin-незалежним. Виявлення підвищеного вмісту Ig E, Ig G в крові свідчить про алергічну або гельмінтно-інвазивну патологію. Водночас нормальний або знижений рівень імунoglobulinів може вказувати на онкологічний, гематологічний, імунodefіцитний стан. З цих міркувань під час обстеження дитини необхідно визначити основну з ймовірних причин еозинофілії: інфекційні, алергічні, дерматологічні, онкологічні, легеневі захворювання, системні захворювання сполучної тканини, васкуліти, гранулематози, ендокринні, серцево-судинні, шлунково-кишкові захворювання, отруєння (свинцем, а-триптофаном, нікелем, ридиновою олією), сімейну або ідіоматичну еозинофілію.

Диференційна діагностика гіпереозинофільного синдрому потребує виділення провідного клінічного синдрому, що визначає наступний діагностичний алгоритм [3,4,6]. Зокрема серед найбільш частих клінічних симптомів вирізняють наступні синдроми:

1) *шкірний* (колагенози, неопроцес, атопічний дерматит, кропив'янка, набряк Квінке, мастоцитоз, багатоформна ексудативна еритема, синдром Стівенса—Джонсона, Лайєла);

2) *бронхолегеневий* (бронхіальна астма, паразитози, бронхолегеневий аспергильоз, синдром Леффлера, синдром Черджа—Стросса, вузликівий периартеріт) [2];

3) *гепатолієнальний* (мієлопроліферативні захворювання, паразитози, онкологія печінки та шлунково-кишкового каналу);

4) *лихоманка* (мієлопроліферативні захворювання, лімфогранулематоз, лімфолейкоз, онкологія, паразитози);

5) *суглобово-м'язовий* (колагенози, вузликівий периартеріт, еозинофільний фасциїт, гранулематоз Вегенера);

6) *кардіальний* (еозинофільний міокардит Кімурі, ідіопатичний еозинофільний синдром Дреслера).

У клінічній практиці еозинофілію слід розмежовувати за важкістю (незначна — до 10% від загальної кількості лейкоцитів, помірна — 10–20%, висока — понад 20%) та тривалістю. Еозинофілія понад $1,5 \times 10^9/\text{л}$ трактується як гіпереозинофільний синдром, який зустрічається, зокрема, при спадковому імунodefіциті — синдромі Оменна. Симптом еозинофілії може бути варіантом норми, це стосується дітей, що народилися недоношеними (явище непостійне і зникає при досягненні фізіологічних значень маси тіла).

Еозинофільний синдром зустрічається в різноманітних варіантах і класифікується таким чином: помірна та виразна еозинофілія, висока, надвисока. Найчастіше виявляються помірна ($0,6-1,5 \times 10^9/\text{л}$) еозинофілія, яка супроводжується ураженням тканин при пневмонії, посиленням болю в м'язах, суглобах. Накопичення еозинофілів при цьому обмежене специфічними органами та тканинами-мішенями. Помірна еозинофілія характерна для еозинофільного целюліту (синдром Велля), еозинофільної пневмонії (синдром Леффлера), еозинофільного фасциту (синдром Шульмана). Поєднання її з васкулітами, нейропатією і бронхіальною астмою свідчить про синдром Черджа—Стросса. Виразна і стабільна еозинофілія може супроводжуватися лейкоцитозом і спостерігається при пухирчатці, шкірному лишайі, екзофоліативному дерматиті, псоріазі, шкірному свербіжці, екземі, токсичному дерматиті, іхтіозі, мікозах.

Висока еозинофілія ($1,5-3 \times 10^9/\text{л}$) спостерігається частіше при медикаментозній алергії, а також при еозинофільній лейкоемії, і супроводжується розмноженням юних клітин у кістковому мозку, крові або характеризується атипівною каріотипу, що є морфологічною ознакою еозинофілії.

Надвисоку еозинофілію (понад $3 \times 10^9/\text{л}$) спостерігають при паразитарних хворобах (трихінельоз, ехінококоз, філяріатоз). За відсутності або недостатності етіологічних факторів надвисокої еозинофілії і наявності одного органа-мішені слід запідозрити діагноз саме ідіопатичного гіпереозинофільного синдрому.

Діагноз гіпереозинофільного синдрому потребує виключення алергічних та аутоімунних захворювань та присутності трьох критеріїв:

— еозинофілія — понад $1,5 \times 10^9/\text{л}$, що триває понад шість місяців;

— поліоргани ураження (гепатоспленомегалія, ураження серцевих клапанів, серцева недостатність, дифузні або вогнищеві ураження ЦНС, фіброз легень, лихоманка, зниження маси тіла, анемія);

— відсутність ознак алергії або паразитарної інвазії.

Принципове значення має вибір адекватного обсягу параклінічних досліджень. У повсякденній практиці педіатра/сімейного лікаря здебільшого зустрічається набутий еозинофільний синдром (рис. 1).

Відповідно до вищевказаного алгоритму лікар проводить необхідні лабораторні загальноклінічні дослідження крові та сечі, біохімічне дослідження (протейнограма, печінкові, ниркові проби, гострофазові показники запалення), визначення яйця глистів, паразитів у калі; імунологічні (загальний та специфічні IgE, IgG, лімфограма, антипаразитарні антитіла); мієлограма; морфологічні дослідження та інструментальні (рентгенологічні, комп'ютерна томографія, ЕхоКС, УЗД, ендоскопія з прицільною біопсією) обстеження, із залученням до консультації профільних спеціалістів.

За такого широкого кола ймовірних причин слід ретельно аналізувати наявну клінічну симптоматику. Передусім це стосується діагностики гельмінтозів та паразитозів, оскільки нерідко лікар, отримавши позитивні результати сумарних антитіл до тих чи інших паразитів, одразу розпочинає лікування. Однак існує потреба зіставити результати обстеження з наявними клінічними проявами. Зокрема у разі присутності паразитів/гельмінтів у дитини спостерігається інтоксикаційний синдром (зниження або відсутність апетиту, нудота, головні болі, запаморочення, субфебрилітет), тривалість та виразність якого в кожному випадку буває різною. Окрім того, може турбувати тривалий кашель, болі в грудній клітці, задишка, болі в м'язах або суглобах. При огляді пацієнта вирізняють наступні патологічні симптоми: висип, що нагадує алергічний, набряки на обличчі та повіках, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія.

Нерідко симптом висипу складно диференціювати зі справді алергічного походження висипом. За таких обставин слід брати до уваги, що алергічний висип (кропив'янка, atopічний дерматит) супроводжується сверблячкою, сухістю шкіри, поліморфними елементами (міхурці, папули, ескоріації, мокнуття), які нерідко пов'язані із порушеннями в дієтичному харчуванні або дефектами догляду. Важливою відмінною ознакою при глистяних і паразитарних інвазіях є закономірність сверблячки саме вночі, в ділянці зовнішніх статевих органів, безсоння, плаксивість, надмірна збудливість.

Персистуюча еозинофілія, особливо прогресуюча, за умов не з'ясованої причини, потребує консультації лікаря-гематолога для диференціації із серйозними гематологічними захворюваннями. Наприклад, лімфогранулематозу притаманні: скарги на болі в кістках, суглобах, слабкість, кашель, лімфаденопатія (переважно одностороння, периферичні лімфатичні вузли суттєво збільшені, щільні на дотик, злучені конгломератом), лихоманка, гепатоспленомегалія. При неходжкінській лімфомі спостерігаються: загальна слабкість, лихоманка, втрата маси тіла, обмеження рухової активності; симптоми залежать від локалізації пухлини (черевна порожнина — збільшення розмірів живота, кишкова непрохідність; ЦНС — головний біль, зниження слуху та зору, парези, паралічі тощо). Питання диференційної діагностики вирішують дослідження кісткового мозку або біопсія лімфатичного вузла, комп'ютерна томографія.

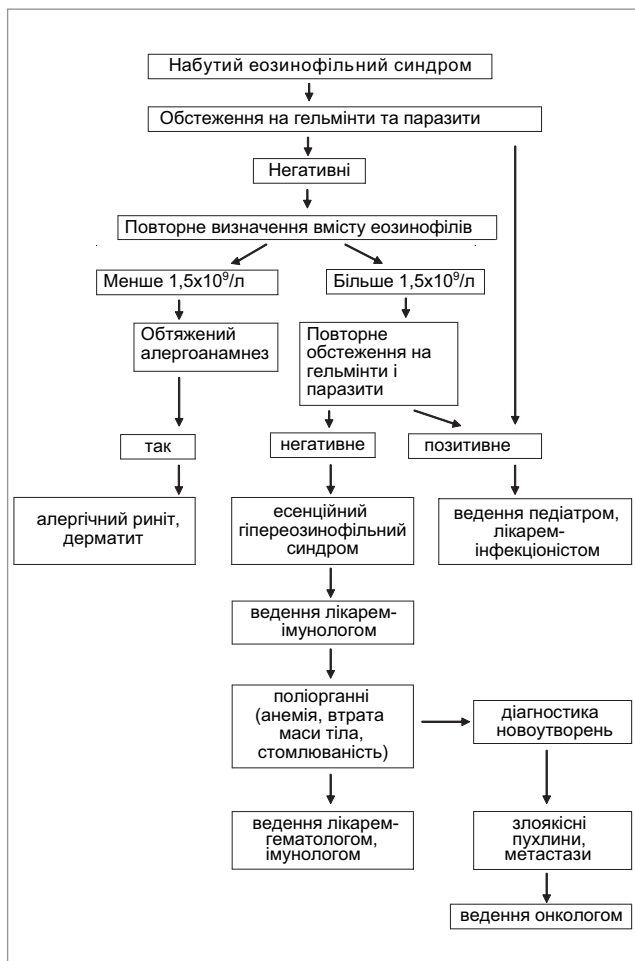


Рис.1. Диференційний алгоритм еозинофільного синдрому у дітей

З метою диференціації симптому еозинофілії, що супроводжує колагенози, слід брати до уваги наступні критерії аутоімунних уражень: суглобовий синдром, серцева недостатність загостреного генезу, гіпертермія, гепатоспленомегалія, втрата маси тіла, фіброзні зміни в легенях, анемія, прояви поліорганної недостатності.

Еозинофілією можуть проявлятися й окремі первинні імунodefіцитні стани, однак переважно ті, що супроводжуються гіперімуноглобулінемією Е. Наприклад, прояви синдрому Віскотта—Олдріча охоплюють рецидивні гнійні інфекції шкіри, ЛОР-органів, легень; геморагічний синдром та екзему, які з'являються вже на першому році життя. Лабораторними маркерами імунodefіциту є: тромбоцитопенія, тромбоцитопатія, Т-лімфоцитопенія, низький рівень ІgМ, високий вміст сироваткових ІgА та ІgЕ.

Еозинофілія у периферичній крові нерідко супроводжується інфільтрацією тканин органів-мішеней. Тому наступним є дослідження органів грудної клітки, особливо за наявності хоча б мінімальної симптоматики (кашель, задишка, бронхообструктивний синдром). Виявлені еозинофільні інфільтрати в легеневій тканині можуть спостерігатися при бронхіальній астмі, еозинофільній пневмонії, алергічному, бронхолегеневому аспергільозі, саркоїдозі, синдромі Леффлера, екзогенному алергічному альвеоліті, паразитарних інвазіях. Відсутність інфільтративних змін у легеневій тканині при рентгенологічному обстеженні дитини із наростаючою еозинофілією не є приводом до припинення діагностичного алгоритму.

Наводимо клінічний випадок, який демонструє складність та послідовність діагностичного пошуку.

Хлопчик С., 2,5 року, був госпіталізований в інфекційне відділення зі скаргами (зі слів бабусі) на зниження апетиту, спотворення смаку (їсть землю, крейду), субфебрилітет, «летючі» висипання на шкірі, сверблячку, збільшення розмірів живота, задишку, малопродуктивний кашель, періодично шумне дихання, загальну слабкість, млявість. З анамнезу вдалось з'ясувати, що дитина хворіє близько 2,5 міс., коли було вперше виявлено еозинофілію. Привернув до себе увагу той факт, що хлопчик контакту-

вав із собакою, цуценята якої згодом усі загинули. Тоді ж у гематологічному відділенні було проведено всебічне обстеження (у т. ч. стерильна пункція, що не виявила патологічних змін), надалі встановлено діагноз: «Лейкемоїдна реакція за еозинофільним типом. Токсокароз, аскаридоз». Проведено десятиденний курс лікування альбендазолом у віковій дозі. Стан дитини при повторній госпіталізації важкий, обумовлений інтоксикаційним, бронхообструктивним, циркуляторно-гіпоксичним синдромами, гепатоспленомегалією, сидеропенією, еозинофільним лейкоцитозом (ер. $3,98 \times 10^{12}$ 1/л, Нb — 87 г/л, к. п. — 0,65, лейкоцити — $50,7 \times 10^9$ 1/л, базофіли — 0%, еозинофіли — 87%, паличкоядерні — 0%, сегментоядерні — 3%, моноцити — 0%, лімфоцити — 10%, тромбоцити — $417,9 \times 10^9$ 1/л, ретикулоцити — 2,7%, гематокрит — 0,30 л/л, ШОЕ — 9 мм/год). Проведено біохімічний аналіз крові: заг. білок — 88 г/л, сечовина — 3,7 ммоль/л, креатинін — 0,048 мкмоль/л, глюкоза — 3,45 ммоль/л, холестерин — 2,6 ммоль/л, білірубін заг. — 11,1 мкмоль/л, К — 4,95 ммоль/л, Na — 135,1 ммоль/л, Са — 1,1 ммоль/л, АЛАТ — 1,07 ммоль/(л.год); АсАТ — 0,785 ммоль/(л.год); амілаза — 35 г/(л.год), ЛФ — 883 од./л (N 480 од./л), сироваткове залізо — 4,4 ммоль/л.

Мієлограма: кістковий мозок нормальної клітинності, без ознак бластної інфільтрації, усі ростки збережені. Мієлоїдний ряд з виразною еозинофільною асоціацією (41%). Еритроїдний росток розвивався за нормобластним типом з елементами мегалоцитотворення, у межах норми. Мегакаріоцитарний ряд діяльний.

Рентгенограма органів грудної клітки: змін не виявлено. ЕКГ: синусова тахікардія, ЧСС 145–181 за 1 хв., помірні обмінні зміни в міокарді. УЗД внутрішніх органів: печінка збільшена, паренхіма неоднорідна, підвищеної ехогенності з множинними дифузними ділянками зниженої ехогенності розмірами 3–6 мм. Судинний малюнок збіднений. Жовчний міхур видовженої форми, з лабільним перегином у нижній верхній третинах, гачкоподібним виходом, стінки не потовщені — 1 мм, виявлено пристінковий осад. Підшлункова залоза: голівка і тіло не збільшені, хвіст — помір-

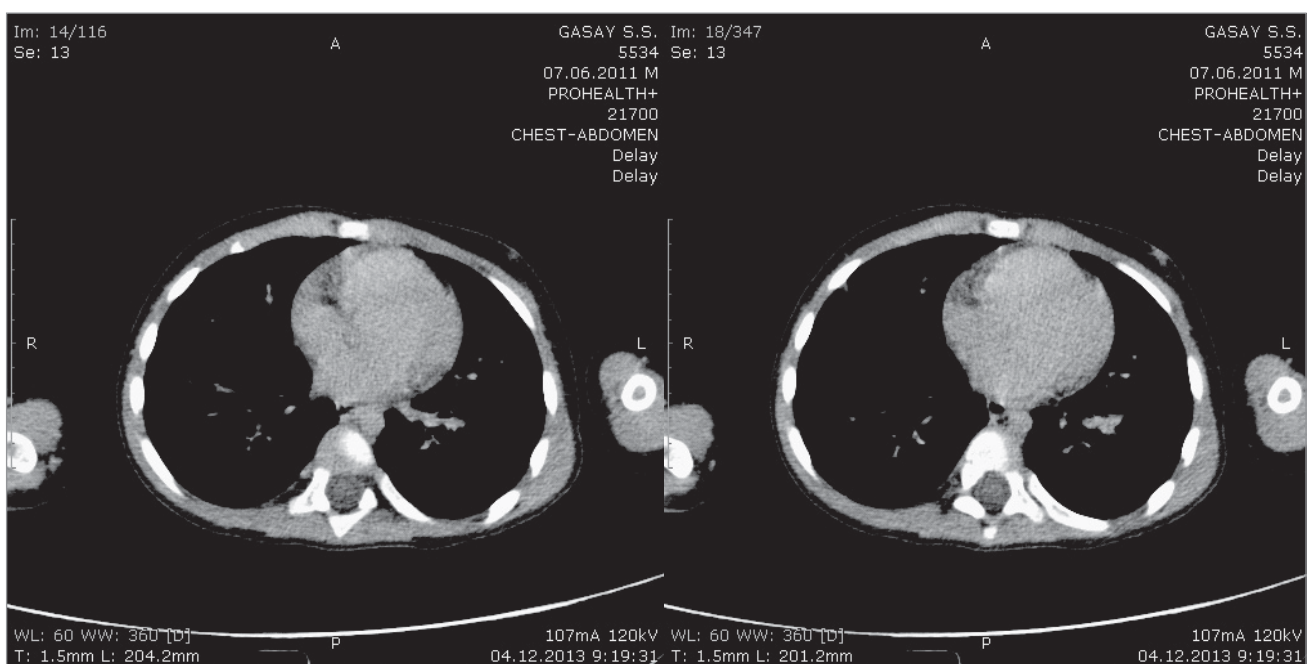


Рис. 2. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки

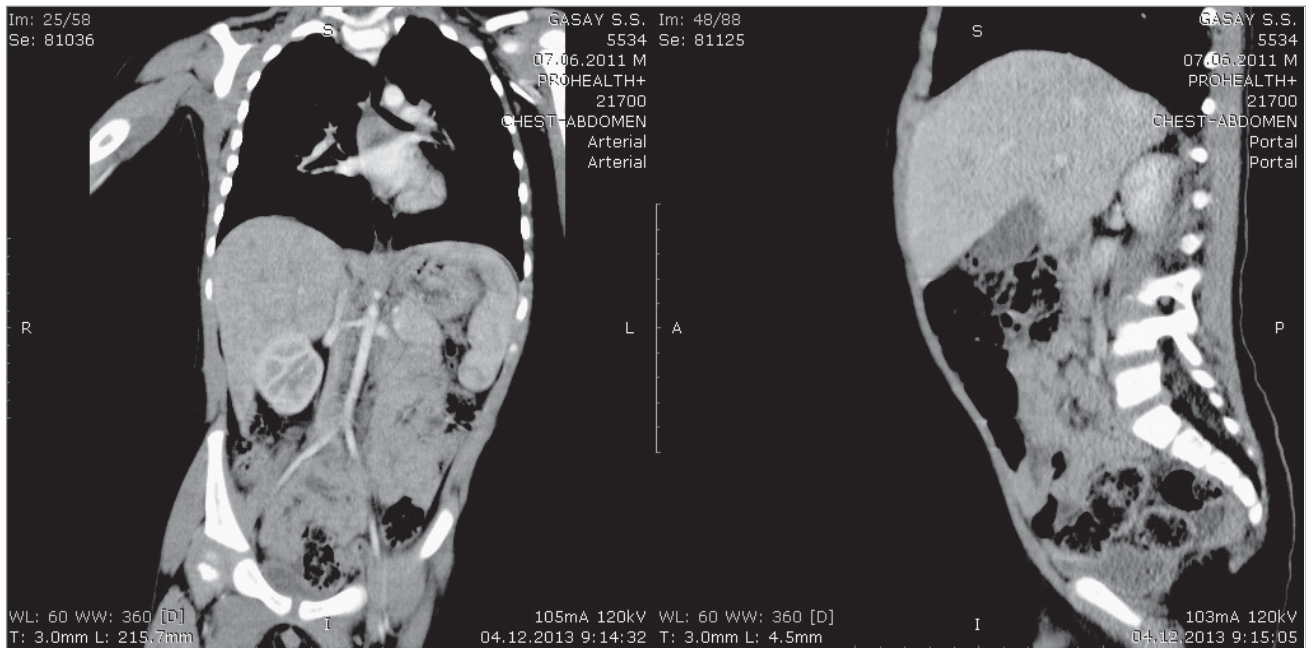


Рис. 3: а) томографія органів грудної та черевної порожнини в прямій проекції; б) томографія органів черевної порожнини та малого тазу в боковій проекції

но розширений, структура однорідна, дрібнозерниста. Селезінка гомогенна, розміром 82x52 мм. Нирки розміщені типово, звичайної форми і розмірів. Ехокардіоскопія: аорта та аортальний клапан без змін. Ліве передсердя не розширене, функція і структура клапанів не порушені. ЛК — фізіологічна регургітація, трьохствулковий клапан — норма. Ознак легеневої гіпертензії не виявлено. Камери серця не розширені. Порожнина лівого шлуночка (ЛШ) не збільшена. Дефектів перегородок не виявлено. У порожнині ЛШ візуалізується діагональна додаткова хорда. Товщина і рух задньої стінки ЛШ в нормі. Скоротливість міокарда, фракція викиду добра (63%).

Аналіз калу на яйця глистів: не виявлено.

За час перебування у стаціонарі утримувались субфебрилітет, тахіпное, тахікардія в спокої (130–150 за 1 хв.), нарости явища бронхіальної обструкції, яка була резистентна до бронхолітичної і глюкокортикостероїдної терапії, збільшилась гепатомегалія, утримувалася еозинофілія (80% і 68%), незважаючи на застосоване комплексне лікування. Усе це обумовило необхідність проведення комп'ютерної томографії з доведеним контрастуванням, що виявила: вогнищево-інфільтративні зміни в легенях, враховуючи щільність за типом «матового скла» і гіпереозинофілію в периферичній крові, що відповідали еозинофілній пневмонії. Діагностовано помірну вну-

трішньогрудну лімфаденопатію (рис. 2), багатовогнищеве ураження печінки, селезінки зі збільшенням органів у розмірах (рис. 3а), перипортальну, брижову, заочеревинну лімфаденопатію, малий тазовий асцит (рис. 3б).

Надалі отримані дані ІФА крові: IgG до *Toxocara canis* — 2,91 г/л (при IgG > 1,1 г/л результат позитивний), при повторному визначенні — 5,4 г/л. Клінічний діагноз: «Токсокароз, генералізована форма: еозинофільна пневмонія, ускладнена бронхообструктивним синдромом, ДН II ст., кардіо-васкулярним синдромом, НК II ст., гепатит у стадії портальної гіпертензії, панкреатит, лейкоцитарна реакція за еозинофілним типом, мезаденіт».

Даний клінічний випадок демонструє низьку діагностичну цінність рентгенографії органів грудної клітки для виявлення еозинофілних інфільтратів, складність терапевтичної тактики лікування токсокарозу (існують різні підходи до тривалості специфічної терапії — 10 або 21 день), резистентність бронхообструктивного синдрому не лише до етіопатогенетичної, але й до інгаляційних, а згодом — і системних глюкокортикостероїдів у поєднанні із бронхолітичною терапією. Усе вищевказане акцентує увагу практичних лікарів на необхідності ретельного збору анамнезу і застосування інформативного комплексу обстежень, що надалі забезпечить адекватну терапію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Казмірук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В. Є. Казмірук, Л. В. Ковальчук. — Вінниця: НОВА КНИГА, 2006. — С. 460—466.
2. Костроміна В. П. Визначення сукупності клініко-лабораторних проявів бронхообструктивного синдрому при встановленні діагнозу бронхіальної астми у дітей / В. П. Костроміна // Укр. пульм. монол. журн. — 2012. — № 4. — С. 25—29.
3. Майданник В. Г. Гельмінтози у дітей / В. Г. Майданник, М. В. Хайтович, Г. Г. Юхименко. — К.: Дорадо-Друк, 2012. — 604 с.
4. Blanton R. Echinococcosis. Textbook of Paediatrics / R. Blanton. — 19th ed. / Eds.: R. M. Kliegman [et. al.]. — Saunders Elsevier, 2011. — P. 1237—1239.
5. Chitkara R. Parasitic pulmonary eosinophilia. Semin. Respir. / R. Chitkara, G. Krishna // Crit Care Med. — 2006. — Vol. 27 (2). — P. 171—184.
6. Dent A. E. Toxocarasis (Visceral and Ocular Larva Migrants) / A. E. Dent, J. W. Kazura // Nelson Textbook of Paediatrics. — 19th ed. / Eds.: R. M. Kliegman, B. F. Stanton, N. F. Shopr [et. al.]. — Saunders Elsevier, 2011. — P. 1227—1229.

Дифференциальная диагностика симптома эозинофилии в практике врача- педиатра

Н.В. Банадыга

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

В статье представлен алгоритм дифференциальной диагностики частого симптома — эозинофилии у детей. С целью демонстрации существующих диагностических трудностей этого симптома представлен клинический случай, мотивирующий диагностическую и лечебную тактику врача в конкретной ситуации.

Ключевые слова: дети, эозинофилия, диагностика, токсокароз.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):19-23; doi10.15574/SP.2015.68.19

Differential diagnosis of symptoms of eosinophilia in the practice of doctor-pediatrician

N.V. Banadyha

« I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University Ministry of Health of Ukraine»

In the article is shown the algorithm of differential diagnosis of common symptom — eosinophilia in children. In order to illustrate the existing diagnostic difficulties of clinical symptoms was presented a case that motivates diagnostic and therapeutic tactics by doctor in particular situation.

Key words: children, eosinophilia, diagnosis, toxocarosis.

Сведения об авторах:

Банадыга Наталья Васильевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии УНИПО ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины». Адрес: г. Тернополь, Майдан Воли, 1; тел.: (0352) 52-67-47.

Статья поступила в редакцию 30.04.2015 г.

НОВОСТИ

«Научный прорыв: в Украине создан единственный в мире препарат для лечения причин возникновения опасного вида рака»

24 июня 2015 г. состоится пресс-конференция на тему: «Научный прорыв: в Украине создан единственный в мире препарат для лечения причин возникновения опасного вида рака». Украинские ученые получили убедительные результаты 32-х доклинических и 20-ти клинических исследований, которые оказались сенсационными: испытуемый препарат отечественного производства показал высокие результаты эффективности по влиянию на вирус папилломы человека (ВПЧ), в том числе на его онкогенные типы. Фармацевтическими лабораториям ни в одной стране мира до сих пор не получено действующего вещества, способного противодействовать ВПЧ. То есть Украина первой создала уникальный препарат, который имеет доказанное прямое противовирусное действие на ВПЧ и дает возможность вылечить некоторые болезни, имеющие онкологическую перспективу, в частности, дисплазию шейки матки

у женщин, которая почти гарантированно приводит к раку шейки матки.

Участники: Вячеслав Каминский, директор Киевского Центра репродуктивной и перинатальной медицины, Алла Корнадская, зав.отделением «Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» Светлана Рыбалко, зав.лаборатории экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций Института эпидемиологии и инфекционных заболеваний им. Л. Громашевского, Владислав Онищенко, председатель ОО «Союз потребителей медицинских услуг, лекарственных средств и изделий медицинского назначения», Анатолий Новик, председатель наблюдательного совета ООО «НПК «Экофарм», Александр Гриневич, зам. генерального директора ООО «НПК «Экофарм».

Адрес проведения: ул. Крещатик, 4, конференц-зал. Нужна аккредитация. Телефоны: 067-770-07-57, 050-800-59-03.

Источник: УНИАН

УДК 616-053.31:614.1:313.1

О.О. Дудіна¹, А.В. Терещенко², Р.О. Моїсеєнко²

Сучасні перинатальні технології — важлива складова поліпшення здоров'я дітей

¹ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», м. Київ, Україна
²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):24-29; doi10.15574/SP.2015.68.24

Мета — проаналізувати та оцінити вплив сучасних перинатальних технологій на рівень захворюваності дітей.

Матеріали та методи. Проаналізовано залежність захворюваності дітей від переорієнтації перинатальної служби на доказові медико-організаційні технології. Застосовано методи епідеміологічного аналізу, статистичний.

Результати. В Україні останніми роками розпочалася переорієнтація перинатальної служби на науково-обґрунтовану практику та доказовий менеджмент. Впровадження в діяльність сфери охорони здоров'я сучасних перинатальних технологій сприяло зменшенню перинатальної патології матерів та новонароджених і захворюваності дітей раннього і дошкільного віку при збереженні негативної тенденції захворюваності дітей віком 7–14 та 15–17 років.

Виявлено достатню силу впливу впровадження сучасних перинатальних технологій на зниження рівня захворюваності новонароджених, дітей першого року життя та віком 0–6 років на окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, — ВШ з 95% ДІ 0,45 (0,45–0,46), 0,39 (0,39–0,39) та 0,45 (0,45–0,46) відповідно; дітей першого року життя на хвороби органів дихання — ВШ з 95% ДІ 0,8 (0,79–0,82); крові й кровотворних органів та окремих порушень із залученням імунного механізму — ВШ з 95% ДІ 0,46 (0,46–0,47).

Висновки. Переорієнтація сфери охорони здоров'я на сучасні перинатальні технології сприяла позитивній тенденції перинатальної патології і захворюваності дітей раннього і дошкільного віку.

Ключові слова: перинатальна допомога, переорієнтація на науково-обґрунтовану практику та доказовий менеджмент, регіоналізація, захворюваність.

Вступ

В умовах низького рівня народжуваності особливого значення набуває якість здоров'я нових поколінь дитячого населення держави [1, 6, 7, 8, 10]. З хворих дітей не може вирости здоровий народ [2]. Цей постулат цілком логічно можна застосувати щодо раннього онтогенезу: із хворих новонароджених не можуть вирости здорові діти. Невипадково, у формулюваннях завдань та індикаторів Цілей Розвитку Тисячоліття простежується особливий пріоритет здоров'я і добробуту жінок, матерів і дітей [3]. Важливою детермінантою формування здоров'я дітей є здоров'я матерів і новонароджених, зокрема, стан здоров'я вагітних жінок, характер перебігу пологів, фізіологічна зрілість плода тощо [6, 9, 10].

За значущістю для становлення здоров'я дитячого організму і, отже, здоров'я нації перинатальний період унікальний і не порівнянний з жодним іншим віковим періодом. Він є стартовим, таким, що визначає потенціал здоров'я людини на все подальше життя, а перинатальна патологія стоїть у витоків більшості дитячих захворювань. Роль перинатальної складової важлива і в зниженні рівня здоров'я населення країни [11].

Наразі відомо, що навіть у країнах із низьким рівнем доходу новаторські підходи до організації перинатальної допомоги, зокрема, впровадження сучасних перинатальних технологій та регіоналізації перинатальної допомоги, яка передбачає використання високотехнологічного обладнання, послідовних організаційних і адміністративних заходів, які б сприяли забезпеченню доступності належної перинатальної допомоги з повним циклом надання медичної допомоги жінкам та дітям, починаючи з первинного рівня і закінчуючи високоспеціалізованою медичною допомогою усім категоріям пацієнтів відповідно до складності випадку, можуть поліпшити здоров'я нових народжуваних поколінь, значно знизити рівень перинатальної патології та її віддалених наслідків, зокрема, зменшити рівень захворюваності дітей та малюкової смертності [4, 5].

Тому забезпечення якості та безпеки перинатального догляду є пріоритетним завданням служби охорони здоров'я матері і дитини України на сучасному етапі. Вплину-

ти на поліпшення якості перинатальної допомоги реально лише при запровадженні всесвітньо визнаних медико-організаційних технологій, що ґрунтуються на доказах.

Мета роботи — проаналізувати та оцінити вплив впровадження переорієнтації перинатальної допомоги на науково-обґрунтовану практику і доказовий менеджмент на рівень захворюваності новонароджених, дітей першого року життя, раннього і дошкільного віку.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використано дані державної статистики про захворюваність дитячого населення України. Проаналізовано рівень захворюваності дітей у цілому по Україні в розрізі основних класів хвороб і вікових категорій за 2004–2014 рр. Проведено оцінку ефективності впровадження сучасних перинатальних технологій на стан здоров'я матерів, захворюваність новонароджених, дітей першого року життя, раннього і дошкільного віку, з розрахунками сили впливу за показниками відношення шансів (ВШ) за критерієм непотрапляння в загальноприйнятту в біології і медицині смугу 0,83 (нижня межа) — 1,20 (верхня межа) з урахуванням 95 відсоткового довірчого інтервалу (ДІ). Це смуга, в межах якої результат не залежить достовірно від впливу. Для наочності розраховано стандартну похибку. Проведено розрахунки за абсолютними показниками в межах України, а не за інтенсивними (табл. 1, 2, 4).

Результати дослідження та їх обговорення

В Україні переорієнтація діяльності закладів перинатальної допомоги на науково-обґрунтовану практику шляхом розробки і впровадження клінічних протоколів, лікувально-діагностичні технології яких ґрунтуються на даних надійних досліджень, розпочата з 2004 р. За цей період розроблено з дотриманням принципів доказової медицини, затверджено відповідними наказами МОЗ України та впроваджено в діяльність закладів охорони здоров'я матері і дитини понад 50 клінічних протоколів. Регіоналізація перинатальної допомоги в країні започаткована у 2011 р. Наразі сформовано нормативно-

Таблиця 1

Аналіз ефективності переорієнтації закладів перинатальної допомоги на засади доказової медицини

| Найменування індикатора | 2004 р. | 2014 р. | ВШ з 95% ДІ | Стандартна похибка ВШ |
|---|---------|---------|------------------|-----------------------|
| Аборти (на 1000 жінок фертильного віку) | 21,1 | 10,4 | 0,46 (0,45-0,46) | 0,004 |
| Анемія вагітних (на 100 жінок, які закінчили вагітність) | 36,4 | 24,1 | 0,55 (0,55-0,56) | 0,005 |
| Преєклампсія, еклампсія вагітних (на 100 жінок, які закінчили вагітність) | 3,4 | 2,0 | 0,58 (0,56-0,59) | 0,014 |
| Ускладнені пологи (на 100 пологів) | 63,2 | 31,6 | 0,26 (0,26-0,27) | 0,005 |
| Частота народжених хворими і захворілих новонароджених (на 1000 народжених живими) | 244,3 | 149,8 | 0,54 (0,54-0,55) | 0,005 |
| Частота народжених хворими і захворілих доношених новонароджених (на 1000 народжених живими доношених новонароджених) | 220,4 | 119,4 | 0,48 (0,47-0,48) | 0,006 |
| Частота народжених хворими і захворілих недоношених новонароджених (на 1000 недоношених новонароджених) | 824,1 | 769,3 | 0,97 (0,95-1,0) | 0,024 |
| Захворюваність новонароджених (на 1000 народжених живими) на: | | | | |
| - окремі стани перинатального періоду | 293,1 | 158,1 | 0,45 (0,45-0,46) | 0,005 |
| - внутрішньоматкову гіпоксію та асфіксію в пологах | 82,5 | 19,3 | 0,22 (0,22-0,23) | 0,01 |
| - синдром респіраторного розладу та інші респіраторні стани | 13,9 | 11,4 | 0,82 (0,79-0,85) | 0,02 |
| - уроджені аномалії, деформації та хромосомні порушення | 22,6 | 23,05 | 1,01 (0,9-1,04) | 0,014 |

правові засади регіоналізації перинатальної допомоги, розроблено національну систему її моніторингу і оцінки.

Станом на 01.01.2014 р. в усіх регіонах проведено реструктуризацію закладів перинатальної допомоги за первинним, вторинним і третинним рівнем перинатальної допомоги, у 21 регіоні створено заклади перинатальної допомоги III рівня, у тому числі в 11 регіонах за сприянням Національного проекту «Нове життя» — нова якість охорони материнства та дитинства створено, укомплектовано кваліфікованим медичним персоналом і високотехнологічним обладнанням перинатальні центри III рівня.

Впровадження у діяльність служби охорони здоров'я матері і дитини сучасних перинатальних технологій, що ґрунтуються на доказах, зокрема, регіоналізації перинатальної допомоги, рододопомочі, орієнтованої на участь сім'ї, ведення партограми, демедикалізації пологів, активного ведення III періоду пологів, первинної реанімації та теплового захисту новонароджених, виключно грудного вигодовування тощо, сприяло позитивній динаміці перинатальної патології у вагітних, роділь і породіль та здоров'я новонароджених (табл. 1).

За даними проведеного аналізу виявлено достатню силу впливу впровадження регламентованих клінічними протоколами сучасних медико-організаційних технологій з доведеною ефективністю в діяльність закладів перинатальної допомоги на позитивну динаміку найбільш вагомих чинників життєздатності потомства на усіх етапах його розвитку: абортів — ВШ з 95% ДІ 0,46 (0,45–0,46), анемії вагітних, які є своєрідним «маркером» рівня життя і здоров'я жінки і плода, — ВШ з 95% ДІ 0,55 (0,55–0,56), преєклампсій і еклампсій вагітних — ВШ з 95% ДІ 0,58 (0,56–0,59), а також на частоту загальноновизнаного критерію якості надання перинатальної допомоги — ускладнені пологи — ВШ з 95% ДІ 0,26 (0,26–0,27).

За даними таблиці 1 не виявлено впливу впровадження регламентованих клінічними протоколами сучасних медико-організаційних технологій з доведеною ефективністю в діяльність закладів перинатальної допомоги на частоту народжених хворими і захворілих недоношених новонароджених та на уроджені аномалії, деформації та хромосомні порушення: ВШ з 95% ДІ 0,97 (0,95–1,0) і 1,01 (0,9–1,04) відповідно, при цьому встановлено слабкий

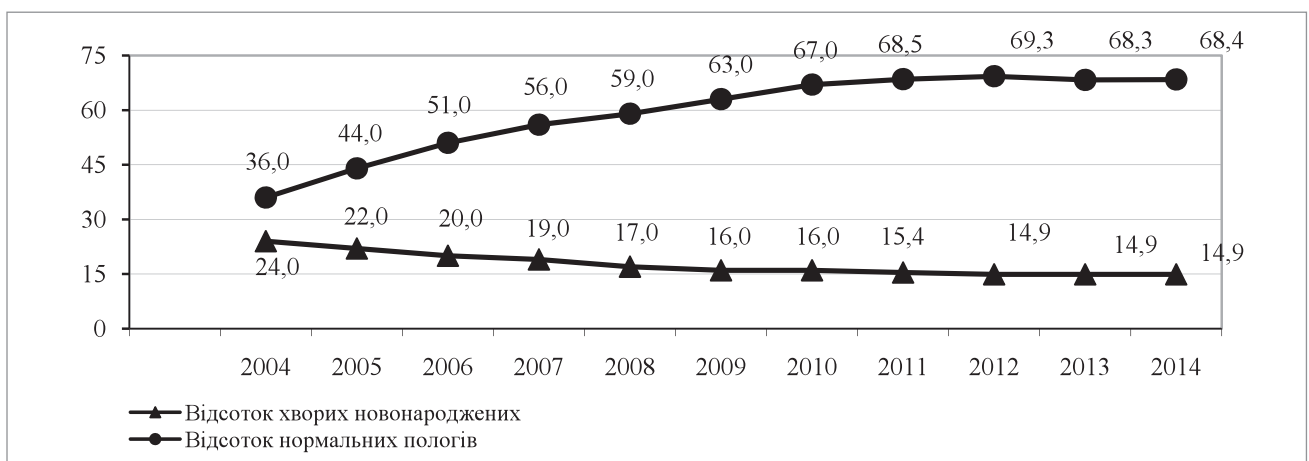


Рис. Частота нормальних пологів, а також хворих і захворілих новонароджених дітей в Україні за 2004–2014 рр.

Таблиця 2

Динаміка захворюваності серед дітей різних вікових груп в Україні за 2004–2013 рр. (на 1000 відповідного населення)

| № пор. | Рік спостереження | Вік дітей | | | |
|--------|-------------------|-----------|-----------|------------|-------------|
| | | до 1 року | 0–6 років | 7–14 років | 15–17 років |
| 1 | 2004 | 1890,4 | 1606,5 | 1122,3 | 864,2 |
| 2 | 2005 | 1827,8 | 1658,3 | 1158,4 | 911,4 |
| 3 | 2006 | 1786,1 | 1655,2 | 1151,2 | 940,4 |
| 4 | 2007 | 1730,1 | 1712,0 | 1198,1 | 1008,6 |
| 5 | 2008 | 1639,1 | 1664,8 | 1218,3 | 1028,3 |
| 6 | 2009 | 1604,8 | 1658,6 | 1291,4 | 1125,1 |
| 7 | 2010 | 1591,9 | 1681,3 | 1355,7 | 1209,0 |
| 8 | 2011 | 1560,6 | 1631,8 | 1348,9 | 1218,9 |
| 9 | 2012 | 1479,5 | 1565,7 | 1565,7 | 1188,2 |
| 10 | 2013 | 1450,7 | 1545,4 | 1305,8 | 1220,1 |
| 11 | 2014 | 1454,5 | 1410,9 | 1206,4 | 1151,1 |
| | Темп приросту | -0,23 | -0,12 | 0,07 | 0,33 |

вплив на синдром респіраторного розладу та інші респіраторні стани: ВІШ з 95% ДІ 0,82 (0,79–0,85).

Ефективність впровадження регламентованих клінічними протоколами перинатальних медико-організаційних технологій з доведеною ефективністю, зокрема, збільшення частоти нормальних пологів, підтверджена поліпшенням здоров'я нових поколінь.

У цілому по Україні частота народжених хворими і захворілих новонароджених із масою тіла ≥ 500 г зменшилася з 24,0 на 100 народжених живими у 2004 р. до 14,9 у 2014 р., ВІШ з 95% ДІ 0,55 (0,55–0,56) (рис.).

При цьому частота народжених хворими і захворілих недоношених новонароджених у 2004 р. була у 3,7 разу вищою, ніж доношених, а у 2014 р. — у 6,4 разу. Якщо частота народжених хворими і захворілих доношених новонароджених за цей період знизилася на 45,8% — ВІШ з 95% ДІ 0,48 (0,47–0,48), то недоношених — лише на 6,6% — ВІШ з 95% ДІ 0,97 (0,95–1,0). Надто повільні зрушення стану здоров'я недоношених новонароджених можуть бути зумовлені збільшенням частки недоношених дітей з надзвичайно і екстремально малою при народженні масою тіла і складністю їх виходження.

Зменшення частоти народжених хворими і захворілих новонароджених за період дослідження відбулося переважно за рахунок зниження залежної від впровадження сучасних перинатальних технологій з доведеною ефективністю патології. Так, рівень захворюваності новонароджених на окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, знизився у 1,9 разу — ВІШ з 95% ДІ 0,45 (0,45–0,46), переважно за рахунок зниження рівня захворюваності на внутрішньоматкову гіпоксію і асфіксію в пологах (у 4,3 разу) — ВІШ з 95% ДІ 0,22 (0,22–0,23), синдром дихальних розладів (у 1,2 разу) — ВІШ з 95% ДІ 0,82 (0,79–0,85). Однак у цілому при позитивній динаміці утримувалася тенденція зростання рівня народження немовлят із соціально значущою патологією — уродженими аномаліями, деформаціями та хромосомними порушеннями — 22,6% у 2004 р. і 23,05% у 2014 р. — ВІШ з 95% ДІ 1,01 (0,9–1,04), що може зумовлюватися збільшенням мутагенного навантаження на населення репродуктивного віку і потребує як оновлення екосистеми, так і впровадження організаційно-функціональної моделі системи просвіти населення, що базується на визначенні факторів ризику, впровадження системи забезпечення населення основами медико-генетичних знань щодо здорового способу життя для збереження здоров'я майбутніх поколінь.

Після народження частота хворих дітей збільшується. За даними ВООЗ, у формуванні стану здоров'я внесок соціальних чинників і способу життя становить близько 40 %, чинників забруднення довкілля — 30%, біологічних чинників — 20%, медичного забезпечення — 10%. Проте ці величини є усередненими, не враховують вікових особливостей дітей, формування патології в окремі періоди їх життя, поширеності чинників ризику. Роль тих або інших соціально-генетичних і медико-біологічних чинників у розвитку несприятливих змін у стані здоров'я залежить від статі і віку індивідуума.

Тому рівень і тенденції захворюваності в окремих вікових групах мають свої особливості. Так, загалом в Україні рівень захворюваності дітей першого року життя упро-

Таблиця 3

Динаміка захворюваності дітей першого року життя за деякими класами хвороб в Україні за 2004–2014 рр. (на 1000 дітей відповідного віку)

| Клас хвороб | Рік | | | | | | Відношення 2014 р. до 2004 р. (%) |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------------------------|
| | 2004 | 2009 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | |
| Деякі інфекційні та паразитарні хвороби | 46,5 | 38,7 | 35,4 | 35,4 | 34,7 | 32,8 | 70,5 |
| Хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму | 132,0 | 102,2 | 75,4 | 75,4 | 70,5 | 71,2 | 53,9 |
| Хвороби нервової системи | 89,9 | 85,4 | 66,3 | 66,3 | 62,8 | 62,4 | 71,4 |
| Хвороби ока та його придаткового апарату | 54,3 | 57,9 | 54,0 | 54,0 | 52,2 | 51,8 | 95,4 |
| Хвороби вуха та соскоподібного відростка | 36,8 | 31,5 | 27,3 | 27,3 | 26,5 | 27,0 | 73,4 |
| Хвороби органів дихання | 916,0 | 820,7 | 810,6 | 810,6 | 810,4 | 812,2 | 88,7 |
| Природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії | 52,2 | 46,8 | 44,3 | 44,3 | 44,9 | 45,9 | 87,9 |
| Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді | 268,8 | 189,2 | 144,2 | 144,2 | 137,2 | 136,0 | 50,6 |

Таблиця 4

Динаміка захворюваності дітей віком 0–6 років включно за окремими класами зареєстрованих хвороб в Україні за 2004–2014 рр. (на 1000 дітей відповідного віку)

| Клас хвороб | Рік | | | | | | | Відношення 2014 р. до 2004 р., (%) |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------------------------|
| | 2004 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | |
| Деякі інфекційні та паразитарні хвороби | 73,7 | 69,4 | 62,5 | 73,6 | 68,8 | 67,9 | 56,0 | 75,9 |
| Новоутворення | 3,8 | 3,8 | 3,7 | 3,7 | 3,8 | 3,7 | 3,4 | 89,4 |
| Хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму | 39,2 | 30,2 | 28,8 | 26,8 | 25,2 | 23,3 | 21,3 | 54,3 |
| Ендокринні хвороби, розлади харчування та порушення обміну речовин | 21,3 | 16,7 | 15,4 | 13,5 | 12,5 | 11,3 | 10,4 | 48,8 |
| Розлади психіки та поведінки | 5,4 | 5,2 | 5,2 | 5,2 | 4,87 | 4,9 | 4,1 | 80,4 |
| Хвороби нервової системи | 19,8 | 20,5 | 19,1 | 18,8 | 18,3 | 17,5 | 16,5 | 83,3 |
| Хвороби ока та його придаткового апарату | 46,2 | 46,0 | 44,9 | 44,3 | 44,6 | 43,1 | 39,2 | 85,2 |
| Хвороби вуха та соскоподібного відростка | 50,4 | 51,6 | 50,8 | 53,6 | 51,3 | 51,3 | 45,9 | 91,0 |
| Хвороби системи кровообігу | 5,1 | 5,7 | 5,5 | 5,5 | 5,2 | 5,2 | 4,5 | 88,2 |
| Хвороби органів дихання | 1079,7 | 1159,9 | 1204,3 | 1155,2 | 1099,5 | 1092,9 | 1004,5 | 93,0 |
| Хвороби органів травлення | 49,1 | 50,6 | 47,5 | 43,7 | 43,3 | 41,7 | 40,5 | 82,4 |
| Хвороби шкіри та підшкірної клітковини | 85,9 | 83,2 | 82,3 | 78,6 | 79,2 | 76,9 | 70,5 | 82,0 |
| Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини | 13,6 | 12,9 | 12,9 | 13,3 | 13,8 | 14,5 | 13,1 | 96,3 |
| Хвороби сечостатевої системи | 26,2 | 26,1 | 25,6 | 23,7 | 22,9 | 22,1 | 20,0 | 76,3 |
| Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді | 37,7 | 26,8 | 23,8 | 22,2 | 20,8 | 19,4 | 17,4 | 46,1 |
| Природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії | 12,3 | 11,9 | 11,2 | 11,5 | 11,4 | 11,3 | 10,2 | 82,9 |
| Симптоми, ознаки та відхилення від норми, що виявлені при клінічних та лабораторних дослідженнях, не класифіковані в інших рубриках | 3,8 | 3,22 | 2,8 | 2,8 | 2,5 | 2,5 | 2,4 | 63,2 |

довж усіх років дослідження перевищив захворюваність дітей віком 7–14 та 15–17 років і мав різноспрямовану тенденцію стосовно захворюваності дітей 0–6 років — зменшення у 2004–2007 та 2014 рр., та підвищення у 2008–2013 рр. Захворюваність дітей 0–6 років життя упродовж усіх років була нижчою за таку серед дітей віком 7–14 та 15–17 років, а захворюваність дітей 7–14 років — нижчою за таку серед дітей віком 15–17 років (табл. 2).

У цілому за даними аналізу захворюваність дітей першого року життя і віком 0–6 років у динаміці за 2004–2014 рр. мала позитивну тенденцію: темп приросту становив відповідно -0,23 і -0,12, а захворюваність дітей віком 7–14 та 15–17 років — негативну з темпом приросту відповідно 0,07 та 0,33.

На першому році життя спостерігалася найбільша значущість впливу на стан здоров'я за рахунок біологічних чинників, а саме, перебігу вагітності, здоров'я батьків, фізіологічної зрілості плода та впровадження сучасних медико-організаційних технологій з доведеною ефективністю. Захворюваність дітей першого року життя у 2004 р. становила 1890,4 на 1000 дітей відповідного віку з поступовим зниженням її до 1454,5 у 2014 р. Зниження рівня захворюваності цього контингенту дітей відбулося за рахунок зниження за основними класами хвороб (табл. 3).

Підтвердженням ефективності впливу впровадження переорієнтації перинатальної служби на всесвітньо визнані перинатальні технології з доведеною ефективністю, технології Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років є висока сила їх впли-

ву на зниження захворюваності дітей першого року життя на окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, — 268,8 на 1000 дітей відповідного віку у 2004 р. проти 136,0 у 2014 р. — ВШ з 95% ДІ 0,39 (0,39–0,39), хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму — 132,0 та 71,2 — ВШ з 95% ДІ 0,46 (0,46–0,47). Позитивний вплив сучасних перинатальних технологій середньої сили був характерним для зниження хвороб нервової системи — ВШ з 95% ДІ 0,62 (0,61–0,63), деяких інфекційних та паразитарних хвороб — ВШ з 95% ДІ 0,64 (0,63–0,66), а низької сили — хвороб ока та його придаткового апарату — ВШ з 95% ДІ 0,79 (0,78–0,80), хвороб органів дихання — ВШ з 95% ДІ 0,8 (0,79–0,82). Все ще високий рівень захворюваності дітей першого року життя зумовлювався високим рівнем хвороб органів дихання (812,2) та окремих станів, що виникають у перинатальному періоді (136,0).

З віком роль біологічних чинників зменшується. У дітей раннього і дошкільного віку до біологічних, медико-організаційних чинників впливу на захворюваність приєднуються соціальні (дохід сім'ї, зайнятість батьків), поведінкові, фактори довкілля, у тому числі перебування в дошкільних закладах, екологічні.

За даними наукових досліджень, здоров'я однієї з найуразливіших соціально-демографічних груп суспільства — дітей дошкільного віку — є важливим інтегральним показником, що відбиває соціальну спрямованість процесів, які відбуваються в суспільстві. Тому наразі в Україні функціонує комплексна система профілактики, спрямована на зменшення ризику формування негативних змін

стану здоров'я дітей, впроваджується система корекції і підтримки їхнього здоров'я через систему первинної медико-санітарної допомоги, впроваджуються медико-організаційні технології з доведеною ефективністю. Відомо, що при досягненні малюкової смертності рівня 10% резерви подальшого зниження смертності дітей визначаються старшим віковим періодом. Саме тому актуальною проблемою є зменшення рівня захворюваності дітей після року, у тому числі перших шести років життя. За даними державної статистики, у 2004–2010 рр. захворюваність дітей 0–6 років незначно підвищилася з 1606,5 на 1000 дітей відповідного віку до 1681,3 відповідно з поступовим зниженням до 1410,5 у 2014 р. (табл. 4).

При в цілому позитивній динаміці захворюваності дітей цієї групи найбільш високі темпи зниження захворюваності були характерними для зниження окремих станів, що виникають у перинатальному періоді: 37,7 на 1000 відповідного населення у 2004 р. і 17,4 у 2014 р. — ВШ з 95% ДІ 0,45 (0,45–0,46), які більш залежали переважно від біологічних факторів і ефективності перинатальної допомоги. Послабленням напруженості екологічної ситуації, у тому числі зумовленої наслідками аварії на ЧАЕС та поліпшенням якості перинатальної допомоги і медичної допомоги дітям, вірогідно зумовлене зниження рівня ендокринних хвороб, розладів харчування та порушень обміну речовин — ВШ з 95% ДІ 0,48 (0,48–0,49), хвороб крові й кровотворних органів та окремих порушень із залученням імунного механізму — ВШ з 95% ДІ 0,53 (0,53–0,54).

Роль впливу на захворюваність дітей раннього і дошкільного віку соціальних, поведінкових, екологічних факторів, умов перебування в дошкільних закладах була підтверджена все ще високим — при незначному зниженні — рівнем захворюваності на хвороби органів дихання — 1079,7 на 1000 відповідного населення у 2004 р. і 1004,5 у 2014 р., хвороби шкіри та підшкірної клітковини — 85,9 і 70,5, ВШ з 95% ДІ 0,81 (0,8–0,81), деякі інфекційні

та паразитарні хвороби — 73,6 і 53,0, ВШ з 95% ДІ 0,75 (0,74–0,75), хвороби вуха та соскоподібного відростка — 50,4 і 45,9, ВШ з 95% ДІ 0,91 (0,9–0,91), хвороби ока та його придаткового апарату — 46,2 і 39,2, ВШ з 95% ДІ 0,91 (0,9–0,91), травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх чинників — 33,3 і 30,9, ВШ з 95% ДІ 0,93 (0,92–0,94).

Тенденції захворюваності дітей віком 7–14 та 15–17 років можуть бути зумовлені зменшенням впливу перинатальних чинників і збільшенням терміну дії несприятливих факторів навколишнього середовища, умовами перебування в школі.

Висновки

Впровадження сучасних перинатальних технологій з доведеною ефективністю в діяльність закладів служби охорони здоров'я матері і дитини сприяло позитивній динаміці окремих складових перинатальної патології — частоти абортів, анемії, прееклампсій і еклампсій вагітних, ускладнених пологів, частоти народжених хворими і захворілих новонароджених.

У цілому, за даними аналізу, рівень захворюваності дітей першого року життя і віком 0–6 років у динаміці за 2004–2014 рр. мав позитивну тенденцію: темп приросту становив відповідно -0,23 і -0,12, а серед дітей віком 7–14 та 15–17 років — негативну з темпом приросту відповідно 0,07 та 0,33.

Виявлено достатню силу впливу впровадження сучасних перинатальних технологій на зниження рівня захворюваності новонароджених, дітей першого року життя та віком 0–6 років на окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, — ВШ з 95% ДІ 0,45 (0,45–0,46), 0,39 (0,39–0,39) та 0,45 (0,45–0,46) відповідно; дітей першого року життя на хвороби органів дихання — ВШ з 95% ДІ 0,8 (0,79–0,82), крові й кровотворних органів та окремих порушень із залученням імунного механізму — ВШ з 95% ДІ 0,46 (0,46–0,47).

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабенко А.И. Медико-социальные аспекты здоровья детей раннего возраста и их семей / А.И. Бабенко, А.П. Денисов // Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2007. — № 5. — С. 18–20.
2. Баранов А.А. Здоровье детей России: научные и организационные приоритеты / А.А. Баранов // Российские мед. вести. — 1999. — Т. 2. — С. 44–46.
3. Декларация тысячелетия организации объединенных наций, утверждена резолюцией 55/2 генеральной ассамблеи от 8 сентября 2000 года [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/995_6211. — Название с экрана.
4. Національні підходи до впровадження системи перинатальної допомоги в Україні / за ред. Р.О. Моїсеєнко; МОЗ України. — Київ, 2012. — 135 с.
5. Перша глобальна стратегія ВООЗ в області репродуктивного здоров'я [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://whqlibdoc.who.int>. — Назва з екрана.
6. Шабунова А.А. Социально-корректируемые факторы, влияющие на здоровье детей раннего возраста [Электронный ресурс] / А.А. Шабунова, В.В. Степаненко. — Режим доступа : http://journal.vssc.ac.ru/php/jou/41/art41_09.php. — Название с экрана.
7. Шунько Є.Є. Впровадження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні / Є.Є. Шунько // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2011. — Т. 1, № 1. — С. 4–15.
8. Ainsworth M. The impact of adult deaths on the nutritional status of children [Electronic resource] / M. Ainsworth, I. Semali // In: Coping with AIDS: the economic impact of adult mortality on the African household / Washington : DC, World Bank, 1998. — Access mode : <http://elibrary.worldbank.org/2266.pdf>. — Title from screen.
9. Sheth S.S. Reduction in mortality needs a bit more than the science of perinatology / S.S. Sheth // Journal of Perinatal Medicine. — 2005. — Vol. 31, Issue 5. — P. 373–375.
10. Strong M.A. The effects of adult mortality on infant and child mortality. Unpublished paper presented at the Committee on Population Workshop on the Consequences of Pregnancy, Maternal Morbidity and Mortality for Women, their Families, and Society [Electronic resource] / M.A. Strong. — Washington : DC, 19–20 October 1998. — Access mode : http://www.nap.edu/openbook.php?record_id. — Title from screen.
11. <http://www.detskydoctor.ru/doc/materialy-i-dokumenty-po-gv/perinatnaya-psihologiya-ploda-i-novorozhdennogo>.

Современные перинатальные технологии — важная составляющая улучшения здоровья детей

Е.А. Дудина¹, А.В. Терещенко², Р.А. Моисеенко²

¹ГУ «Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины», Киев, Украина

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Цель — проанализировать и оценить влияние современных перинатальных технологий на уровень заболеваемости детей.

Материалы и методы. Осуществлен анализ зависимости заболеваемости детей от переориентации перинатальной службы на доказательные медико-организационные технологии. Использованы методы эпидемиологического анализа, статистический.

Результаты. В Украине на протяжении последних лет началась переориентация перинатальной службы на научно-обоснованную практику и доказательный менеджмент.

Внедрение в деятельность сферы здравоохранения современных перинатальных технологий способствовало уменьшению перинатальной патологии матерей и новорожденных и заболеваемости детей раннего и дошкольного возраста при сохранении негативной тенденции заболеваемости детей в возрасте 7–14 и 15–17 лет.

Выявлена достаточная сила влияния внедрения современных перинатальных технологий на снижение заболеваемости новорожденных, детей первого года жизни и в возрасте 0–6 лет отдельными состояниями, которые возникают в перинатальном периоде, — ОШ с 95% ДИ 0,45 (0,45–0,46), 0,39 (0,39–0,39) и 0,45 (0,45–0,46) соответственно; детей первого года жизни болезнями органов дыхания — ОШ с 95% ДИ 0,8 (0,79–0,82), крови и кроветворных органов и отдельных нарушений с привлечением иммунного механизма — ОШ с 95% ДИ 0,46 (0,46–0,47).

Выводы. Переориентация сферы здравоохранения на современные перинатальные технологии способствовала позитивной тенденции перинатальной патологии и заболеваемости детей раннего и дошкольного возраста.

Ключевые слова: перинатальная помощь, переориентация на научно обоснованную практику и доказательный менеджмент, регионализация, заболеваемость.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):24-29; doi10.15574/SP.2015.68.24

Modern perinatal technologies — an important component of improving the health of children

O.O. Dudina¹, A.V. Tereschenko², R.O. Moiseyenko²

¹SI «Ukrainian Institute of Strategic Researches Ministry of Health of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

Purpose — analysis and evaluation of the impact of modern technology on the level of perinatal-morbidity for children.

Materials and methods. The analysis of the incidence of children depending on the technology upgrade perinatal services. Applying the method of epidemiological analysis, statistical, graphical images.

Results. In the recent years in Ukraine perinatal services has been re-oriented into evidence-based practice and evidence-based management.

The introduction of the modern perinatal technologies to the health care sphere allowed reducing of maternal and neonatal perinatal pathologies and also infants and pre-school age children morbidity, at the time of maintaining of the negative tendency of the incidence of disease in children in the age of 7-14 and 15-17 years.

It is marked the sufficient influence power of the introduction of modern perinatal technologies on reduction of neonatal newborns morbidity, infants and children in the age from 0 till 6 years by certain conditions which are arising in the perinatal period, — OR 95% CI 0.45 (0,45–0,46), 0.39 (0,39–0,39) and 0.45 (0,45–0,46), respectively; infants of the first year of life with respiratory diseases — VSH s, 95% CI 0.8 (0,79–0,82), of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism — OR 95% CI: 0.46 (0.46–0.47).

Conclusions. The reorientation of the health care sphere into the modern perinatal technologies resulted in the positive tendency of perinatal pathology and morbidity in infants and pre-school age children.

Key words: perinatal care, shift towards evidence-based practice and evidence-based management, regionalization, morbidity.

Сведения об авторах:

Дудина Елена Александровна — к.мед.н., ст.н.сотр. отделения охраны здоровья матери и ребенка

ГУ «Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины». Адрес: г. Киев, Волго-Донской пер., 3; тел. (044) 576-41-16.

Терещенко Алена Васильевна — МЗ Украины.

Моисеенко Раиса Александровна — д.мед.н., зав. каф. детской неврологии и медико-социальной реабилитации НМАПО

им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. +38 (044) 412-10-68; e-mail: v-moiseenko@ukr.net.

Статья поступила в редакцию 28.04.2015 г.

УДК:618.1-058.003.1

М.А. Знаменська¹, Г.О. Слабкий²

Модель комунікацій у сфері репродуктивного здоров'я

¹Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України, м. Київ
²Ужгородський національний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):30-32; doi10.15574/SP.2015.68.30

Запропонована комплексна система комунікацій у сфері репродуктивного здоров'я, метою якої є забезпечення населення репродуктивного віку комплексною інформацією з питань збереження репродуктивного здоров'я. Форми і методи комунікативного впливу залежать від періоду комунікацій. Визначені індикатори оцінки комунікативних програм.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, збереження, комунікативний вплив, модель.

Вступ

Аналіз наукової літератури вказує на низький рівень репродуктивного здоров'я (РЗ) населення. Репродуктивного здоров'я характеризується високим рівнем ВІЛ-інфікування осіб репродуктивного віку та поширеністю інфекцій, що передаються статевим (ПІСШ), як серед жінок репродуктивного віку, так і серед підлітків, високим рівнем абортів, раннім початком статевого життя [1]. Усе вищезазначене у комплексі призводить до високого рівня як жіночого, так і чоловічого безпліддя. Останніми роками відмічається зростання рівня невиношування вагітності та захворюваності новонароджених.

Аналіз літературних джерел також вказує на низький рівень інформованості жінок репродуктивного віку з питань збереження репродуктивного здоров'я, профілактики ВІЛ-інфекції та ПІСШ, безпечної статевої поведінки тощо [2]. Це визначає актуальність даного дослідження.

Мета роботи: розробити та представити модель комунікацій у сфері репродуктивного здоров'я для забезпечення населення репродуктивного віку комплексною інформацією з питань збереження репродуктивного здоров'я.

Матеріал і метод дослідження

У ході виконання роботи застосовувалися сучасні методи соціально-гігієнічних досліджень: бібліосемантичний, концептуального моделювання, структурно-логічного аналізу, графічний. Основою дослідження став системний підхід.

Результати дослідження та їх обговорення

При розробці моделі комунікацій у сфері РЗ центральним елементом моделі нами визначені хлопці та дівчата підліткового віку — віку, у якому формується РЗ майбутніх батьків та молоді сім'ї, час коли підлітки планують своє майбутнє, яке пов'язане з народженням дітей Рис. [4,3].

Метою моделі є забезпечення хлопців, дівчат, молодих сімей комплексом знань зі збереження РЗ та народження здорової дитини. Згідно з даною моделлю, медичними працівниками має проводитися інформаційна робота, що охоплює і хлопців, і дівчат, скерована на формування у них дбайливого ставлення до власного РЗ та культури статевої поведінки [6]. Формами такої роботи є зазвичай сумісні бесіди, які проводять медичні працівники та професійні психологи, обговорення кінофільмів, життєвих ситуацій, які проводяться за принципом «рівний — рівному».

У цей період життя важливо частину інформаційної роботи проводити за окремими цільовими групами впливу — хлопці та дівчата.

Для дівчат основними темами комунікативного впливу мають стати теми безпечної статевої поведінки, профілактики абортів, профілактики ВІЛ-інфікування та ПІСШ, профілактики жіночого безпліддя тощо [5].

Для хлопців основні теми інформаційного забезпечення полягають у наданні їм доступних знань з питань безпечної статевої поведінки, профілактики ВІЛ-інфекції та ПІСШ, профілактики як чоловічого, так і жіночого безпліддя, тощо [8].

Враховуючи особливості вказаних цільових груп комунікативного впливу, надзвичайно важливо, хто і як буде проводити з ними комунікативні програми. Результативність даних програм буде залежати від професійності комунікаторів, їхнього ставлення до представників цільових груп, сприймання підлітками комунікатора як особистості, гарантії збереження конфіденційності озвученої представниками цільової групи інформації.

Наступним періодом комунікацій у сфері РЗ є період, коли хлопці та дівчата готуються до одруження та одружуються і народжують дітей.

У період підготовки до одруження предметом комунікативного впливу є інформування пари про важливість ознайомлення один одного зі станом здоров'я, у тому числі репродуктивного, а за необхідності — і проведення генетичного обстеження. У цей період важливим аспектом комунікативної діяльності є надання майбутньому подружжю консультацій медико-правового характеру та консультацій з планування сім'ї. Такі консультації є комплексними та їх переважно можна отримати в центрах планування сім'ї.

Для молодих подружніх пар, які планують народити дитину, важливою є комплексна інформація з питань підготовки до вагітності та її ведення з метою народження здорової дитини [10]. Логічно, щоб таку інформацію регулярно надавав сім'ї, а не тільки жінці, сімейних лікар. На жаль, сьогодні ще не всі сімейні лікарі володіють комплексом таких знань, що потребує їх відповідної підготовки. Тому таку інформацію сім'я може отримати в Школах відповідального батьківства (далі — Школи), які функціонують при більшості жіночих консультацій та дитячих поліклініках [1]. Формами роботи таких Шкіл є проведення групових занять за визначеними темами та надання індивідуальних консультацій. За нашою рекомендацією в роботу Шкіл запроваджуються такі форми навчання батьків, як тренінги, сумісні бесіди, семінари. Вони необхідні на наступному етапі комунікацій, коли сім'я готується до народження дитини. Під час занять в Школах майбутніх батьків уже практично, а не тільки теоретично, готують до таких важливих завдань, як догляд за новонародженою

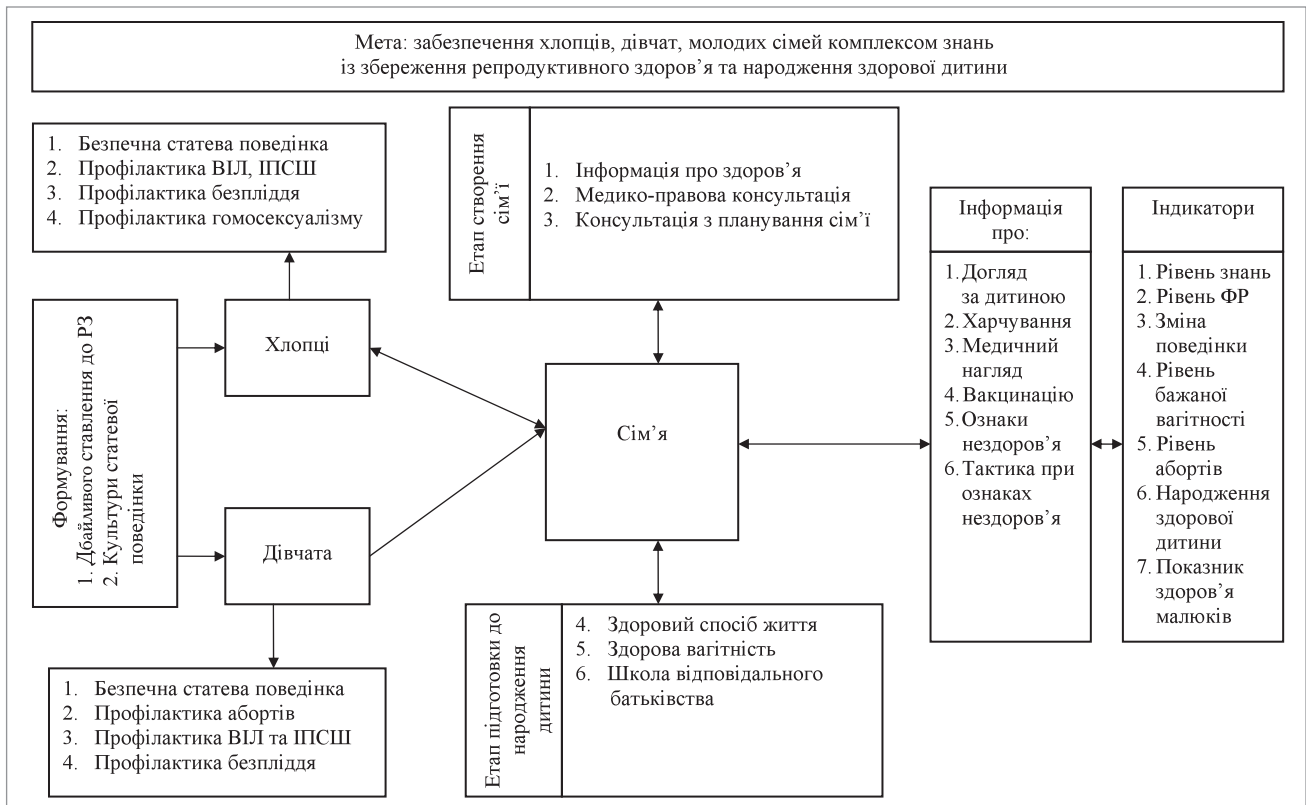


Рис. Модель комунікацій у сфері репродуктивного здоров'я

дитиною; харчування і принципи грудного вигодовування; медичний нагляд, у тому числі місце і календар відвідування лікарів з профілактичною метою; вакцинація дітей з визначенням її значення у профілактиці інфекційних хвороб та виконання календаря щеплень. Членів родини новонародженої дитини інформують про ознаки здоров'я та нездоров'я дитини, можливі критичні стани здоров'я та навчають тактиці дій при виникненні ознак нездоров'я та критичних станів [9]. Ця інформація має надаватися не тільки в Школах, але й сімейними лікарями (дільничний лікар-педіатр) та медичними сестрами під час відвідування сім'ї вдома та відвідування родиною закладу охорони здоров'я. Інформація має бути не тільки усною. Вона має підтверджуватися друкованими інформаційними матеріалами, які видаються батькам для користування.

Комунікативна робота, за її результатами, оцінюється комплексно в системі надання медичної допомоги

в сфері РЗ. Основними її показниками є: рівень знань представників зазначених цільових груп населення з питань збереження та зміцнення РЗ; наявність факторів ризику погіршення РЗ та зміна їх динаміки, що характеризується і зміною статевої поведінки в бік безпечності. Статистичними показниками, які характеризують рівень РЗ, є: рівень бажаної вагітності; рівень абортів; народження здорової дитини; показники здоров'я малюків.

Висновки

Запропонована комплексна модель комунікацій у сфері РЗ, метою якої є забезпечення населення репродуктивного віку комплексною інформацією з питань збереження РЗ. Форми і методи комунікативного впливу залежать від періоду комунікацій. Визначені індикатори оцінки комунікативних програм.

ЛІТЕРАТУРА

1. Планування сім'ї : навч. пос. / за ред. Н. Я. Жилки, І. Б. Вовк. — 2-е вид., доп. — Київ, 2009. — 296 с.
2. ВІЛ-інфекція в Україні : інформ. бюл. / МОЗ України, ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України», ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України. — Київ, 2014. — № 41. — 95 с.
3. 10 фактов о болезнях, передаваемых половым путем [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://www.who.int/features/factfiles/sexually_transmitted_diseases/facts/ru/. — Название с экрана.
4. Статистичні дані 2010 р. / Центр медичної статистики МОЗ України [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://medstat.gov.ua>. — Назва з екрану.
5. Инфекции, преимущественно передаваемые половым путем : материалы круглого стола // Здравоохранение. — 2012. — № 1. — С. 25—27.
6. Сухих Г. Т. Мужское бесплодие / Г. Т. Сухих. — М., 2009. — 240 с.
7. Акушерство та гінекологія : у 4 т. : нац. підр. / [кол. авт.], за ред. акад. НАМН України, проф. В. М. Запорожана. — Т. 1. Акушерство. — К. : ВСВ «Медицина», 2013. — 1032 с.

8. Дудіна О. О. Ситуаційний аналіз стану здоров'я дитячого населення / О. О. Дудіна, А. В. Терещенко // Вісн. соц. гігієни та орг. охорони здоров'я України. — 2014. — № 2. — С. 49—57.
9. Дудіна О. О. Сучасний стан захворюваності вагітних і новонароджених / О. О. Дудіна // Україна. Здоров'я нації. — 2013. — № 2. — С. 9—15.
10. Дуб Ю. М. Інформованість жіночого населення у Дніпропетровській області щодо профілактики ВІЛ-інфекції / Н. Я. Жилка, Ю. М. Дуб // Наука в інформаційному обществі : сб. докладов вмеждународ. конф., г. Донецк, 21 июля 2013 г. — Донецк, 2013. — С. 90—92.
-

Модель коммуникаций в сфере репродуктивного здоровья

М.А. Знаменская¹, Г.А. Слабкий²

¹Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины, г. Киев

²Ужгородский национальный университет, Украина

Предложена комплексная система коммуникаций в сфере репродуктивного здоровья, целью которой является обеспечение населения репродуктивного возраста комплексной информацией по вопросам сохранения репродуктивного здоровья. Формы и методы коммуникативного воздействия зависят от периода коммуникаций. Определены индикаторы оценки коммуникативных программ.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, сохранение, коммуникативное воздействие, модель.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):30-32; doi10.15574/SP.2015.68.30

Communication model in the field of reproductive healthcare

М.А. Znamenska¹, G.O. Slabkiy²

¹Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины, г. Киев

²Ужгородский национальный университет, Украина

A communicative system in the field of reproductive healthcare with the purpose of supporting of reproductive age population with complex information concerning reproductive healthcare was proposed. Forms and methods of communicative influence depends on the period of communication. Indices of assessment of communicative programs were determined.

Key words: reproductive healthcare, preservation, communicative influence, a model.

Сведения об авторах:

Знаменская Мария Андреевна — к.мед.н., ассистент каф. офтальмологии НМАПО им. П.Л. Шупика; соискатель ГУ «Украинский институт стратегических исследований МЗ України». Адрес: г. Киев, Волго-Донской пер., 3; тел. (044) 408-05-36.

Слабкой Геннадий Алексеевич — д.мед.н., проф. каф. общественного здоровья Ужгородского национального университета; e-mail: g.slabkiy@mail.ru

Статья поступила в редакцию 25.04.2015 г.

УДК 616-053.32/.4-036.838:614.214

**О.О. Ріга¹, І.В. Гордієнко², Р.В. Мараб'ян²,
Г.О. Хоценко³, Ю.О. Безрукова³**

Стан здоров'я та особливості скеровування передчасно народжених дітей до реабілітаційних програм упродовж перших трьох років життя

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²Харківський обласний спеціалізований будинок дитини №1

³КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня - центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):33-36; doi10.15574/SP.2015.68.33

У статті наведено дані спостереження упродовж раннього віку дітей, які народилися передчасно. Проаналізовано особливості скеровування дітей до реабілітаційних програм на прикладі Харківського регіону. Показано, що діти надходили до реабілітаційних програм у кореговану віці 4,5 місяця, якщо вони мали гестаційний вік 34–37 тижнів; 5,2 місяця – 32–33 тижня; 5,8 місяця – 31–28 тижнів та 10,9 місяця – менше 28 тижнів.

Ключові слова: недоношені діти, реабілітаційні програми, ранній вік.

З 1 січня 2007 року Україна перейшла на критерії життєздатності дітей, що народилися з масою тіла 500 г при гестаційному віці не менш ніж 22 тижні [2]. Важливим показником, який характеризує прогноз у випадку пологів у глибоконедоношених немовлят, є рання та, особливо, віддалена захворюваність [3]. Передчасно народжені діти мають особливості розвитку протягом раннього періоду дитинства, а такі патологічні стани, притаманні передчасно народженим дітям, як бронхолегенева дисплазія, важкі ураження мозку (внутрішньощлуночкові крововиливи III–IV ступеня і/або перивентрикулярна лейкомаляція), ретинопатія недоношених у сукупності з незрілою центральною нервовою системою погіршують віддалені наслідки [5,10]. Передчасне народження супроводжується високим ризиком виникнення у дітей не лише соматичної патології, але й неврологічних і психічних порушень [3,8]. З огляду на це вкрай важливо проводити динамічне спостереження за недоношеними дітьми протягом першого року життя, тому що цей період у будь-якої дитини характеризується абсолютно унікальними процесами, які проявляються у набутті дитиною безлічі психомоторних навичок: поєднання і цілеспрямованість дій, вертикалізація і стійкість, формування абстрактного мислення, асоціацій, ігрової діяльності і соціального контакту тощо.

Світовий досвід показує, що однією з надзвичайно ефективних моделей попередження затримки та порушень розвитку дитини, запобігання інвалідизації є раннє втручання. Раннє втручання – це система медико-соціально-психолого-педагогічної допомоги, яка акумулювала у собі всі прогресивні тенденції: сімейно-центрований підхід, принцип командного міждисциплінарного надання допомоги, функціональний підхід до реабілітації та орієнтація на нормалізацію життя сім'ї [6,9].

Метою дослідження було визначення стану здоров'я та особливостей надходження до послуги раннього втручання у передчасно народжених дітей.

Матеріал і методи дослідження

Для спостереження в програму реабілітації ХОСБД №1 з 2011 року включено 172 дитини раннього віку, які народилися передчасно та були розподілені на групи залежно від гестаційного віку при народженні: пізно недоношені діти

(34–37 тижнів) – 1-а група (n=26); помірно недоношені діти (32–33 тижні) – 2-а група (n=40); дуже недоношені діти (31–28 тижнів) – 3-я група (n=85); екстремально недоношені діти (менше 28 тижнів) – 4-а група. Дизайн дослідження включав аналіз перинатального анамнезу, коморбідних станів, вік першого звернення до реабілітаційних послуг. Порівняння вибірових часток проводили за методом кутового перетворення Фішера. Для попарного порівняння використовувався тест Манна–Уїтні (MW). Для множинного порівняння одержаних даних використовували непараметричний факторний аналіз Краскла–Уолліса (KW) за допомогою пакету програм STATISTICA 7.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Регіональна програма катамнестичного спостереження за новонародженими групи ризику передбачає скеровування дітей – мешканців Харківської області з Регіонального перинатального центру в Харківський обласний спеціалізований будинок дитини (ХОСБД) №1, де надається послуга раннього втручання. Дітям групи перинатального ризику – мешканцям міста – послуга раннього втручання надається в медичних закладах міста. Серед дітей, які знаходились під спостереженням в ХОСБД №1, більшість народжувалися в перинатальних центрах м. Харкова – 138 із 172, причому в Регіональному перинатальному центрі ОКЛЦЕМДМК – 60 (34,8%), Міському перинатальному центрі – 78 (45,3%), решта – в центральних районних лікарнях області. Серед них 78 (45,3%) дітей – мешканці області, 94 (54,6%) – мешканці м. Харкова. Розподіл дітей груп спостереження за масою тіла при народженні залежно від гестаційного віку був наступним (Me [min; max]): 1-а група – 1950 [1200; 2445] г; 2-а група – 1875 [1190; 2420] г; 3-я група – 1500 [650; 2120] г; 4-а група – 950 [740; 1170] грамів. Характеристика перинатального періоду у дітей груп спостереження наведена в табл. 1.

У екстремально передчасно народжених дітей матері частіше мали загрозу передчасних пологів ($p_{1,4}=0,0429$), передчасний розрив плідних оболонок ($p_{1,4}=0,0426$; $p_{2,4}=0,0468$; $p_{3,4}=0,0271$), що свідчить на користь інфекцій у жінок. Діти, які народилися у віці менше 32 тижнів, частіше перебували на ШВЛ понад 7 дб, незважаючи на те, що частіше отримували препарати сурфактанту. Результати аналізу цілком підтверджують думку експертів

Таблиця 1

Характеристика перинатального анамнезу передчасно народжених дітей

| Параметри | 1-а (n=26) абс. (p%) | 2-а (n=40) абс. (p%) | 3-я (n=85) абс. (p%) | 4-а (n=21) абс. (p%) |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| антенатальний період | | | | |
| Екстракорпоральне запліднення | 1 (3,8) | 4 (10) | 2 (2,3) | 0 |
| Загроза передчасних пологів | 7 (27) | 14 (35) | 33 (39) | 12 (57) |
| Передчасний розрив плідних оболонок | 3 (11,5) | 6 (15) | 14 (16,4) | 8 (38) |
| інтранатальний період | | | | |
| Операція кесарського розтину | 15 (57,6) | 17 (42,5) | 34 (40) | 8 (38) |
| Оцінка за шкалою Апгар <3 на п'ятій хвилині | 1 (3,8) | 1 (2,5) | 1 (1,1) | 1 (4,7) |
| ранній неонатальний період | | | | |
| ШВЛ понад 7 днів | 4 (15,3) | 7 (17,5) | 28 (33) | 15 (71,4) |
| Препарати сурфактанту | 1 (3,8) | 3 (7,5) | 26 (30,5) | 13 (61,9) |
| ВШК III–IV ст. | 1 (3,8) | 0 | 5 (5,8) | 2 (9,5) |

Таблиця 2

Характеристика хронологічного та корегованого віку передчасно народжених дітей при першому отриманні реабілітаційних послуг

| Група спостереження | Вік передчасно народжених дітей, міс. | |
|---------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| | хронологічний Me (min; max) | корегований Me (min; max) |
| 1-а, (n=26) | 5,9 (2; 21,2) | 4,5 (0,6; 19,8) |
| 2-а, (n=40) | 7,1 (3,8; 26,9) | 5,2 (2,1; 25) |
| 3-я, (n=85) | 8,1 (1; 49,7) | 5,8 (1; 47,6) |
| 4-а, (n=21) | 14,1 (3,2; 41,1) | 10,9 (0,2; 37,9) |

Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; H (3, N= 172) =7,91 p =0,0479
MW test: p_{1,2}=0,3294; p_{1,3}=0,0230; p_{1,4}=0,4774; p_{2,3}=0,0383; p_{2,4}=0,6299; p_{3,4}=0,0236

Таблиця 3

Кількість передчасно народжених дітей, які надходили в реабілітаційну програму раннього втручання, залежно від інтервалів корегованого віку

| Корегований вік | 1-а група (n=26) абс. (p%) | 2-а група (n=40) абс. (p%) | 3-я група (n=85) абс. (p%) | 4-а група (n=21) абс. (p%) |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| до 6 міс. | 16 (61,5) | 25 (62,5) | 45 (52,9) | 8 (38) |
| 6–12 міс. | 5 (19,2) | 9 (22,5) | 20 (23,5) | 4 (19) |
| 12–24 міс. | 4 (15,3) | 3 (7,5)* | 12 (14,1) | 6 (28,5) |
| понад 24 міс. | 1 (3,8) | 3 (7,5) | 8 (9,4) | 3 (14,2) |

Примітка: *p_{2,4}=0,0341.

ВООЗ, що рівень захворюваності та перинатальної смертності серед новонароджених з низькою вагою тіла (менше 1500,0) залежить від стану здоров'я матері [1].

Наступним кроком аналізу було виявлення віку, коли передчасно народжені діти вперше надходили для отримання реабілітаційних програм. Проведено непараметричний монофакторний аналіз кориговано віку дітей для множинного порівняння (табл. 2).

Визначено, що вік дитини при народженні впливає на термін «попадання» передчасно народжених дітей до реабілітаційних послуг. Чим менший вік при народженні дитини, що стосується дуже та екстремально недоношених дітей, тим більше часу проходить до того, як дитині починають проводитися реабілітаційні заходи. З одного боку, це цілком розуміло, бо чим менший гестаційний вік дитини, тим триваліше вона спостерігається в лікарні з метою стабілізації основних станів та дозрівання. У 2009 р. у виданні Американської асоціації педіатрів Pediatrics були опубліковані дані стосовно порівняння корегованого віку, коли пізно та дуже недоношені діти скеровувалися до реабілітаційних послуг. Таким віком був 11,9 та 12,1 місяця відповідно [7]. Враховуючи значні варіації корегованого віку передчас-

но народжених дітей при першому включенні в реабілітаційну програму, нами проведено аналіз інтервалів корегованого віку (табл. 3).

У цілому спостерігається тенденція до зменшення кількості дітей зі збільшенням корегованого віку серед дітей 1-ої, 2-ої та 3-ої груп, на відміну від дітей 4-ої групи. Взагалі дітей, яких скеровано до реабілітаційної програми з корегованим віком до 12 місяців життя було 132 (76,7%): 21 (80,7%) – 1-а група, 34 (85%) – 2-а група, 65 (76,4%) – 3-я група, 12 (57,1%) – 4-а група. Основним приводом для скеровування був факт передчасного народження та наявність коморбідних станів (табл. 4).

У передчасно народжених дітей 3-ої групи серед патологічних станів спостерігалася висока частота ретинопатій, а у дітей 4-ої групи статистично значуще вищими були всі перелічені в табл. 4 патологічні стани, з найбільшою частотою ретинопатії новонароджених.

Слід зазначити, що в Регіональному перинатальному центрі в 2013 р. ретинопатію новонароджених діагностовано у 18 передчасно народжених дітей, а в 2014 р. – у 41, причому з медіанним значенням гестаційного віку 28 тижнів (min – 24 тижні, max – 36 тижнів). Ретинопатія I ступеня реєструвалася у 20 дітей, II ступеня – у 16 дітей,

Таблиця 4

Характеристика супутньої патології у передчасно народжених дітей

| Патологічний стан | 1-а (n=26) абс. (p%) | 2-а (n=40) абс. (p%) | 3-я (n=85) абс. (p%) | 4-а (n=21) абс. (p%) |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Бронхолегенева дисплазія | 0 | 2 (5) | 7 (8,2) | 9 (42,8)* |
| Фетальні комунікації | 9 (34,6) | 8 (20) | 19 (22,3) | 12 (57,1)* |
| Перивентрикулярна лейкомаляція, 3–4 стадія | 0 | 0 | 8 (9,4) | 8 (38)* |
| Ретинопатія /лазерна корекція | 2/0 (7,6/0) | 3/2 (7,5/5) | 20/7(23,5/8,2) | 14/7*(66,6/33,3) |

Примітка: – p<0,05 при порівнянні показників 2-ої та 3-ої груп, *p<0,05 при порівнянні показників 3-ої та 4-ої груп.

III ступеня – у 4 дітей. Одна дитина із 41 мала вітректомію. У 2014 р. 11 зі 190 передчасно народжених дітей було скеровано до реабілітаційних послуг ХОСБД №1.

Динамічне спостереження за дітьми раннього віку упродовж перших трьох років життя дало змогу не лише залучити їх до сучасної реабілітаційної технології, але й, на жаль, віднести до групи дітей з важкими порушенням розвитку та інвалідністю майже половину дітей, які народилися с гестаційним віком 31–28 тижнів, та майже усіх дітей з гестаційним віком до 28 тижнів: 10 (38,4%) – 1-а група, 11 (27,5%) – 2-а група, 40 (47%) – 3-я група, 19 (90,4%) – 4-а група (p_{1,2}=0,3501; p_{1,3}=0,4212; p_{1,4}=0,0007; p_{2,3}=0,0357; p_{2,4}=0,0001; p_{3,4}=0,0006).

Висновки

Стан здоров'я передчасно народжених дітей залежить від гестаційного віку. Найбільша частота патологічних станів та їх поєднання спостерігаються у дітей, які народилися до 28 тижня гестації. А найбільша частота дітей, які надходять до реабілітаційної програми, спостерігається серед тих, хто народився з гестаційним віком 31–28 тижнів. Однією з проблем стану здоров'я є ретинопатія новонароджених, частота якої також залежить від терміну гестації при народженні. Більшість передчасно народжених дітей надходять для отримання реабілітаційних послуг вже на першому році життя.

Перспективи подальших досліджень становить визначення розвитку передчасно народжених дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лехан В. М. Перинатальна смертність в Україні: досягнення та проблеми / В. М. Лехан, В. Г. Гінзбург // Україна. Здоров'я нації. — 2012. — № 1 (21). — С. 15–25.
2. Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості. Порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених : наказ МОЗ України № 179 від 29.03.2006. — Київ, 2006. — 77 с.
3. Developmental delay in moderately preterm-born children at school entry/ Kerstjens J. M., de Winter A. F., Bocca-Tjeertes I. F. [et al.] // J. Pediatr. — 2011. — Vol. 159 (1). — P. 92–98.
4. Differential effects of preterm birth and small gestational age on cognitive and motor development [text] / J. Hutton, P. Pharoah, R. Cooke, R. Stevenson // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. — 1997. — Vol. 76 (2). — P. 75–81.
5. Early Childhood Development of Late-Preterm Infants: A Systematic Review [text] / Jennifer E. McGowan, Fiona A. Alderdice, Valerie A. Holmes, Linda Johnston // Pediatrics. — 2011. — Vol. 127, № 6. — P. 1111–1124.
6. Early Intervention for Infants and Toddlers: Percentage Eligible Versus Served / Steven A. Rosenberg, Cordelia C. Robinson, Evelyn F. Shaw, Misoo C. Ellison // Pediatrics. — 2013. — Vol. 131 (1). — P. 38–46.
7. Impact of Neonatal Intensive Care on Late Preterm Infants: Developmental Outcomes at 3 Years / Jennifer E. McGowan, Fiona A. Alderdice, Jacqueline Doran [et al.] // Pediatrics. — 2011. — Vol. 130, № 5. — P. 1105–1112.
8. Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age [text] / Talge N. M., Holzman C., Wang J. [et al.] // Pediatrics. — 2010. — Vol. 126 (6). — P. 1124–1131.
9. Missed opportunities in the referral of high-risk infants to early intervention / Tang B. G., Feldman H. M., Huffman L. C. [et al.] // Pediatrics. — 2012. — Vol. 129 (6). — P. 1027–1034.
10. Stephens B. E. Neurodevelopmental outcome of the preterm infant [text] / B. E. Stephens, B. R. Vohr // Pediatr. Clin. North. Am. — 2009. — Vol. 56 (3). — P. 631–646.

Состояние здоровья и особенности направления недоношенных детей в реабилитационные программы в течение первых трех лет жизни

Е.А. Рига¹, И.В. Гордиенко², Р.В. Марабян², А.А. Хоценко³, Ю.А. Безрукова³

¹ Харьковський національний медичинський університет

² Харьковський обласний спеціалізований дім ребенка №1

³ КУЗ «Областная клинич еская больница — центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф»

В статье представлены данные наблюдения на протяжении раннего возраста преждевременно родившихся детей. Проанализированы особенности направления детей в реабилитационные программы на примере Харьковского региона. Показано, что дети поступали в реабилитационные программы в корригируемом возрасте 4,5 месяца, если они имели гестационный возраст 34–37 недель, в 5,2 месяца — 32–33 недели, 5,8 месяца — 31–28 недель и – 10,9 месяца — менее 28 недель.

Ключевые слова: недоношенные дети, реабилитационные программы, ранний возраст.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):33-36; doi10.15574/SP.2015.68.33

The health and features direction of premature infants to rehabilitation programs during the first three years of life

O.O. Riga¹, I.V. Gordienko², R. V. Marabyan², G.O. Khotsenko³, YU.O. Bezrukova³

¹ Kharkiv National Medical University, Ukraine

² Kharkiv Regional Specialized Orphanage №1

³ ПИНС «Regional Clinical Hospital — Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine»

The article presents health data, observations during early childhood the infants who were born prematurely. The authors applied analysis features directions of children to rehabilitation programs as an example of the Kharkov region. It has been shown that children received rehabilitation programs in 4.5 months corrected age if they have gestational age 34–37 weeks; 5.2 months — 32–33 week; 5.8 months — 31 — 28 weeks and 10.9 months — less than 28 weeks.

Key words: premature babies, rehabilitation programs, early age

Сведения об авторах:

Рига Елена Александровна — д.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии ХНМУ.

Адрес: г. Харьков, пр. Ленина, 4; e-mail: rigaelena@rambler.ru

Гордиенко Ирина Викторовна — соискатель, доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии ХНМУ; врач Харьковского областного дома ребенка №1. Адрес: г. Харьков, ул. Рыбалка, 9; e-mail: gordienko-i@mail.ru

Марабян Роман Владимирович — соискатель, доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии ХНМУ; Главный врач Харьковского областного дома ребенка №1. Адрес: г. Харьков, ул. Рыбалка, 9; e-mail: marabyan.roma@gmail.com

Хоценко Анна Александровна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии ХНУ им. В.Н. Каразина, врач-педиатр кабинета катamnестического мониторинга больных и недоношенных детей КУОЗ ОКБ «Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф». Адрес: г. Харьков, пр. Правды, 13; e-mail: khotsenko@ukr.net

Безрукова Юлия Александровна — офтальмолог детский КУОЗ ОКБ «Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф». Адрес: г. Харьков, пр. Правды, 13; e-mail: yulbez@mail.ru

Статья поступила в редакцию 22.02.2015 г.

НОВОСТИ

Пиллюля, снабженная иголочками — «шприц XXI века»

В основе изобретения, которое совершили сотрудники Массачусетского Технологического института, лежит описанный еще Джеком Лондоном метод охоты на белых медведей, который когда-то применяли коренные жители Аляски.

В данном случае роль замороженного жира выполняет специальное покрытие пиллюли, снабженной несколькими десятками тончайших игл.

Диаметр игл столь мал, что они в отличие от свернутого в трубочку китового уса, которые применяли эскимосы в XIX веке, не только не пробивают слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, но и вообще не вызывают никаких ощущений.

Покрытие таблетки mPill полностью растворяется только после того как она попадет в кишечник — это предотвращает разрушение лекарства желудочным соком.

Во время движения по кишечнику миниатюрные иглы введут в его стенки весь препарат, который немедленно поступит в кровь. В дальнейшем таблетка выво-

дится из организма естественным образом вместе с отходами жизнедеятельности. Длина такой капсулы 2 см, а ее диаметр — 1 см.

Пиллюля-шприц уже прошла испытания на животных — в этом случае в организмы свиней вводили инсулин.

Исследование кишечника животных, которое было проведено после того, как капсула покинула их организмы, не выявило ни малейших повреждений слизистой оболочки. Вместе с тем «пиллюли» выполнили задачу — полностью ввели заданную дозу инсулина.

По мнению авторов изобретения, оно будет полезно в первую очередь людям, страдающим диабетом 1-го типа, и больным другими заболеваниями, для лечения которых требуются ежедневные инъекции препаратов.

После начала промышленного производства таблеток mPill и их удешевления пиллюли можно будет применять и для массовой вакцинации препаратами, которые сейчас вводятся с помощью обычных инъекций.

Источник: med-expert.com.ua

УДК. 616.-284-002.258-053-089

Д.Н. Кокоркин

Клинико-морфологические особенности агрессивной холестеатомы у детей и подростков с хроническим гнойным средним отитом

Запорожская медицинская академия последипломного образования, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):37-40

Цель: выделить наиболее значимые клинико-морфологические особенности агрессивной холестеатомы у детей и подростков с хроническим гнойным средним отитом.

Пациенты и методы. Прооперировали и наблюдали 170 больных. Проявления холестеатомы сравнивали в трех возрастных группах: дети 4–12 лет ($n=50$), подростки 15–18 лет ($n=50$), взрослые пациенты 20–65 лет ($n=70$). Диагноз хронического отита с холестеатомой подтверждался результатами отомикроскопии, акуметрии и КТ височной кости.

Результаты. Агрессивная холестеатома наиболее часто встречалась в детском возрасте (64%). У 80% детей холестеатома заполняла все отделы среднего уха; разрушение цепи косточек выявлено у 82% пациентов; в 30% случаев холестеатома оголяла мозговые оболочки, а у 2% больных сформировала внутричерепные осложнения. Холестеатома у подростков формировалась за 5–6 лет, при этом в 52% случаев она заполняла все полости среднего уха, разрушила цепь слуховых косточек у 76% больных и оголяла мозговые оболочки в 17% случаев. У взрослых больных холестеатома формируется за два десятилетия. Разрушение цепи слуховых косточек выявлено у 72% больных, оголение мозговых оболочек — у 20% больных.

Выводы. Агрессивная холестеатома в детском возрасте развивается стремительно и бессимптомно. От появления первых симптомов до момента операции проходит не более полугодя. Заболевание протекает без тугоухости и при минимальных жалобах ребенка. За короткий период агрессивная детская холестеатома достигает тех же осложнений, что и холестеатома у взрослых больных, что необходимо учитывать при планировании хирургических вмешательств.

Ключевые слова: хронический отит, холестеатома, дети, подростки.

Введение

До сих пор среди отоларингологов нет устоявшегося определения, что такое «агрессивная холестеатома». Большинство авторов связывают это понятие с детским возрастом, считая, что любая холестеатома у детей ведет себя крайне агрессивно. Примером тому являются исследования Т. Palva и соавт. [10], в которых были проанализированы интраоперационные находки у 130 детей и взрослых с холестеатомой, и авторы пришли к выводу, что т.н. «экстенсивный» рост холестеатомы характерен для 22% детей и 6% взрослых пациентов. При этом авторы сформулировали важный тезис: «клинически зрелая» холестеатома формируется в среднем ухе ребенка за пять лет, у взрослых больных на это уходит 10–15 лет. J. Sade и С. Fuchs поддерживают тезис об агрессивном характере детской холестеатомы и в доказательство приводят сведения о большом числе деструкций цепи косточек, обнаруженных в ходе операции у детей [11]. В то же время J.L. Sheehy и соавт. склоняются к мысли, что тезис об агрессивности детской холестеатомы подлежит пересмотру. Так, прооперировав 180 детей с холестеатомой, авторы не встретили ни одного случая внутричерепного осложнения, в одном случае наблюдали парез лицевого нерва и в 4,5% случаев обнаружили фистулу лабиринта, клинически до этого не проявлявшуюся [13]. В своей работе J.A. Smith и С.J. Danner (2006) утверждают обратное. Оперировав детей, авторы наблюдали парезы лабиринта с головокругением (10%), парезы и параличи лицевого нерва, обнажение мозговых оболочек, сигмовидного синуса и до 1% случаев внутричерепных осложнений. Экстенсивная (читай «агрессивная») холестеатома сказалась и на функциональных результатах лечения. Если до операции 30% детей имели кондуктивную тугоухость, то после операции показатели слуха ухудшились еще у 30% больных [15].

По мнению W.P. Patsis и соавт. (2002) недооценена роль и врожденной холестеатомы уха. Подводя итоги собственных 20-летних наблюдений, авторы пришли к выводу, что при распространении врожденной холестеатомы в антростоидальную полость ее агрессивный характер проявляется в 67% случаев [7]. Активность холестеатомного процесса ставит жесткие условия перед отохирургом в выборе варианта хирургического вмешательства и нередко ограничивает возможности реконструкции и пластики оперированного уха. Пренебрежение этим правилом приводит к большому числу рецидивных холестеатом [1–6]. Трудно не согласиться с мнением J.A. Smith и соавт. (1984), которые изучали осложнения и особенности клиники 1024 хронических гнойных средних отитов с холестеатомой. Авторы пришли к выводу, что по своей биологической сущности детская холестеатома настолько отличается от холестеатомы взрослого пациента, что ее можно считать «совсем другой болезнью» [14].

Цель работы: выделить наиболее значимые клинико-морфологические особенности агрессивной холестеатомы у детей и подростков с хроническим гнойным средним отитом.

Материал и методы исследования

Оперировали и наблюдали 170 больных. Сравнивали проявления холестеатомы в трех возрастных группах: дети 4–12 лет ($n=50$), подростки 15–18 лет ($n=50$), взрослые пациенты 20–65 лет ($n=70$). Диагноз хронического гнойного среднего отита с холестеатомой подтверждался результатами отомикроскопии, акуметрии и вспомогательными методами лучевой диагностики (СКТ-височной кости). При подозрении на внутричерепные осложнения использовали магнитно-резонансную томографию в режиме T2. Результаты наблюдений подвергались обра-

Таблица 1

Классификация холестеатомы (Н.А. Salech, R.P. Mills, 1999)

| Распространенность холестеатомы (S) | | | | |
|-------------------------------------|--|---|--------------------------------------|---|
| S1 | S2 | S3 | S4 | S5 |
| холестеатома «in situ» | занимает соседний участок среднего уха | занимает три участка | занимает четыре участка среднего уха | стремится выйти за пределы среднего уха |
| Состояние цепи косточек (O) | | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 | |
| Цепь косточек интактная | Эрозия длинного отростка наковальни без нарушения подвижности цепи | Лентикулярный отросток наковальни и арка стремени разрушены | Тотальное разрушение цепи | |
| Осложнения холестеатомы (C) | | | | |
| 0 | 1 | 2 | | |
| Осложнения отсутствуют | Наличие одного осложнения | Наличие двух и более осложнений | | |

Таблица 2

Показатели агрессивности холестеатомы в группах больных

| Распространенность (S) – n (%) | | | | | |
|-------------------------------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| Группа | S1 | S2 | S3 | S4 | S5 |
| Дети (n=50) | 1(2%) | 2(4%) | 7(14%) | 25(50%*) | 15(30%*) |
| Подростки (n=50) | 3(6%) | 9(18%) | 12(24%) | 19(38%) | 7(14%) |
| Взрослые (n=70) | 1(1,4%) | 29(41,5%*) | 13(18,6%) | 16(22,8%) | 11(15,7%) |
| Состояние цепи косточек (O) – n (%) | | | | | |
| Группа | O0 | O1 | O2 | O3 | |
| Дети (n=50) | 4(8%) | 5(10%) | 27(54%) | 14(28%) | |
| Подростки (n=50) | 4(8%) | 8(16%) | 24(48%) | 14(28%) | |
| Взрослые (n=70) | 7(10%) | 12(17,2%) | 37(52,8%) | 14(20%) | |
| Осложнения (C) – n (%) | | | | | |
| Группа | C0 | C1 | C2 | | |
| Дети (n=50) | 18(36%) | 18(36%) | 14(28%*) | | |
| Подростки (n=50) | 28(56%) | 18(36%) | 4(8%) | | |
| Взрослые (n=70) | 39(55,7%*) | 18(25,7%) | 13(18,6%) | | |

Примечание: * – p<0,05.

ботке методами вариационной статистики. Использовали программный продукт Statistica-9.

Результаты исследований и их обсуждение

В работе использовалась классификация холестеатомы, предложенная Н.А. Salech, R.P. Mills [12]. В перечень показателей внесены: 1) распространенность холестеатомы в полостях среднего уха (site – S); 2) состояние цепи косточек (O-ossicle); 3) наличие осложнений (C-complication). Авторы выделяют семь участков среднего уха: барабанная полость, аттик, антрум, полость сосцевидного отростка, слуховая труба, перилабиринтные клетки, перидуральная зона клеток, зона скалистой части пирамиды. Используя опыт предыдущих отохирургов, авторы предложили классификацию поражений цепи косточек. В перечень возможных осложнений внесены патологические изменения в среднем ухе, связанные как с непосредственным контактом холестеатомы с подлежащими тканями, так и опосредованного ее воздействия. В первом случае учитываются разрушения канала лицевого нерва, фистула ампулы горизонтального полукружного канала, дефекты стенок трепанационной полости с обнажением средней черепной ямки и сигмовидного синуса, внутричерепные осложнения. Осложнением опосредованного действия холестеатомы авторы называют глубокую сенсоневральную тугоухость (табл. 1). Согласно предложенной классификации, т.н. «аттикальную», или ограниченную, холестеатому с сохраненной, хотя и видоизмененной, цепью косточек, с минимальными проявлениями тугоухости и отсутствием осложнений вполне логично можно оценить как S1O1C0. Атикоантральную холестеатому с разрушением лентикулярного отростка наковальни и арки стремени можно классифицировать как S3O2C0. Примером агрессивной холестеа-

томы может служить случай распространенной холестеатомы с тотальным разрушением цепи косточек, разрушением крыши аттика, обнажением сигмовидного синуса (S5O3C2).

В определении понятия «агрессивная холестеатома» (АХ) исходили из максимальной распространенности холестеатомы с выходом ее за пределы среднего уха (S4-S5), степени разрушения цепи косточек (O2–O3), наличия одного и более осложнений (табл. 2).

Наибольшее число больных АХ оказалось среди детей: соответственно группам 64%, 40% и 44,3% случаев. Высокий удельный вес АХ связан с ее максимальной распространенностью в детском возрасте (80%), при этом в трети случаев на операции обнаруживали выход холестеатомы за пределы среднего уха. Среди всех больных разрушение цепи косточек выявлено в схожих значениях: соответственно в 82%, 76% и 72,8% случаев. Наиболее частым дефектом цепи оказался дефект наковально-стремени сочленения с разрушением арки стремени: соответственно группам в 65,8%, 63,1% и 72,5% случаев. Самый значимый фактор АХ – это ее осложнения. В целом холестеатома в группе подростков и взрослых больных проявляла себя менее агрессивно: у 55,8±0,2% пациентов не было выявлено осложнений, максимальное распространение АХ отмечали лишь в 45,2±6,1% случаев. Существенно отличается в группах и сам характер осложнений (табл. 3). Наиболее часто у больных с АХ отмечали разрушение стенок трепанационной полости: соответственно группам в 30±2,5%, 17±2,1% и 19,9±3,2% случаев (p<0,05).

Длительность болезни прямо пропорционально влияет на признак распространенности холестеатомы у взрослых пациентов и подростков. А для детей, напротив, характерна обратная корреляционная зависимость, как в сроках болезни, так и возрасте оперированных больных:

Таблица 3

Осложнения агрессивной холестеатомы в группах больных

| Осложнения | Группа | Дети (n=50) | Подростки (n=50) | Взрослые (n=70) |
|-------------------------------------|--------|-------------|------------------|-----------------|
| Обнажение твердой мозговой оболочки | | 17 (34%)* | 9 (18%) | 13 (18,6%) |
| Обнажение сигмовидного синуса | | 12 (24%)* | 7 (14%) | 10 (14,2%) |
| Разрушение канала лицевого нерва | | 4 (8%) | 2 (4%) | 10 (14,2%)* |
| Фистула лабиринта | | 1 (2%) | 1 (2%) | 5 (7,1%) |
| Мастоидит, субпериостальный абсцесс | | 2 (4%) | - | 2 (2,8%) |
| Внутричерепные осложнения | | 1 (2,3%) | - | 1 (1,5%) |
| Практическая глухота | | - | - | 4 (5,7%) |

Примечание: * – p<0,05.

чем меньше возраст ребенка, тем более агрессивно проявляет себя холестеатома. Последний показатель подтверждается клиникой. По нашим данным, наибольший удельный вес АХ приходится на дошкольный возраст (73%), при этом от появления первых симптомов до проведения операции проходит не более 6,2±1,3 месяца. Средние сроки болезни подростков и взрослых пациентов с АХ составляют, соответственно, 5,2±1,5 и 18,9±3,7 года.

Наши результаты подтверждаются и зарубежными исследованиями. Так, В. D. Djurhuus и соавт. (2010) в течение 10 лет наблюдали за результатами диагностики холестеатомы в Дании. Использованы сведения Национального Госпитального Регистра. Сделаны выводы, что количество больных с холестеатомой уменьшается пропорционально естественной убыли населения. Пик обращений и первичной диагностики холестеатомы приходится на 9-летний возраст [8]. Симптоматика холестеатомного отита в этом возрасте крайне скудна. Наиболее частым симптомом является появление сукровичных выделений из уха или появление зловонного гнойного пятна на подушке при минимальных жалобах ребенка. Как правило, показатели слуха находятся в пределах физиологической нормы. При отомикроскопии обнаруживается точечная перфорация в аттике, просвет которой выполнен полипом или грануляциями. При всей скудности клинических проявлений разительные изменения находим на операции: обширные разрушения с распространенной холестеатомой, которая стелется позади цепи косточек и нередко «протезирует» недостающие ее фрагменты. Таким образом, молниеносное течение болезни при минимальных клинических проявлениях, отсутствие жалоб и признаков тугоухости создают дополнительный фактор агрессивности детской холестеатомы.

Выводы

Установлено, что АХ встречаются во всех возрастных группах, но наиболее часто в детском возрасте (64%). Чем меньше возраст заболевшего ребенка, тем более заметно разрушительное действие холестеатомы. Агрессивная холестеатома в детском возрасте имеет ряд клинических отличий. Как правило, холестеатома в этом возрасте развивается стремительно и бессимптомно. От появления первых симптомов до момента операции проходит не более 6 месяцев. Заболевание протекает при отсутствии явных признаков тугоухости и минимальных жалобах ребенка. Этот фактор способствует максимальному распространению холестеатомы в полости среднего уха (80%) с разрушением цепи косточек (82%) и формированию осложнений. В 30% случаев холестеатомы стремится выйти за пределы среднего уха и тем самым создает предпосылки к формированию внутричерепных осложнений у 2% больных. Подростковую холестеатому отличает меньшая агрессивность. В среднем АХ в этом возрасте «созревает» за 5–6 лет. За это время у 52% больных холестеатомы заполняет все полости среднего уха, разрушает цепь слуховых косточек (76%) и обнажает мозговые оболочки в 17% случаев. У взрослых больных АХ формируется за два десятка лет. За этот период холестеатома также успевает заполнить все полости среднего уха, разрушить цепь слуховых косточек (72%), обнажить лицевой нерв (14%), сформировать фистулу лабиринта (7%) и обнажить мозговые оболочки у 20% больных. Таким образом, очевидно, что за несколько месяцев своего развития агрессивная детская холестеатома достигает тех же осложнений, что и «взрослая» за двадцатилетие. Вероятно, правы J.A. Smith и соавт., которые считают, что детская холестеатома — это «совсем другая болезнь».

ЛИТЕРАТУРА

1. Березнюк В. В. Рецидив холестеатомы уха. Стенографический отчет по круглому столу / В. В. Березнюк // Журн. вушних, носових та горлових хвороб. — 2001. — № 1. — С. 77–81.
2. Гусаков А. Д. Рецидив холестеатомы уха. Стенографический отчет по круглому столу / А. Д. Гусаков // Журн. вушних, носових та горлових хвороб. — 2001. — № 1. — С. 77–81.
3. Портман М. Рецидив холестеатомы уха. Стенографический отчет по круглому столу / М. Портман // Журн. вушних, носових та горлових хвороб. — 2001. — № 1. — С. 77–81.
4. Сушко Ю. А. Рецидив холестеатомы уха. Стенографический отчет по круглому столу / Ю. А. Сушко // Журн. вушних, носових та горлових хвороб. — 2001. — № 1. — С. 77–81.
5. Тимен Г. Э. Рецидив холестеатомы уха. Стенографический отчет по круглому столу / Г. Э. Тимен // Журн. вушних, носових та горлових хвороб. — 2001. — № 1. — С. 77–81.
6. Холестеатома среднего уха в возрастном аспекте / Сушко Ю. А., Борисенко О. Н., Сребняк И. А. [и др.] // Журн. вушних, носових та горлових хвороб. — 2011. — № 3. — С. 211–212.
7. Congenital cholesteatoma: 20 years' experience at The Children's Hospital of Philadelphia / Potts W.P., Korman S.B., Samadi D.S. [et al.] // Otolaryngol Head Neck Surg. — 2002. — Vol. 126 (4). — P. 409–414.
8. Djurhuus B. D. Validation of the cholesteatoma diagnosis in the Danish National Hospital Register / B. D. Djurhuus, A. Skytthe, C. E. Faber // Dan. Med. Bull. — 2010. — Vol. 57 (10). — P. 154–159.
9. Fish U. Tympanoplasty, Mastoidectomy and Stapes Surgery / U. Fish Stuttgart : Time Medical Publiished, 1994.
10. Palva T. Cholesteatoma in children / T. Palva, K. Pekka, J. Karja // Arch. Otolaryngol. — 1977. — Vol. 103. — P. 74–77.

11. Sade J. Cholesteatoma: ossicular destruction in adults and children / J., Sade, C. Fuchs // *Jornal Laryngol. Otol.* — 1994. — Vol. 108. — P. 541—544.
12. Saleh H. A. Classification and staging of cholesteatoma / H. A. Saleh, R. P. Mills // *Clin. Otolaryngol.* — 1999. — Vol. 24. — P. 355—359.
13. Sheehy J. I. Complications of cholesteatoma: A report on 1024 cases / J. I. Sheehy, D. E. Brackman, M. D. Gracham // *Cholesteatoma: First international conference* / B. McCabe, J. Sade, M. Abramson. — Birmingham, 1977. — P. 420—429.
14. Smith J. A. Complications of cholesteatoma. A report on 1.024 cases / J. A. Smith, D. Brachman, M. Graham // *Cholesteatoma of the middle ear. Diagnosis, etiology and complications* / J. D. Swartz // *Radiol. Clin. North. Am.* — 1984. — Vol. 22. — P. 15—34.
15. Smith J. A. Complications of chronic otitis media and cholesteatoma / J. A. Smith, C. J. Danner // *Otolaryngol. Clin. N. Am.* — 2006. — Vol. 39. — P. 1237—1255.

Клініко-морфологічні особливості агресивної холестеатоми у дітей та підлітків із хронічним гнійним середнім отитом

Д.Н. Кокоркін

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Мета: виділити найбільш значущі клініко-морфологічні особливості агресивної холестеатоми у дітей та підлітків з хронічним гнійним середнім отитом.

Пацієнти і методи. Проперували та спостерігали 170 хворих. Порівнювали прояви холестеатоми у трьох вікових групах: діти 4–12 років (n=50), підлітки 15–18 років (n=50), дорослі пацієнти 20–65 років (n=70). Діагноз хронічного отиту з холестеатомою підтверджувався результатами отомікроскопії, акуметрії і КТ скроневої кістки.

Результати. Агресивна холестеатома найчастіше зустрічалася у дитячому віці (64%). У 80% дітей холестеатома заповнювала усі відділи середнього вуха; руйнування ланцюга кісточок виявлено у 82% пацієнтів; у 30% випадків холестеатома оголювала мозкові оболонки, а у 2% хворих сформувала внутрішньочерепні ускладнення. Холестеатома у підлітків формувалася за 5–6 років, при цьому в 52% випадків вона заповнювала всі порожнини середнього вуха, руйнувала ланцюг слухових кісточок у 76% хворих і оголювала мозкові оболонки в 17% випадків. У дорослих хворих холестеатома формується за два десятиріччя. Руйнування ланцюга слухових кісточок виявлено у 72% хворих, оголення мозкових оболонок — у 20% хворих.

Висновки. Агресивна холестеатома в дитячому віці розвивається стрімко і безсимптомно. Від появи перших симптомів до моменту операції проходить не більше півроку. Захворювання перебігає без приглухуватості і при мінімальних скаргах дитини. За короткий період агресивна дитяча холестеатома досягає тих самих ускладнень, що і холестеатома у дорослих хворих, що необхідно враховувати при плануванні хірургічних втручань.

Ключові слова: хронічний отит, холестеатома, діти, підлітки.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):37-40

Clinico-morphological features of aggressive cholesteatoma in children and adolescents with chronic suppurative otitis media

D.N. Kokorkin

State institution Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health, Department of Otorhinolaryngology

Actuality. Until today among otolaryngologists no established definition what means «aggressive cholesteatoma.» Most authors link the notion from childhood, believing that any cholesteatoma in children behaving aggressively. Cholesteatoma activity limited choice of options of surgery and leads to a large number of relapses.

Objective: To identify the most important clinical and morphological features of aggressive cholesteatoma in children and adolescents with chronic suppurative otitis media.

Materials and methods: operated and observed 170 patients. Cholesteatoma compared manifestations in three age groups: children 4–12 years (n = 50), adolescents 15–18 years (n = 50), adult patients 20–65 years (n = 70). The diagnosis of chronic otitis media with cholesteatoma confirmed by the results of otomicroscopy, acumetry and CT-examination of the temporal bone.

Results and discussion of aggressive cholesteatoma occurs most often in children (64%). In 80% of children cholesteatoma filled all the departments of the middle ear, bones destruction circuit was detected in 82% of patients. In 30% of cholesteatoma cases meninges were bared, and 2% of patients formed intracranial complications. Cholesteatoma in adolscents formed in 5–6 years, in 52% cases cholesteatoma fulfilled the middle ear cavity, and destroyed the ossicular chain in 76% of patients, exposed the meninges in 17% of cases. In adult patients cholesteatoma has been formed for two decades. The destruction of the ossicular chain was detected in 72% of patients, exposed of the meninges 20% of patients.

Conclusion aggressive cholesteatoma in children develops rapidly and asymptomatic. From the first symptoms before the operation took place not more than 6 months. The disease occurs in the absence of hearing loss and minimal complaints of the child. Within a short period of aggressive children cholesteatoma reaches the same complications as cholesteatoma in adults. This factor must be considered during planning surgery in children with cholesteatoma.

Key words: chronic otitis, cholesteatoma, children, adolescents

Сведения об авторах:

Кокоркин Дмитрий Николаевич — к.м.н., ассистент каф. отоларингологии

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования».

Адрес: г. Запорожье, Ореховское шоссе, 10; тел. (061) 769-81-81.

Статья поступила в редакцию 27.04.2015 г.

УДК 616.155.194-053.4:612.6:616-056.3

С.О. Мокія-Сербіна, В.В. Чечель

Шляхи оптимізації підготовки до систематичного шкільного навчання дітей шестирічного віку з дефіцитом заліза

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Кривий Ріг, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):41-44; doi10.15574/SP.2015.68.41

Мета: удосконалення лікування та підготовки до систематичного шкільного навчання дітей шестирічного віку з дефіцитом заліза (ДЗ) різного ступеня шляхом проведення феротерапії у поєднанні з препаратом поліфакторної дії, до складу якого входять: L-карнітину хлорид 100 мг, лізину гідрохлорид 50 мг, кобамід (кофермент В12) 1 мг, кокарбоксілази хлорид (кофермент В1) 50 мг, піридоксал-5-фосфат (кофермент В6) 50 мг, на основі вивчених показників їх психосоціального розвитку.

Пацієнти і методи. У дослідженні взяли участь 155 дітей віком 5–6 років — вихованців дошкільних дитячих закладів, які мали ДЗ різного ступеня. Діти були розподілені на основну (додатково приймали препарат поліфакторної дії протягом трьох місяців) і групу порівняння (базова феротерапія). У кожній групі виділені діти з латентним дефіцитом заліза (ЛДЗ) та із залізодефіцитною анемією (ЗДА) I ступеня. Контрольну групу склали 50 здорових дітей. Для діагностики та визначення ступеня ДЗ проводили гематологічні обстеження. Показники психічних функцій (сприйняття, пам'ять, розвиток мови, увага, мислення, уява) досліджувалися за допомогою «Орієнтовної комплексної програми вивчення готовності дитини до шкільного навчання» до лікування та через 3, 6, 9, 12 місяців після початку лікування.

Результати. Включення у схему терапії поліфакторного препарату поліфакторної дії дозволило прискорити відновлення показників психічних функцій у дітей основної групи з ЛДЗ і з ЗДА до рівня контрольної групи.

Висновки. Поєднане використання феротерапії і комбінованого препарату «Кардонат» дає змогу оптимізувати лікування ДЗ, підвищити готовність дітей до систематичного шкільного навчання та попередити виникнення в майбутньому порушень адаптації до школи у першокласників.

Ключові слова: діти, дефіцит заліза, лікування, психічні функції.

Вступ

Відповідність біологічних та психосоціальних можливостей дітей умовам систематичного шкільного навчання, їх морфо-функціональна підготовленість до впливу різноманітних «шкільних» факторів, як правило, стресогінних, є важливою проблемою, оскільки доведено, що ефективність навчального процесу значною мірою залежить від фізичного розвитку школяра, активності психічних функцій під час сприймання і засвоєння матеріалу, емоційного налаштування до вивчення предметів. Крім того, готовність до школи розглядається як чинник здоров'я та здоров'язбереження в подальшому навчанні.

Наукові літературні джерела свідчать, що навіть легкі форми сидеропенії, які мають практично безсимптомний перебіг, супроводжуються значними морфо-функціональними змінами в усіх органах та тканинах, що обумовлює затримку соматичного та психофізіологічного розвитку дітей усіх вікових груп, особливо в сенситивні періоди розвитку [2,3,5,9].

За результатами проведених власних досліджень, у дітей старшого дошкільного віку ще на латентній стадії дефіциту заліза (ДЗ) спостерігаються сповільнення темпів фізичного розвитку, порушення когнітивних функцій у вигляді зниження рівня показників сприйняття, уваги, пам'яті, мислення, уяви, мовлення, зміни в емоційно-вольовій сфері, розлади поведінки, що знижує здатність майбутніх першокласників до систематичного шкільного навчання [3].

Така ситуація обумовлює, окрім призначення препаратів заліза, пошук ефективних і безпечних медикаментоз-

них засобів, метою яких має бути підвищення результативності базисної терапії та рівня шкільної зрілості дітей шестирічного віку з ДЗ. Для вирішення даної проблеми може бути застосований комбінований препарат поліфакторної дії, до складу якого входять: L-карнітину хлорид 100 мг, лізину гідрохлорид 50 мг, кобамід (кофермент В12) 1 мг, кокарбоксілази хлорид (кофермент В1) 50 мг, піридоксал-5-фосфат (кофермент В6) 50 мг.

L-карнітину хлорид покращує транспорт глюкози в клітини, активує гліколіз, підвищує утворення АТФ, сприяє забезпеченню клітин киснем та пригнічує апоптоз. В умовах гіпоксії карнітин переводить метаболізм клітин на окислення глюкози, виявляючи, таким чином, антигіпоксичну дію. У спортивній практиці зарекомендував себе як засіб, що знижує фізичне та психічне перенавантаження, підвищує працездатність. Крім того, бере участь у процесах енергоутворення в нейронах, обміні глюкози в головному мозку, сприяє синтезу нейротрансмітерів, покращує процеси передачі нервового імпульсу в синапсах та аксонах. Дослідження показали, що регулярний прийом карнітину сприяє підвищенню стійкості мозку до стресових ситуацій, стимулює пам'ять, розвиток мови, можливість концентрувати увагу та підтримувати розумову працездатність, стимулює бажання дітей до навчання, поліпшує поведінку [1,4,10].

Лізін бере участь у процесах асиміляції, сприяє осифікації та росту кісткової тканини, стимулює мітоз клітин, підвищує неспецифічний імунітет [4].

Кобамамід, як переносник електронів, бере участь в усіх видах енергетичного обміну, утворенні ДНК, РНК,

мієліну, цереброзидів і фосфоліпідів, впливаючи на різноманітні процеси у нервовій системі. Стимулює нормобластний еритропоєз [4,8].

Кокарбоксілаза бере участь в усіх ключових метаболічних процесах нервової системи, серця, кров'яних клітин та м'язів, покращує трофіку нервової тканини, проведення імпульсу в синапсах, впливає на вищу нервову діяльність шляхом нормалізації активності серотоніну, ГАМК, ацетилхоліну, покращує емоційний стан та процес сну [4,8].

Піридоксаль-5-фосфат має велике значення в обміні амінокислот, синтезі гемоглобіну в еритроцитах, нейромедіаторів, покращує нейром'язову передачу, виявляє антидепресивну дію; добре зарекомендував себе при лікуванні синдрому хронічної втоми, астенії та при затримці розумового і фізичного розвитку у дітей [4,8].

Поєднання амінокислот і вітамінних факторів може сприяти відновленню нестачі заліза, нормалізації процесів пластичного та енергетичного обміну, корекції показників соматичного та психофізіологічного розвитку.

Метою дослідження стало удосконалення лікування та підготовки до систематичного шкільного навчання дітей шестирічного віку з ДЗ різного ступеня шляхом проведення феротерапії у поєднанні з препаратом поліфакторної дії на основі вивчених показників їх психосоціального розвитку.

Матеріал і методи дослідження

Проведено комплексне обстеження 155 дітей віком 5–6 років — вихованців дошкільних дитячих закладів, які мали ДЗ різного ступеня. У дослідження не включали пацієнтів з хронічними соматичними захворюваннями, нервово-психічними розладами, патологією органів зору та слуху.

Для діагностики та визначення ступеня ДЗ проводили оцінку результатів загального аналізу крові з розрахунком кількості ретикулоцитів, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (МСН), середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (МСНС), середнього об'єму еритроцитів (MCV) і біохімічних показників (сироваткового заліза (СЗ), загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС), коефіцієнта насичення трансферином (КНТ)) та феритину сироватки (ФС) за критеріями ВООЗ (2001).

Рівень психосоціального розвитку вивчали за допомогою «Орієнтовної комплексної програми вивчення готовності дитини до шкільного навчання» [7]. Досліджувалися показники психічних функцій (зорове та слухове сприйняття; зорова, короткочасна слухова, довільно-образна пам'ять; розвиток мови (звуковий аналіз слів, словниковий запас, зв'язне мовлення); увага; наочно-діюче, наочно-образне, словесно-логічне мислення; уява).

Методом незалежної послідовної рандомізації діти були розподілені наступним чином: основну групу склали 77 дітей, з них у 52 встановлено латентний дефіцит заліза (ЛДЗ) і у 25 — залізодефіцитну анемію (ЗДА) I ступеня; групу порівняння становили 78 дітей, з них у 53 діагностовано ЛДЗ і у 25 — ЗДА I ступеня.

Усі хворі отримували базову феротерапію залізовмісним препаратом у формі сиропу: діти із ЗДА — 5 мг/кг на добу за елементарним залізом до відновлення нормального рівня гемоглобіну, з подальшим зменшенням дози на 2 мг/кг до нормалізації рівня феритину сироватки крові; діти із ЛДЗ по 2 мг/кг на добу до відновлення пулу депонованого заліза. Пацієнтам основної групи, незалежно від ступеня ДЗ, додатково до стандартної терапії призначався

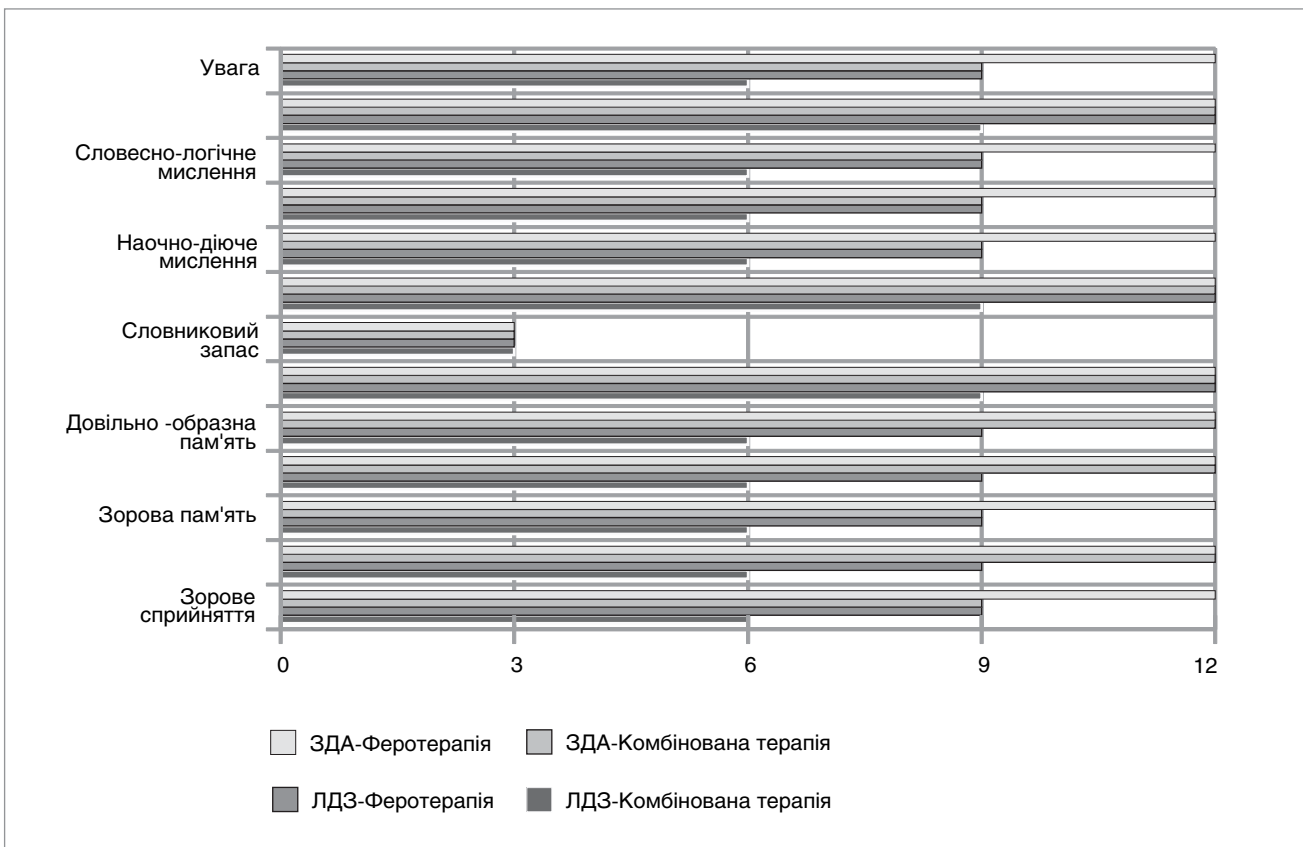


Рис. Тривалість відновлення показників когнітивних функцій у дітей з ЛДЗ і ЗДА залежно від схеми лікування (місяці)

препарат поліфакторної дії по 1 капсулі 2 рази на добу після їжі щодня протягом трьох місяців.

Порівняльна оцінка ефективності терапії проводилась за результатами психосоціального обстеження до початку лікування та через 3, 6, 9, 12 місяців від початку лікування. Контрольну групу становили 50 здорових дітей.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою стандартної комп'ютерної програми Statistica 10.0. Описова статистика для якісних показників представлена у вигляді медіани (Me) та інтерквартильних інтервалів (LQ-UQ). Ознаки незалежних вибірок порівнювали за критерієм Манна—Уїтні, залежних — за критерієм Вілкоксона. Вірогідність різниці показників вважали статистично значущою при $p < 0,05$ [6].

Результати дослідження та їх обговорення

До початку лікування всі досліджувані показники психосоціального розвитку у групах порівняння не мали статистичних відмінностей ($p > 0,05$), але були вірогідно нижчими (на 1–5 балів), ніж у здорових дітей.

Через три місяці від початку лікування на тлі поліпшення гематологічних показників у більшості дітей досліджуваних груп відмічено позитивну динаміку середніх показників психічних функцій, яка значною мірою визначалася схемою терапії, але не мала статистичних відмінностей.

Спостерігалось достовірне відновлення до рівня здорових дітей показників зорового і слухового сприйняття, зорової, слухової, довільно-образної пам'яті, уваги, наочно-діючого, образно-мовного, словесно-логічного мислення у дітей з ЛДЗ основної групи до 6 місяця, в групі порівняння — до 9 місяця від початку лікування. Показники мови (звуковий аналіз слів та зв'язне мовлення) та уяви відновлювалися ($p < 0,05$) у відповідних групах на три місяці пізніше. Словниковий запас до початку лікування у дітей основної та групи порівняння відрізнявся від контрольної групи на рівні статистичних тенденцій ($p < 0,1$) і відновлювався до норми на третій місяць від початку лікування в обох групах без статистичної різниці між ними (рис.).

У дітей із ЗДА основної групи показники зорового сприйняття і зорової пам'яті, уваги, наочно-діючого,

образно-мовного, словесно-логічного мислення відповідали таким у здорових дітей до 9 місяця від початку лікування; а показники слухового сприйняття, слухової та довільно-образної пам'яті, звукового аналізу слів, зв'язного мовлення, уяви — до 12 місяця від початку лікування, на відміну від дітей групи порівняння, де всі досліджувані когнітивні показники статистично підвищувалися, але через 12 місяців від початку лікування їх рівень був дещо нижчим ($p < 0,1$), ніж у контрольній групі. Водночас словниковий запас у дітей порівнюваних груп відновлювався до норми ($p < 0,05$) до третього місяця від початку лікування та не мав вірогідної різниці у групах.

Отримані нами результати дозволяють вважати, що діти основної групи, як з ЛДЗ так і з ЗДА, які в комплексі терапії приймали поліфакторний препарат «Кардонат», мали значно кращу динаміку відновлення показників психічних функцій до рівня контрольної групи, ніж діти, які отримували монотерапію препаратом заліза. Підвищення рівня когнітивних показників під впливом поєднаної терапії може призводити до покращення готовності дітей шестирічного віку з ДЗ різного ступеня до систематичного шкільного навчання.

Висновки

1. Використання комбінованого препарату поліфакторної дії у поєднанні з феротерапією протягом трьох місяців дозволило прискорити відновлення показників психічних функцій (сприйняття, пам'яті, уваги, мислення, мови, уяви) у дітей з ЛДЗ і ЗДА I ступеня до рівня здорових дітей.

2. Введення до схеми лікування дітей шестирічного віку із залізодефіцитними станами різного ступеня препарату поліфакторної дії дозволяє підвищити готовність дітей до систематичного шкільного навчання та попередити виникнення в майбутньому порушень адаптації до школи у першокласників.

Перспективи подальших досліджень. Одержані результати є основою для подальшого пошуку, дослідження і впровадження ефективних схем медикаментозної терапії та реабілітації залізодефіцитних станів у дітей, що дозволить зменшити частоту несприятливих віддалених наслідків дефіциту заліза.

ЛІТЕРАТУРА

1. Живило Л. М. Минимальная дисфункция мозга: актуальность проблемы, оптимизация лечения / Л. М. Живило // Совр. педиатрия. — 2012. — № 2 (42). — С. 15—17.
2. Залата О. А. Взаимосвязь характеристик когнитивных функций городских подростков с содержанием макро- и микроэлементов в организме (результаты лонгитюдного наблюдения) / О. А. Залата // Перинатол. и педиатрия. — 2014. — № 1 (57). — С. 113—116.
3. Мокія—Сербіна С. О. Стан когнітивної сфери у дітей 5—6 річного віку з аліментарним дефіцитом заліза / С. О. Мокія—Сербіна, В. В. Чечель // Мед. перспективи. — 2014. — № 2. — С. 92—97.
4. Подкопай Д. О. К вопросу применения полипротекторов в спортивной практике / Д. О. Подкопай, В. Г. Урдин // Совр. педиатрия. — 2009. — № 4 (26). — С. 84—87.
5. Починок Т. В. Електролітний баланс у дітей пубертатного віку з проявами дисплазії сполучної тканини / Т. В. Починок, Т. В. Веселова // Междунар. журн. педиатрии, акушерства и гинекол. — 2014. — Т. 5, № 2. — С. 29—38.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. : МедиаСфера, 2012. — 312 с.
7. Сироватко О. Визначення готовності дитини до навчання у школі / О. Сироватко, О. Байер // Психолог. — 2003. — № 13 (61). — С. 2—46.
8. Юлиш Е. И. Что мы знаем о витаминах? / Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. — 2007. — № 2 (5). — С. 110—116.
9. Baker R. D. Clinical Report — Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0—3 years of age) / R. D. Baker, F. R. Greer // Pediatrics. — 2010. — Vol. 126 (5). — P. 1040—1050.
10. Role of carnitine in disease / Judith L. Flanagan, Peter A. Simmons, Joseph Vehige [et al.] // Nutrition & Metabolism. — 2010. — Vol. 10. 1186/1743—7075—7—30.

Пути оптимизации подготовки к систематическому школьному обучению детей шестилетнего возраста с дефицитом железа

С.А. Мокия-Сербина, В.В. Чечель

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Кривой Рог, Украина

Цель: усовершенствование лечения и подготовки к систематическому школьному обучению детей шестилетнего возраста с дефицитом железа (ДЖ) разной степени путем проведения ферротерапии в сочетании с препаратом полифакторного действия, в состав которого входят: L-карнитина хлорид 100 мг, лизина гидрохлорид 50 мг, кобамид (кофермент В12) 1 мг, кокарбоксилазы хлорид (кофермент В1) 50 мг, пиридоксаль-5-фосфат (кофермент В6) 50 мг, на основе изученных показателей их психосоциального развития.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 155 детей в возрасте 5–6 лет — воспитанников дошкольных детских учреждений, которые имели ДЖ разной степени. Дети были разделены на основную (дополнительно принимали препарат полифакторного действия в течение трех месяцев) и сравнительную (базовая ферротерапия) группы. В каждой группе выделены дети с латентным дефицитом железа (ЛДЖ) и с железodefицитной анемией (ЖДА) I степени. Контрольную группу составили 50 здоровых детей. Для диагностики и определения степени ДЖ проводили гематологические обследования. Показатели психических функций (восприятие, память, развитие речи, внимание, мышление, воображение) исследовались с помощью «Ориентировочной комплексной программы изучения готовности ребенка к школьному обучению» до лечения и через 3, 6, 9, 12 месяцев после начала лечения.

Результаты. Включение в схему терапии препарата полифакторного действия позволило ускорить восстановление показателей психических функций у детей основной группы с ЛДЖ и с ЖДА до уровня контрольной группы.

Выводы. Сочетание ферротерапии и комбинированного препарата полифакторного действия позволяет оптимизировать лечение ДЖ, повысить готовность детей к систематическому школьному обучению и предупредить возникновение в будущем нарушений адаптации к школе у первоклассников.

Ключевые слова: дети, дефицит железа, лечение, психические функции.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):41-44; doi10.15574/SP.2015.68.41

Ways to optimize the preparation of a systematic school training of children six years of age with iron deficiency

S.A. Mokiya—Serbina, V.V. Chechel

SI «Dnepropetrovsk Medical Academy MPH of Ukraine», Krivoy Rog, Ukraine

Purpose: enhancement of the treatment and preparation for the systematic schooling of children six years of age with varying degrees of iron deficiency (ID) by conducting ferrotherapy in combination with the drug polyfactorial action, which includes: L-carnitine chloride 100 mg, lysine hydrochloride 50 mg, kobamid (coenzyme B12) 1 mg, cocarboxylase chloride (coenzyme B1) 50 mg, pyridoxal-5-phosphate (B6 coenzyme) 50 mg, based on the studied indices of their psychosocial development.

Patients and methods The study involved 155 children 5–6 years of preschool institutions, which have varying degrees of AD. The children were divided into the main (additional took the drug with polyfactorial action for three months) and the comparative (basic ferrotherapy) groups. In each group, selected children with a latent iron deficiency (LID) and iron deficiency anemia (IDA) of grade I. The control group presented 50 healthy children. For the diagnosis and determine the degree of ID the haematological investigations were conducted. The indicators of psychic functions (perception, memory, development of speech, attention, thinking, imagination) were investigated by means of «indicative of the integrated program of studying child's readiness for school training» to the treatment and after 3,6,9,12 months after starting treatment.

Results. The inclusion in the scheme of therapy polyfactorial drug with polyfactorial action has greatly improved the recovery dynamics of indicators psychic functions at children of the main group of LID and from the IDA, to the level of the control group.

Conclusions. Together with the use of combined drug with polyfactorial action and ferrotherapy allows to optimize the treatment of RS, to improve children's readiness for systematic school training and prevent the occurrence of future violations of adaptation to school in first graders.

Key words: children, iron deficiency, treatment, psychic functions.

Сведения об авторах:

Мокия-Сербина Светлана Алексеевна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики ФПО ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины", г. Кривой Рог. Адрес: Днепропетровская обл., г. Кривой Рог, ул. Женевская, 1; тел.: (0564)366282.

Чечель Виктория Васильевна — ассистент каф. педиатрии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики ФПО ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины", 50031 Днепропетровская обл., г.Кривой Рог, ул. Женевская, 1; тел.: (0564)366282, 0679417448; e-mail: viktoria0208@mail.ua

Статья поступила в редакцию 25.04.2015 г.

УДК 616-056.2-053.6

Т.В. Пересипкіна

Тенденції змін у стані здоров'я міських юнаків за даними ретроспективного аналізу

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):45-47; doi10.15574/SP.2015.68.45

З метою удосконалення організації медичної допомоги проведено ретроспективний аналіз (1990–2013 рр.) стану здоров'я юнаків до- та призовного віку, їх фізичного розвитку, за даними науково-дослідних робіт, проведених в Інституті охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України, та результатів профілактичних медичних оглядів. Визначено основні тенденції змін у стані здоров'я даного контингенту та провідну патологію, що обмежує придатність юнаків до військової служби.

Ключові слова: юнаки до- та призовного віку, придатність до військової служби, ретроспективний аналіз.

Вступ

Дослідження стану здоров'я підростаючого покоління протягом певного часу надає змогу визначити тенденції його змін, розробити прогноз, виявити фактори, які суттєво впливають на вибір стратегії і тактики організації медичного забезпечення дитячого та підліткового населення [1,2,11].

В останнє десятиріччя зберігаються тенденції до зростання гострої та хронічної захворюваності дитячого населення, змінюється структура патології, зменшується кількість здорових дітей та підлітків [8,10].

Аналіз та моніторинг показників популяційного здоров'я сприяє прийняттю адекватних рішень, дозволяє отримати реальний позитивний ефект щодо здоров'я навіть в умовах обмеженості ресурсів [3,9]. Індикатори, за якими оцінюють здоров'я населення, включають три групи: демографічні показники, показники фізичного розвитку населення і дані захворюваності та поширеності хвороб. Особливої актуальності сьогодні ці питання набувають при дослідженні стану здоров'я юнацького контингенту населення. Вищенаведене обумовило вибір напрямку дослідження – динаміка змін у стані здоров'я міських юнаків до- та призовного віку на підставі ретроспективного дослідження.

Мета – удосконалення організації медичної допомоги юнакам до- та призовного віку на підставі аналізу змін у стані здоров'я.

Матеріал і методи дослідження

Проаналізовані дані науково-дослідних робіт з вивчення стану здоров'я міських юнаків до- та призовного віку, проведених наприкінці 90-х років ХХ і на початку ХХІ століття науковими співробітниками ДУ «ІОЗДП НАМН» у м. Харкові, та порівнювались із сучасними показниками загальної патологічної ураженості, поширеності окремих класів хвороб, її структури, фізичного розвитку [4–6]. Для аналізу динаміки стану здоров'я юнаків до- та призовного віку використовувались демографічні показники чисельності підлітків м. Харкова за даними Центру медичної статистики МОЗ України за десятирічний період (2003–2012 рр.) [12], загальновідомі показники фізичного розвитку (гармонійне, дисгармонійне за рахунок високого або низького зросту, надлишкової або недостатньої маси тіла) [7]. Показники загальної патологічної ураженості та структури патології отримані шляхом вкопіювання результатів профілактичних медичних оглядів із форм первинних медичних документів або із заключних звітів науково-дослідних робіт.

Результати дослідження та їх обговорення

Важливим показником стану здоров'я дитячого та підліткового населення є патологічна ураженість, яка враховує усі морфо-функціональні та патологічні стани та зареєстрована у первинній медичній документації при проведенні медичних профілактичних оглядів. На підставі ретроспективного аналізу (1990–2013 рр.) стану здоров'я міських юнаків 15–17 років включно встановлено зростання загальної патологічної ураженості майже удвічі – з 652,3‰ у 1990 р. до 1530,0‰ у 2013 році.

Зазнає змін і поширеність захворювань серед юнаків. Так, поширеність захворювань серед юнаків 15–17 років нижча, ніж серед дівчат, і становила у 2010 р. 19725,1 проти 22135,5 (на 10 000). У 2001 р. та 2005 р. цей показник становив 14719,3 та 15793,7 відповідно. Темп приросту хвороб серед юнаків з часом зростає і становив 7,3% у 2001–2005 рр. та 24,9% у 2005–2010 рр. (рис.).

За період спостереження виявлено стрімке зростання поширеності хвороб за наступними класами: хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму, новоутворення, хвороби органів дихання, природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії.

Проведений ретроспективний аналіз дозволив встановити структуру патології, яка тривалий термін обмежує придатність юнаків до військової служби. На рівні районних військкоматів оцінка здоров'я юнаків здійснюється з метою визначення їх придатності за станом здоров'я до виконання військового обов'язку. Встановлено, що частка хлопців, які підлягали зняттю із військового обліку за станом здоров'я, за період 1995–2013 рр. суттєво не змінилася та становила 0,68% у 1995 р. і 0,40% у 2013 році.

Провідною патологією в цій групі підлітків протягом тривалого часу (у 1995 р. та 2013 р.) є: патологія централь-

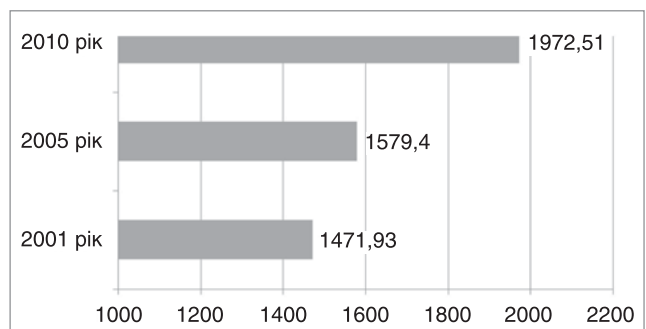


Рис. Показники поширеності хвороб серед юнаків 15–17 років (на 10000 населення)

Таблиця

Показники фізичного розвитку юнаків 16–17 років — мешканців великого індустріального центру за даними викопіювання результатів профілактичних медичних оглядів із форм первинних медичних документів у динаміці (1991 р. та 2013 р.) та зафіксованих у наукових документах, %

| Рік | n | Фізичний розвиток | | | | |
|--------|------|-------------------|------------|------------|---------|---------|
| | | гармонійний | маса тіла | | зріст | |
| | | | надлишкова | недостатня | високий | низький |
| 1991* | 2082 | 58,2 | 16,7 | 19,2 | 2,9 | 2,9 |
| 2013** | 257 | 56,4 | 26,1 | 10,9 | 4,3 | 2,3 |

Примітка: * – НДР № ДР 01.89.0040507; ** – НДР № ДР 0113U001067.

ної нервової системи (31,2% проти 25,0%), природжені вади розвитку (4,6% проти 25,0%), новоутворення (4,6% проти 25,0%).

Частка юнаків, яких визнано непридатними до військової служби у мирний та обмежено придатними у воєнний час, також суттєво не змінилася і становила 10,1% у 1995 р. і 7,90% у 2013 році. Провідною патологією у цій групі підлітків протягом 20-ті років за даними ретроспективного аналізу є: хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини (15,6% проти 21,5% у 2013 р.); хвороби нервової системи (10,9% проти 20,3% відповідно); хвороби ока та його придаткового апарату (12,6% та 7,6% відповідно); травми та отруєння (18,5% проти 12,7%).

Структура патології серед юнаків, придатних до військової служби, представлена наступним чином: патологія органів зору (23,2% проти 16,5%), кістково-м'язової системи (13,1% та 9,7%), органів дихання (19,3% проти 6,7%).

Таким чином, найбільш поширенню серед усіх груп міських юнаків, які обмежують їх придатність до служби в армії, є хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини; хвороби нервової системи; травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх чинників; природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії; новоутворення; хвороби ока та його придаткового апарату. Внезок цих захворювань у формування загальної патологічної ураженості даного контингенту наближається до 75%, причому перші три класи хвороб займають майже половину у структурі причин непридатності до служби.

За результатами ретроспективного аналізу визначені прогностичні тенденції змін у стані здоров'я юнаків. На підставі вибору оптимальної моделі методу прогнозування часових рядів розраховано прогностичні значення

показників поширеності хвороб серед хлопців. Найбільший приріст поширеності захворювань у 2015 р. очікується за наступними класами: ендокринні хвороби, розлади харчування та порушення обміну речовин (на 44,09%); кістково-м'язової системи та сполучної тканини (на 33,96%); хвороби крові та кровотворних органів (на 24,96%); новоутворення (на 22,97%); хвороби вуха та соскоподібного відростка (на 18,81%).

Фізичний розвиток дітей та підлітків розглядається як один з критеріїв оцінки популяційного здоров'я [7], тому актуальний аналіз динаміки змін фізичного розвитку юнаків на етапах їх призову до військової служби. За даними ретроспективного аналізу встановлено зміни у групі підлітків із дисгармонійним фізичним розвитком за рахунок збільшення кількості юнаків із надлишковою масою тіла (16,7% у 1991 р. проти 26,1% у 2013 р.) та зменшення кількості підлітків із недостатньою масою тіла (19,0% проти 10,9% відповідно). Питома вага підлітків із низьким та високим зростом суттєво не змінилася. Середні антропометричні показники зросту та маси тіла юнаків протягом двадцяти років не зазнали суттєвих змін (табл.).

Висновки

Таким чином, визначені негативні тенденції зростання патологічної ураженості серед юнаків, збільшення кількості юнаків із надлишковою масою тіла, зміни у структурі поширеності хвороб, уточнення патології, яка тривалий час обмежує придатність юнаків до військової служби, обумовлюють необхідність розробки організаційних питань щодо підвищення якості медичних профілактичних оглядів, проведення лікувально-реабілітаційних заходів та активної профілактики порушень здоров'я.

ЛІТЕРАТУРА

- Аналіз та тенденції захворюваності дитячого населення України / Р. О. Моїсеєнко [та ін.]. // Совр. педиатрия. — 2010. — № 3. — С. 13—17.
- Динамика состояния здоровья детского населения Харьковской области за период 2005—2010 гг. / Н. М. Коренев [и др.]. // Проблемы непрерывной мед. освіти та науки. — 2011. — № 3. — С. 10—13.
- Дудіна О. О. Динаміка здоров'я дитячого населення України / О. О. Дудіна, Г. Я. Пархоменко // Совр. педиатрия. — 2011. — № 5. — С. 37—39.
- Звіт НДР «Аналіз організаційних форм медичного забезпечення юнаків до- та призовного віку» № ДР 0196U002033.
- Звіт НДР «Визначити гарантовані рівні медичної допомоги юнакам до-та призовного віку на етапах підготовки їх до служби у Збройних Силах України» № ДР 0198U002553.
- Звіт НДР «Провести сопоставительный анализ заболеваемости подростков, проживающих в городской и сельской местности, с целью разработки оптимальных вариантов их медицинского обеспечения» № ДР 01.89.0040507.
- Лінійні діаграми для оцінки фізичного розвитку школярів : метод. реком. / ДУ «ЮЗДП АМНУ»; уклад. : Г. М. Даниленко [та ін.]. — Х., 2002. — 23 с.
- Медведовська Н. В. Сучасний стан здоров'я підлітків України / Н. В. Медведовська // Совр. педиатрия. — 2010. — № 6. — С. 14—16.
- Ситуаційний аналіз стану охорони здоров'я дітей та підлітків в Україні. Ч. II: Забезпечення принципу соціальної справедливості відносно здоров'я дітей та підлітків / О. О. Дудіна [та ін.]. // Вісн. соц. гігієни та орг. охорони здоров'я України. — 2008. — № 2. — С. 8—19.
- Сравнительный ретроспективный анализ физического и биологического развития школьников Москвы / В. Р. Кучма [и др.] // Гигиена и санитария. — 2012. — № 4. — С. 47—52.
- Стан здоров'я дітей старшого шкільного віку / В. П. Неділька [та ін.]. // Здоровье ребенка. — 2011. — № 2. — С. 21—24.
- Центр медичної статистики МОЗ України, 2013 р. [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/oth_stat.html. — Назва з екрану.

Тенденции изменений в состоянии здоровья городских юношей по данным ретроспективного анализа

Т.В. Пересыпкина

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

С целью усовершенствования организации медицинской помощи проведен ретроспективный анализ (1990-2013 гг.) состояния здоровья юношей до- и призывного возраста, их физического развития, по данным научно-исследовательских работ, проведенных в Институте охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины, и результатов профилактических медицинских осмотров. Определены основные тенденции изменений в состоянии здоровья данного контингента и ведущая патология, ограничивающая годность юношей к военной службе.

Ключевые слова: юноши до- и призывного возраста, годность к военной службе, ретроспективный анализ.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):45-47; doi10.15574/SP.2015.68.45

Tendency of changes in the health status of city young men according to the retrospective analysis

T.V. Peresyapkina

SI «Institute of Health Care of Children and Adolescents of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkov

The retrospective analysis (1990-2013 yy.) of the state of health of young men of pre- and military age and their physical development was conducted according to the research works of the Institute of Health Care of Children and Adolescents of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, and the results of preventive medical examinations in order to improve the organization of medical care. The main trends of changes in the health status of the present contingent and the leading pathology that limits the validity of young men for military service are found.

Key words: young men of the pre- and military age, fitness for military service, retrospective analysis.

Сведения об авторах:

Пересыпкина Татьяна Валентиновна — к.мед.н., зав. отделением научной организации медицинской помощи школьникам и подросткам ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины».

Адрес: г. Харьков, пр. 50-летия ВЛКСМ, 52-А; тел. (0572) 62-60-12.

Статья поступила в редакцию 7.04.2015 г.

НОВОСТИ

Тест, который обнаруживает все известные человеческие вирусы из одной капли крови

Метод, разработанный медицинским институтом Говарда Хьюза, может выявить нынешние и прошлые инфекции с любыми известными вирусами человека, в том числе ВИЧ-инфекции и гепатит С.

Метод, называемый VirScan, является эффективной альтернативой существующей диагностики, которая проверяет на конкретные вирусы по одному за раз. С VirScan, ученые могут использовать один тест, чтобы определить, какие вирусы присутствуют у индивида, не ограничивая их анализ конкретные вирусы. VirScan

работает путем скрининга крови на наличие антител против любого из 206 видов вируса, известных человечеству.

Иммунная система наращивает производство патогенных-специфических антител при обнаружении вируса в первый раз, и он может продолжать производить эти антитела в течение многих лет или десятилетий. Это означает, что VirScan определяет не только вирусные инфекции, с которыми иммунная система активно борется, но также обеспечивает историю прошлых инфекций индивида.

Источник: med-expert.com.ua

УДК:616.98:579.842.23- 053.2-07

О.В. Усачова, Є.А. Сіліна, О.В. Конакова, Т.М. Пахольчук

Сучасні клінічні особливості ієрсиніозу у дітей

Запорізький державний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):48-52; doi10.15574/SP.2015.68.48

Мета: визначити діагностично значущі показники, симптоми та синдроми ієрсиніозу у дітей на підставі аналізу перебігу захворювання в сучасних умовах.

Пацієнти і методи. Проведений аналіз результатів серологічного обстеження 125 позитивних до *Y. enterocolitica* дітей Запорізької області та проаналізовані клініко-лабораторні дані 31 дитини, хворої на ієрсиніоз, що викликаний *Y. enterocolitica*.

Результати. Серед серопозитивних до *Y. enterocolitica* та хворих дітей домінували пацієнти старші за 6 років (98 — 78,4%; $p < 0,05$). Ієрсинії не належать до високоімуногенних збудників, і у більшості інфікованих (46,4%) виробляється невелика кількість антитіл (титр 1:200). У більшості хворих з перших днів захворювання відмічаються симптоми інтоксикації, які тривало утримуються ($9,5 \pm 3,9$ днів), домінує диспептичний синдром, який супроводжується тривалими болями у животі. Наявність та виразність екзантеми та артралгічного синдрому варіювали залежно від форми хвороби.

Висновки. Труднощі діагностики ієрсиніозу обумовлені як відсутністю специфічних ознак захворювання у інфікованих пацієнтів, так і низькою імуногенністю самого збудника. Кожний випадок тривалої лихоманки у дитини повинен розглядатися як вірогідний випадок ієрсиніозу із подальшим проведенням специфічного дослідження.

Ключові слова: ієрсиніоз, діагностика, клініка, діти

Вступ

Єрсиніоз — широко розповсюджена інфекція, реєструється у понад 30 країнах світу, але найбільше в країнах з прохолодним кліматом. У Нідерландах, Бельгії, Данії, Норвегії, Фінляндії, Німеччині, Японії, Канаді, Австралії кишковий ієрсиніоз у групі кишкових інфекцій за рівнем захворюваності займає третє місце після сальмонельозу та кампілобактеріозу [1,2,3], а в Росії — друге місце після сальмонельозу. Різні за інтенсивністю прояви ієрсиніозної інфекції реєструються в Казахстані, Узбекистані, Татарстані, Вірменії, Республіці Беларусь і на Україні [4]. Проте для практикуючих лікарів усіх спеціальностей серйозними проблемами є не стільки значне поширення і зростання рівня захворюваності, скільки значні труднощі діагностики [4,5]. Причини криються в різноманітті клінічних проявів, відсутності патогномонічних симптомів і труднощах лабораторної діагностики [6,7,8].

Научно демонструє недоліки відносно діагностики та офіційної реєстрації випадків ієрсиніозу той факт, що

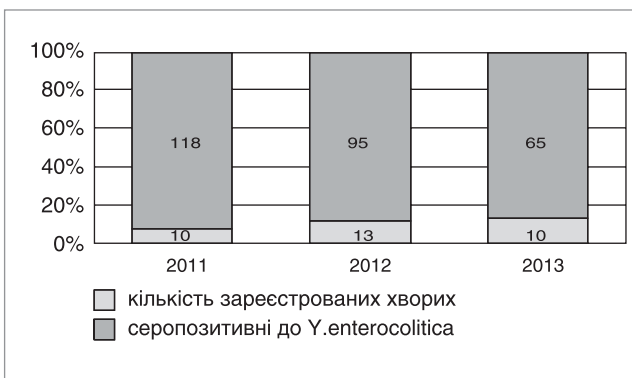


Рис. 1. Результати серологічного обстеження в реакції аглютинації з ієрсиніозним діагностиком мешканців Запорізької області відносно кількості зареєстрованих випадків ієрсиніозу

в Запорізькій області має місце певний дисбаланс між частотою реєстрації серопозитивних до ієрсинії дітей та статистичними даними щодо зареєстрованих випадків хвороби (рис. 1).

Y. enterocolitica прийнято вважати однією з найчастіших причин розвитку імунопатологічних станів (серонегативна спондилоартропатія, вузлувата еритема, аутоімунний тиреоїдит, хвороба Крона, ідіопатична кропив'янка тощо), що пов'язують з хромосомними і плазмідними чинниками збудника. Так, генетиками доведена антигенна схожість між ієрсиніями і людським лейкоцитарним антигеном HLA-B27, який визначається

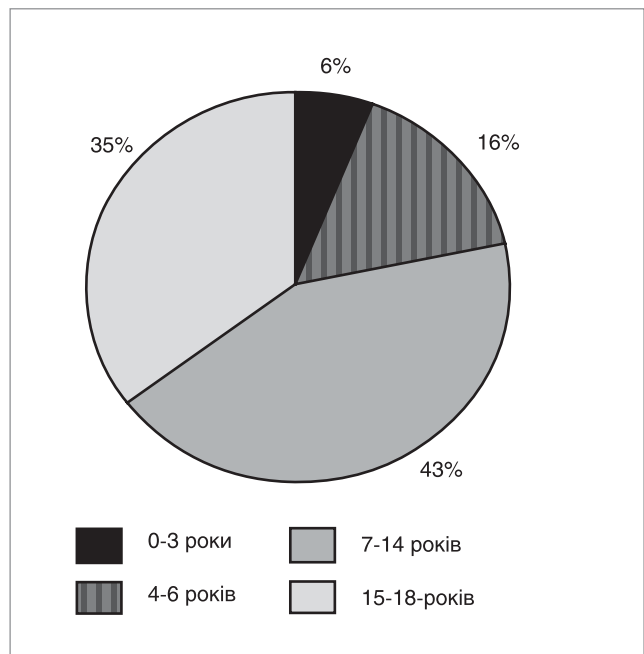


Рис. 2. Віковий склад серопозитивних до *Y. enterocolitica* пацієнтів Запорізької області

Таблиця 1

Розподіл серопозитивних до ієрсинії дітей за напруженням специфічного імунітету (n=125)

| Вікова група | Низькі титри антитіл (1:200) | Середні титри антитіл (1:400 – 1:800) | Високі титри антитіл (1:1600 і вище) |
|--------------|------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 1–3 роки | 5 | 2 | 0 |
| 4–6 років | 9 | 3 | 8 |
| 7–14 років | 25 | 16 | 13 |
| 15–17 років | 19 | 12 | 13 |
| Разом | 58 (46,4%) | 33 (26,4%) | 34 (27,2%) |

у 65–85% хворих на реактивний артрит. Це дозволяє розглядати роль збудника в етіопатогенезі даного захворювання. Водночас висока частота формування несприятливих наслідків (3–11% при ієрсиніозі) свідчить про те, що обстеження, яке проводиться, і лікування хворих багато в чому інтуїтивні і необгрунтовані [9,10,11].

Отже, особливості ентеропатогенних ієрсиній, що відповідалні за надзвичайно виразний клінічний поліморфізм ієрсиніозної інфекції, схильність до розвитку різноманітних наслідків перенесеного інфекційного процесу в сукупності обумовлюють актуальність вивчення проблеми ранньої діагностики хвороби.

Мета роботи: визначити діагностично значущі показники, симптоми та синдроми ієрсиніозу у дітей на підставі аналізу перебігу захворювання в сучасних умовах.

Матеріал і методи дослідження

Проведений аналіз результатів серологічного обстеження 125 позитивних до *Y. enterocolitica* дітей Запорізької області та проаналізовані клініко-лабораторні дані 31 дитини, хворої на ієрсиніоз, що викликаний даним збудником.

Для виявлення в сироватці крові пацієнтів специфічних до *Y. enterocolitica* антитіл використовувались діагностичними кишково-ієрсиніозні (антигени O3 та O9) ліофілізовані. Значущим відносно діагностики хвороби визнавали титр антитіл 1:200 та вищий. Дослідження проводились на базі серологічної лабораторії КУ «ОІКЛ» Запорізької ОДА. Крім того, було проведено бактеріологічне дослідження калу з метою виявлення самого збудника.

Під час проведення аналізу перебігу ієрсиніозу у дітей враховували клініко-анамнестичні і лабораторні дані пацієнтів. У день госпіталізації та в динаміці хвороби всім дітям проводились загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові (визначали рівень глюкози, загального білірубину, креатиніну, сечовини, активність АлАТ), серологічний аналіз сироватки крові зі специфічними до ієрсинії антитілами. Статистична обробка матеріалу проведена за допомогою програми Microsoft Office Excel 2007 для Microsoft Windows та програмних пакетів Statistika v. 6.1 (SNANSOFT) методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, із застосуванням критеріїв Стьюдента. Порівняння частот номінальних ознак проводили за таблицями спряження (кросстабуляції) з оцінкою критерію χ^2 Пірсона та значущості точного критерію Фішера. Нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Детальний аналіз результатів серологічного дослідження, проведений відносно 125 позитивних обстежень, отриманих у дітей області, показав, що за статтю серопозитивні до ієрсинії діти розподілилися наступним чином: дівчаток було 54 (43,2%), хлопчиків – 71 (56,8%). Як видно з рис. 2, серед серопозитивних дітей превалюва-

ли пацієнти, старші за 6 років (98 – 78,4%; $p < 0,05$), тобто такі, у яких з урахуванням вікових особливостей харчування частіше створюються умови для реалізації механізму передачі ієрсинії.

Як видно з таблиці 1, ієрсинії не належать до високоімуногенних збудників, і майже у половини інфікованих загальної групи (46,4%) виробляється невелика кількість антитіл (титр 1:200). Проте така закономірність найбільше виражена у дітей раннього віку, в якому у 5-ти із 7-ми серопозитивних титр антитіл не перевищував 1:200. Після трьох років життя у переважній більшості інфікованих дітей кількість вироблених антиієрсиніозних антитіл була вищою (титр 1:400 та вище). Так, у віковій групі 4–6 років такі показники зареєстровані у 11 пацієнтів (60%), 7–14 років – у 29 (53,7%), 15–17 років – у 25 (56,8%).

Ретроспективний аналіз 31 медичної карти стаціонарного хворого, які знаходилися на лікуванні у ЛПЗ області за період з 2009 по 2014 рр. з діагнозом «Ієрсиніоз», показав, що у всіх пацієнтів діагноз було підтверджено лабораторно: серологічним методом – виявлення специфічних антитіл у діагностичних титрах $\geq 1:200$ – у 28 та бактеріологічним – виділення збудника з калу – у трьох дітей.

Було з'ясовано, що більшість хворих до стаціонару направляли з діагнозом «Апендицит?» і «Ієрсиніоз?» (по 10 дітей), а також гостра кишкова інфекція (ГКІ) – 6 дітей. Надалі, з урахуванням полісиндромності проявів

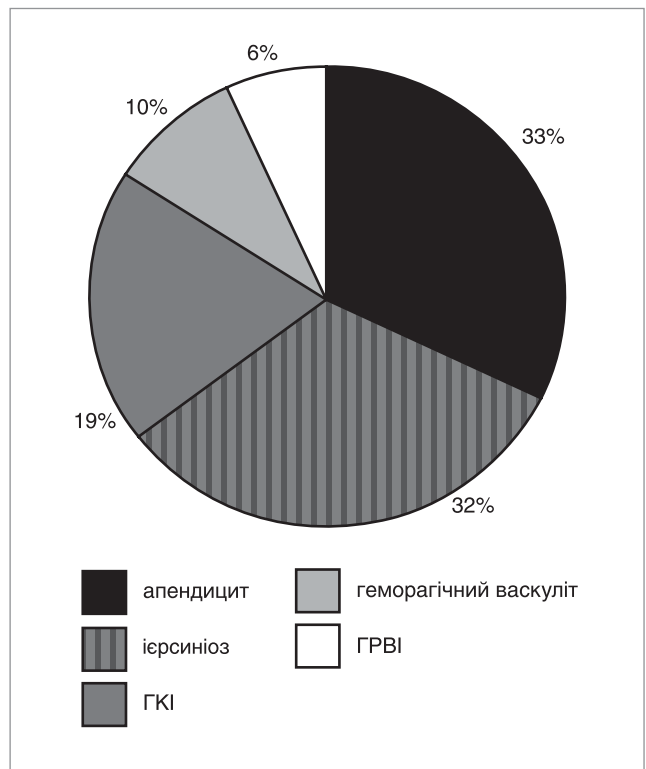


Рис. 3. Розподіл дітей, хворих на ієрсиніоз, за попередніми діагнозами (n=31)

Таблиця 2

Віковий склад хворих на ієрсиніоз залежно від попереднього діагнозу

| Група | Вік | 0–1 рік | 1–3 роки | 3–10 років | понад 10 років | M±m |
|-----------------------------|-----|-----------------|----------|----------------|----------------------|-----------------|
| Апендицит (n=10) | | 0 | 0 | 4 | 6 | 9,6±3,8 |
| ГКІ (n=6) | | 2 | 0 | 2 | 2 | 6,9±6,0* |
| Єрсиніоз (n=10) | | 0 | 0 | 2 | 8 | 12,8±3,8 |
| Геморагічний васкуліт (n=3) | | 0 | 0 | 0 | 3 | 14,7±2,4* |
| ГРВІ (n=2) | | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| Загалом (n=31) | | 2 – 6,5% | 0 | 9 – 23% | 20 – 64,5% ** | 10,6±4,5 |

Примітка: * – p<0,05 відносно загальної групи за критерієм χ^2 ; ** – p<0,05 відносно першої вікової групи за критерієм Стюдента.

Таблиця 3

Частота реєстрації клінічних проявів хвороби у дітей з ієрсиніозом залежно від попереднього діагнозу (n)

| Група | Симптом | Підвищення t тіла | Біль у животі | Діарея | Бльовота | Катар. прояви | Артралгія | Висип |
|-----------------------------|---------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Апендицит (n=10) | | 9 | 10** | 4 | 7 ** | 2 | 2 | 0 |
| ГКІ (n=6) | | 6 | 3 | 6 ** | 5 ** | 3 | 0 | 1 |
| Єрсиніоз (n=10) | | 10 | 2 | 2 | 2 | 6 | 3 ** | 1 |
| Геморагічний васкуліт (n=3) | | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 ** | 3 ** |
| ГРВІ (n=2) | | 2 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Загалом (n=31) | | 30 * (96,8 %) | 15 (48,4%) | 12 (38,7%) | 13 (41,9%) | 14 (45,2%) | 5 (16,1%) | 6 (19,4%) |

Примітка: * – p<0,05 відносно симптомів у загальній групі за критерієм χ^2 ;

** – p<0,05 відносно симптомів у відповідній групі за критерієм χ^2 .

хвороби, ми згрупували пацієнтів за попереднім клінічним діагнозом, з яким вони надходили до стаціонару (рис. 3).

Подальший аналіз перебігу ієрсиніозу був проведений за принципом: попередній діагноз – характеристика домінуючих симптомів – діагностичні критерії форми ієрсиніозу.

Аналіз вікової структури пацієнтів відповідних груп (табл. 2) показав, що більшість хворих були віком понад 10 років (20 – 64,5%). При цьому наймолодшими були пацієнти з попереднім діагнозом ГКІ (середній вік 6,9±6,0), а найстаршими – з геморагічним васкулітом та ті, у яких ієрсиніоз був запідозрений при первинному огляді в стаціонарі (14,7±2,4 та 12,8±3,8 років відповідно; p<0,05). Отже, можна говорити про те, що для дітей раннього віку характерно дебютування ієрсиніозу з диспептичного синдрому. У старших же пацієнтів при ієрсиніозній інфекції цей синдром слабо виражений, і діагностика захворювання відбувається вже при ураженні інших органів та систем.

У таблиці 3 наведена частота реєстрації домінуючих клінічних симптомів у пацієнтів різних за первинним діагнозом груп. Ми з'ясували, що практично у всіх хворих на ієрсиніоз дітей (у 30 – 96,8%) відмічено підвищення температури тіла, яке супроводжувалося іншими проявами інтоксикаційного синдрому. Другим за частотою був біль

у животі (у 15 – 48,4%), який у 41,9% хворих супроводжувався диспептичним синдромом. При цьому біль у животі та блювота частіше реєструвалися при попередньому діагнозі апендициту, а діарейний синдром – при ГКІ. Артралгія була зареєстрована у 16,1% пацієнтів (при попередньому діагнозі ієрсиніозу і геморагічного васкуліту), а екзантема – у 19,4% (у всіх пацієнтів з попереднім діагнозом геморагічного васкуліту та по одному – ієрсиніозу і ГКІ). Отже хворі на ієрсиніоз на тлі підвищеної температури тіла мали різноманітні за своїми проявами ураження органів та систем.

Аналіз особливостей інтоксикаційного синдрому у пацієнтів, що переносили ієрсиніоз (табл. 4), показав, що максимально виразна лихоманка була у хворих з попереднім діагнозом геморагічного васкуліту та ієрсиніозу, у яких мали місце гіпертермічні реакції. При цьому в групі пацієнтів з первинним діагнозом ієрсиніозу температурна реакція була найбільш тривалою (понад два тижні). Серед хворих з попереднім діагнозом апендициту здебільшого спостерігався короткотривалий (4–6 днів) субфібрилітет (37,9±0,7 0C). Слід зазначити, що поступове підвищення температури тіла спостерігалось лише у пацієнтів з первинним діагнозом ієрсиніозу, в інших групах вже в першу другу добу захворювання температура тіла зростала до максимальних цифр.

Таблиця 4

Особливості температурної реакції хворих на ієрсиніоз залежно від попереднього діагнозу (M±m)

| Група | Мах підвищення (°C) | Доба захворювання | Тривалість підвищення (дні) |
|------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------------------|
| Апендицит (n=10) | 37,9±0,7** | 2,3±1,5 | 5,3±2,0** |
| ГКІ (n=6) | 38,3±0,7 | 2,4±1,9 | 7,0±2,1 |
| Єрсиніоз (n=10) | 38,7±0,8 | 3,5±2,0 | 13,7±3,8* |
| Геморагічний васкуліт (n=3) | 39,0±0,6* | 2,0±1,4 | 6,3±2,4 |
| Загальна група (n=31) | 38,4±0,7 | 3,1±2,3 | 9,5±3,9 |

Примітка: * – p<0,05 – достовірно вище середніх показників за критерієм Стюдента;

** – p<0,05 – достовірно нижче середніх показників за критерієм Стюдента.

Таблиця 5

Характеристика диспептичного синдрому у хворих на ієрсиніоз залежно від попереднього діагнозу (M±m)

| Група | Діарея | | | Блювання | | |
|------------------------------|---------------------|-------------------|------------------|---------------------|-------------------|------------------|
| | Мах раз на добу (n) | Доба захворювання | Тривалість (дні) | Мах раз на добу (n) | Доба захворювання | Тривалість (дні) |
| Апендицит (n=10) | 2,7±1,7 | 2,0±1,0 | 2,2±0,9 | 4,4±1,9* | 1,7±0,4 | 2,0±0,5 |
| ГКІ (n=6) | 6,6±3,7* | 2,6±1,2 | 7,1±2,3* | 2,2±0,3 | 4,4±2,8* | 1,8±0,6 |
| Загальна група (n=31) | 4,4±1,6 | 2,8±1,6 | 3,6±2,9 | 3,1±1,6 | 3,4±2,4 | 2,0±0,5 |

Примітка: * – p<0,05 – достовірно вище групи порівняння за критерієм Стьюдента.

Враховуючи значну частоту реєстрації у хворих на ієрсиніоз диспептичного синдрому, ми проаналізували його особливості в групах, у яких він переважав у клінічній картині хвороби (табл. 5).

Ми з'ясували, що у хворих на ієрсиніоз мають місце як діарейний синдром, що виникав з перших днів захворювання, так і повторне блювання. При цьому пацієнтам з попереднім діагнозом ГКІ була властива частіша діарея (6,6±3,7 проти 2,7±1,7 разу на добу; p<0,05), яка мала більш затяжний перебіг (7,1±2,3 доби, проти 2,2±0,9 в групі порівняння; p<0,05). У хворих же на ієрсиніоз з первинним діагнозом апендициту на тлі болю в животі на перший план виходило багаторазове блювання (4,4±1,9 разу на добу), яке виникало на першій добі хвороби і утримувалося впродовж 2,0±0,5 дня.

Серед інших типових для ієрсиніозу симптомів, які мали місце у обстежених пацієнтів, ми відмітили гепатомегалію у 22 хворих (у 15-ти з них зареєстровано помірне підвищення активності АЛТ), екзантему у 6-ти (у 3-х геморагічного характеру), ураження суглобів у 5-ти. Слід зазначити, що лейкоцитоз був зареєстрований менше ніж у половини хворих (у 14 – 45,2%), що утруднює діагностику захворювання.

Аналіз усіх клініко-лабораторних даних дозволив встановити наступні клінічні форми ієрсиніозу у обстежених дітей: кишкова – у 11 (35,5%), абдомінальна – у 9 (29,0%), септична – у 6 (19,3%), суглобова – у 3 (9,7%), шкірно-суглобова – у 2 (6,5%).

Висновки

1. Кишковий ієрсиніоз є поширеною інфекційною патологією, про що свідчить значна частота виявлення серопозитивних до збудника осіб.
2. Труднощі діагностики ієрсиніозу обумовлені як відсутністю специфічних ознак захворювання у інфікованих пацієнтів, так і низькою імуногенністю самого збудника.
3. Ієрсиніоз у дітей може перебігати під маскою апендициту, кишкової інфекції, геморагічного васкуліту та ГРВІ.
4. Кожний випадок тривалої лихоманки у дитини старше трьох років повинен розглядатися як вірогідний випадок ієрсиніозу за наявності пролонгованого диспептичного синдрому, болю в животі, артралгії чи висипу із подальшим проведенням специфічного бактеріологічного та серологічного дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дубинська Г. М. Клінічна характеристика генералізованої форми кишкового ієрсиніозу / Г. М. Дубинська, О. В. Рябоконт // Патологія. — 2009. — № 1. — С. 105—106.
2. Рябоконт О. В. Клінічна характеристика кишкового ієрсиніозу, викликаного *Yersinia enterocolitica* O3 сероваром / О. В. Рябоконт, Г. М. Дубинська, Ю. Ю. Рябоконт // Запороз. мед. журн. — 2009. — Т. 11, № 1. — С. 67—68.
3. Поліщук Н. М. Про деякі важливі аспекти діагностики і профілактики ієрсиніозної інфекції на території Запорізької області / Н. М. Поліщук, Ю. М. Волжин, Н. Я. Коврига // Запороз. мед. журн. — 2008. — № 5. — С. 99—102.
4. Результати п'ятирічного моніторингу за циркулюючими штамми ієрсиній, вилученими з об'єктів зовнішнього середовища / Калініченко С. В., Рижкова Т. А., Дубова Л. М. [та ін.] // Актуальні проблеми профілактики особливо небезпечних інфекцій та біологічної безпеки: матеріали наради-семінару. — 2008. — С. 131—132.
5. Two novel ail-positive biotype 1A strains of *Yersinia enterocolitica* isolated in China with unequal adhesion and invasion properties / Liang J., Bi Z., Shi G. [et al.] // Infect Genet Evol. — 2014. — Jul 17. pii: S1567—1348(14)00238-X. doi: 10.1016/j.meegid.2014.07.009. [Epub ahead of print]
6. Иммунологические аспекты развития реактивных артритов при иерсиниозной инфекции / О. В. Попова, Г. К. Шепелева, И. В. Шестакова, Н. Д. Ющук // Инфекционные болезни. — 2006. — Т. 4, № 2. — С. 53—58.
7. Ієрсиніоз кишечника в практиці хірурга / С. Ільчук, І. Юзва, О. Більчук [та ін.] // Клін. хірургія. — 2004. — № 9. — С. 54.
8. Кравченко В. Г. Дерматологічні аспекти ієрсиніозу / В. Г. Кравченко, В. І. Каменев // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. — 2007. — № 1. — С. 52—53.
9. Carter JE, Nelson JJ. Four-month-old female infant with bloody diarrhea. *Yersinia enterocolitica* infection // *Pediatr Infect Dis J*. Jul 2007; 26(7):660, 664—5.
10. Tennant S. M. et al. Pathogenicity of *Yersinia enterocolitica* biotype 1A. — // *Immunology and Medical Microbiology*. — 2003. — Vol.38. — P.127—137.
11. Xu Y.M. Simple, specific, sensitive and rapid loop-mediated method for detecting *Yersinia enterocolitica*. / Xu Y.M., Liu X.L., Ma J., Li Y.S., Hu P., Zou D.Y., Guo X., Chen X.F., Tang F., Liu N.N., Wei L.B., Zhou Y., Liu Z.S., Ren H.L., Lu S.Y. // *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014 May;45(3):670—9.

Современные клинические особенности иерсиниоза у детей

О.В. Усачева, Е.А. Силина, О.В. Конакова, Т.Н. Пахольчук

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель: определить значимые для диагностики показатели, симптомы и синдромы иерсиниоза у детей на основании анализа течения заболевания в современных условиях.

Пациенты и методы. Проведен анализ результатов серологического обследования 125 позитивных к *Y. Enterocolitica* детей Запорожской области и проанализированы клинико-лабораторные данные 31 ребенка, больного иерсиниозом, вызванным *Y. Enterocolitica*.

Результаты. Среди серопозитивных к *Y. Enterocolitica* и больных иерсиниозом детей доминировали пациенты старше 6-ти лет (98 — 78,4 %; $p < 0,05$). Иерсинии не относятся к высокоиммуногенным возбудителям, и у большинства инфицированных (46,4 %) вырабатывается не высокое количество антител (титр 1:200). У большинства больных с первых дней отмечаются симптомы интоксикации, которые длительно сохраняются ($9,5 \pm 3,9$ дней). Кроме того доминирует диспептический синдром, который сопровождается длительными болями в животе. Наличие и выраженность экзантемы и артралгического синдрома варьировали в зависимости от формы болезни.

Выводы. Трудности диагностики иерсиниоза обусловлены как отсутствием специфических признаков заболевания у инфицированных пациентов, так и низкой иммуногенностью самого возбудителя. Каждый случай длительной лихорадки у ребенка старшего возраста должен рассматриваться как вероятный случай иерсиниоза с дальнейшим проведением специфического обследования.

Ключевые слова: иерсиниоз, диагностика, клиника, дети.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):48-52; doi10.15574/SP.2015.68.48

Modern clinical features of Yersiniosis in children

O.V. Usachova, E.A. Silina, O.V. Konakova, T.M. Paholchuk

Zaporozhye State Medical University, Ukraine

Objective: To determine the current main diagnostic indicators, symptoms and syndromes in children with Yersiniosis on the base of analysis of the course of disease in recent years.

Materials and methods. We analysed the results of serological survey from 125 children of Zaporozhye region who have been positive to *Y. Enterocolitica* and the clinical and laboratory data from 31 children with Yersiniosis that was caused by *Y. Enterocolitica*.

Results. Among seropositive to *Y. Enterocolitica* patients and patients with Yersiniosis, the children older 6-years were dominated (98 — 78.4%; $p < 0.05$). Yersinia not belongs to the highly immunogenic pathogens and the majority of positive patients (46.4%) do not have the great amount of antibodies (titre of 1: 100-1: 200). The majority of patients from the early days of the disease observed symptoms of intoxication, which were lasted long time (9.5 ± 3.9 days). Furthermore the dyspeptic syndrome with prolonged abdominal pain was dominated. The presence and severity of exanthema and arthralgic syndrome varied on the form of the disease.

Conclusions. Difficulties in diagnosis of Yersiniosis caused by a lack of specific symptoms of disease in infected patients and low immunogenicity of the pathogen. Every case of prolonged fever in a child should be considered as a probable case Yersiniosis followed by specific diagnostic.

Keywords: Yersiniosis, diagnosis, clinical picture, children

Сведения об авторах:

Усачева Е.В. — д.мед.н., зав. каф. детских инфекционных болезней ЗГМУ.

Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, т. 050-59-87-146, e-mail: kdib@mail.ru

Силина Е.А. — к.мед.н., ас. кафедры детских инфекционных болезней ЗГМУ.

Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, т. 093-539-47-43, e-mail: kdib@mail.ru

Конакова О.В. — к.мед.н., ас. кафедры детских инфекционных болезней ЗГМУ.

Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, т. 093-539-47-43, e-mail: kdib@mail.ru

Пахольчук Т.Н. — к.мед.н., доц. кафедры детских инфекционных болезней ЗГМУ.

Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, т. 093-539-47-43, e-mail: kdib@mail.ru

Статья поступила в редакцию 17.03.2015 г.

УДК 616.62-008.22-036.865-053.2(-32)

В.І. Руда

Рівень інвалідності при захворюваннях органів сечовидільної системи у дітей Хмельницької області

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна
Хмельницька обласна дитяча лікарня, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):53-56; doi10.15574/SP.2015.68.53

У статті наводяться статистичні дані щодо дітей з обмеженими можливостями, структура причин дитячої інвалідності взагалі та структура інвалідизуючих захворювань органів сечовидільної системи зокрема. Розглядаються чинники, які дадуть можливість знизити інвалідність внаслідок ураження органів сечовидільної системи.

Ключові слова: діти, інвалідність, аномалії органів сечовидільної системи, гломерулонефрит.

Упродовж останнього десятиріччя поширеність захворювань серед дитячого населення в нашій країні не зменшується, незважаючи на певні успіхи, досягнуті у зниженні рівня захворюваності новонароджених і дітей першого року життя, та заходи, які вжито з реорганізації підліткової служби. Економічні та соціальні негаразди, несприятливі екологічні чинники призвели до росту інвалідизуючих захворювань [9].

У динаміці стану здоров'я дитячого населення відмічаються несприятливі тенденції: підвищення частоти вродженої, спадкової та генетично детермінованої мультифакторіальної патології; прогресуючий ріст хронічних форм захворювань; збільшення частоти ускладнень вірусних та паразитарних захворювань і, як результат, підвищення загального числа дітей-інвалідів [10].

Інвалідність — соціальне явище, уникнути якого не може жодне суспільство. У всьому світі майже кожна десята людина зазнає тих чи інших обмежень. Ці дані засвідчують масштабність та глобальний характер проблеми інвалідності, яка є важливим індикатором стану здоров'я населення та певною мірою відображає рівень розвитку системи охорони здоров'я. Особливого значення надається цьому показнику в аналізі здоров'я дитячого населення [14].

У структурі причин дитячої інвалідності істотну роль відіграють дисморфогенетична патологія та хронічні соматичні захворювання — порушення функції ЦНС, нервово-м'язові та нервово-психічні порушення, розумова відсталість, порушення скелету, новоутворення, хвороби крові та кровотворних органів, ендокринної системи, природжені вади розвитку, питома вага яких серед усіх класів хвороб становить понад 50%.

Дані наукової літератури свідчать про постійний ріст патології органів сечовидільної системи. Спостерігається збільшення показника дитячої інвалідності, однією з причин якої є хвороби нирок [1,2,13].

У Хмельницькій області в 2014 році зареєстровано 5 652 дітей з обмеженими можливостями, з них 56,5% становлять хлопчики (3194) та 43,5% — дівчатка (2458). При рандомізації за віком отримано наступні дані: діти від 0 до 3 років склали 5%, від 3 року до 7 років — 17%, від 7 до 14 років — 49%, від 15 до 17 років — 29%.

На обліку в Хмельницькій області знаходиться 211 дітей з обмеженими можливостями з нефроурологічною патологією, серед яких переважають хлопчики (57%). У 80 дітей — хронічна ниркова недостатність (ХНН), з них три дитини на програмному гемодіалізі (ПГД) та одна дитина на перитонеальному діалізі (ПД). П'ятьом дітям проведена трансплантація донорської родинної нирки.

Рання діагностика ХНН при адекватному комплексі медичних заходів дозволяє продовжити додіалізний період.

У структурі інвалідизуючих захворювань нефроурологічного профілю 50% (105 дітей) припадає на аномалії органів сечовидільної системи (далі — АОСС).

Гломерулярні ураження зареєстровано у 17,5% (37) хворих, з яких 54% припадає на нефротичний синдром, 22% на гломерулонефрит з гематуричним синдромом та 16% — з гломерулонефритом на тлі геморагічного васкуліту.

Тубулопатії (фосфат діабет, нецукровий діабет, с-м Батлера, с-м Фанконі) становлять 4,6% від усіх захворювань, спадковий нефрит — 2,8%.

У 19% хворих інвалідність пов'язана із тубулоінтерстиціальним нефритом, серед яких 16 дітей, що становить 48%, перенесли гостру ниркову недостатність внаслідок гемолітико-уремічного синдрому та кризу на тлі гемолітичної анемії.

Інвалідність у зв'язку з нефробластомою була встановлена 10 (5%) дітям.

Серед дітей-інвалідів з АОСС, ускладнених ХНН, 85,7% припадає на поєднані аномалії структури нирок та сечовивідних шляхів, 8,6% — на полікістоз нирок за аутосомно-домінантним типом.

Вади розвитку нижніх сечових шляхів — екстрофія сечового міхура — займають 5,7% (табл. 1).

Аналіз інвалідності внаслідок захворювань органів сечовидільної системи вказує на недостатню ефективність пренатальної та ранньої неонатальної діагностики природжених вад розвитку плоду та новонародженої дитини. Не дивлячись на те, що в області щорічно за медичними показаннями відбувається переривання майже 90 вагітностей через розвиток грубих вад органів та систем у плоду, продовжується народження дітей з природженими вадами, у тому числі й органів сечовидільної системи. Подальше удосконалення пренатальної та ранньої неонатальної діагностики АОСС впливатиме на зниження інвалідності і призведе до зменшення кількості дітей-інвалідів раннього віку, тому що натеper ця категорія дітей становить 43% (табл. 2).

Своєчасність виявлення патології має вирішальне значення для прогнозу хвороби і, відповідно, попередження раннього розвитку вторинно зморщеної нирки, нефросклерозу в даній віковій групі. Слід враховувати, що при проведенні пренатальної ультразвукової діагностики не всі вади розвитку органів сечовидільної системи плоду виявляються, тому актуальним є проведення скринінгового ультразвукового дослідження черевної порожнини в неонатальному періоді або в перші місяці життя. Відомо, що при оперативних втручаннях з приводу АОСС на першому році життя у

Таблиця 1

Аналіз інвалідності за нозологією, статтю та місцем проживання

| № з/п | Нозологія | Стать | | | | Місце проживання | | | | Усього | |
|-------|--|------------|-------------|-----------|-------------|------------------|-------------|-----------|-------------|------------|-------------|
| | | хлопчики | | дівчатка | | село | | місто | | | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 1. | Аномалії органів сечовидільної системи | 61 | 58,1 | 44 | 41,9 | 60 | 57,2 | 45 | 42,8 | 105 | 49,8 |
| 1.1 | Дисплазія нирок (кістозна дисплазія, гіподисплазія, підковоподібна нирка з гіподисплазованими сегментами), ХНН | 19 | 18,1 | 12 | 11,4 | 18 | 17,4 | 13 | 12,3 | 31 | 29,5 |
| 1.2 | Полікістоз нирок по АД типу, ХНН | 2 | 1,9 | 7 | 6,7 | 8 | 7,6 | 1 | 1 | 9 | 8,6 |
| 1.3 | АОСС (оперований гідронефроз, вторинне зморщення нирки), ХНН | 18 | 17,4 | 11 | 10,5 | 14 | 13,3 | 15 | 14,3 | 29 | 27,6 |
| 1.4 | АОСС (двобічний уретерогідронефроз, рефлюксуючий мегауретер, вторинно зморщена нирка), ХНН | 17 | 16,2 | 6 | 5,7 | 14 | 13,3 | 9 | 8,6 | 23 | 21,9 |
| 1.5 | Рефлюкс-нефропатія, ХНН | 1 | 1 | 6 | 5,7 | 2 | 1,9 | 5 | 4,8 | 7 | 6,6 |
| 1.6 | Екстрозія сечового міхура, обструктивний пієлонефрит | 4 | 3,8 | 2 | 1,9 | 4 | 3,8 | 2 | 1,9 | 6 | 5,7 |
| 2. | Спінальний сечовий міхур, вторинне зморщення нирки, ХНН | 3 | 1,3 | 4 | 1,8 | 5 | 2,3 | 2 | 0,9 | 7 | 3,3 |
| 3. | Нефробластома | 6 | 2,7 | 4 | 1,8 | 7 | 3,2 | 3 | 1,4 | 10 | 4,7 |
| 4. | Гломерулярні ураження | 22 | 10,1 | 15 | 6,9 | 17 | 7,8 | 20 | 9,1 | 37 | 17,5 |
| 4.1 | Гострий гломерулонефрит, нефротичний синдром | 5 | 13,5 | 3 | 8,1 | 4 | 10,8 | 4 | 10,8 | 8 | 21,6 |
| 4.2 | Хронічний гломерулонефрит, нефротична форма | 9 | 24,3 | 3 | 8,1 | 5 | 13,5 | 7 | 18,9 | 12 | 32,4 |
| 4.3 | Хронічний гломерулонефрит, змішана форма | 0 | 0 | 1 | 2,7 | 1 | 2,7 | 0 | 0 | 1 | 2,7 |
| 4.4 | Гострий гломерулонефрит, нефритичний синдром | 0 | 0 | 1 | 2,7 | 0 | 0 | 1 | 2,7 | 1 | 2,7 |
| 4.5 | Хронічний гломерулонефрит, гематурична форма | 5 | 13,5 | 3 | 8,1 | 4 | 10,8 | 4 | 10,8 | 8 | 21,6 |
| 6.6 | Хронічний гломерулонефрит з ізольованим сечовим синдромом | 1 | 2,7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2,7 | 1 | 2,7 |
| 4.7 | Геморагічний васкуліт, капіляротоксичний нефрит | 2 | 5,4 | 4 | 10,8 | 3 | 8,1 | 3 | 8,1 | 6 | 16,2 |
| 5. | Спадковий нефрит | 2 | 0,9 | 5 | 2,3 | 2 | 0,9 | 5 | 2,3 | 7 | 3,3 |
| 6. | Тубулярні ураження | 25 | 59,5 | 17 | 40,5 | 25 | 59,5 | 17 | 40,5 | 42 | 19,9 |
| 6.1 | Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит | 1 | 2,4 | 2 | 4,8 | 1 | 2,4 | 2 | 4,8 | 3 | 7,1 |
| 6.2 | Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит після ГНН, ГУС, гемолітичного кризу | 11 | 26,2 | 5 | 11,9 | 11 | 26,2 | 5 | 11,9 | 16 | 38,2 |
| 6.3 | Хронічний ТІН єдиної нирки | 11 | 26,2 | 9 | 21,4 | 11 | 26,2 | 9 | 21,4 | 20 | 47,6 |
| 6.4 | Хронічний ТІН, дисплазія нирок, ХНН | 2 | 4,8 | 1 | 2,4 | 2 | 4,8 | 1 | 2,4 | 3 | 7,1 |
| 7. | Тубулопатії (фосфат діабет, нецукровий діабет, синдром Батлера, синдром Фанконі) | 6 | 2,8 | 4 | 1,8 | 5 | 2,3 | 5 | 2,3 | 10 | 4,7 |
| | Усього | 125 | 57 | 93 | 43 | 123 | 56 | 95 | 44 | 211 | 100 |

30% хворих спостерігаються позитивні результати – відновлення пасажу сечі, що запобігає ускладненням.

З 2005 року, після затвердження II з'їздом нефрологів України, в нашій країні для всіх вікових груп використовується діагноз «Хронічна хвороба нирок» (ХХН). Згідно із сучасними рекомендаціями, як ХХН трактується тривалий перебіг хвороб нирок за наявності полікістозної нирки або інших генетичних хвороб нирок у сімейному анамнезі, ниркової дисплазії або гіпоплазії, урологічних розладів, особливо обструктивних уропатій, міхурово-сечовідного рефлюксу, пов'язаного з повторними інфекціями сечовідних шляхів та рубцюванням нирок, гострого нефриту або нефротичного синдрому в анамнезі, гострої ниркової недостатності в результаті перинатальної гіпоксемії або інших гострих пошкоджень нирок, малої ваги тіла при народженні, гемолітико-уремічного синдрому, хвороби Шенлейна–Геноха, цукрового діабету, системного червоного вовчака, гіпертензії, зокрема внаслідок тромбозу нир-

кової артерії чи ниркової вени в перинатальному періоді, що призводить до зниження функцій нирок. Слід додати, що дозрівання нормальної кількості нефронів спостерігається на 38 тижні гестації за наявності нормальної маси плода. Тому всі недоношені або новонароджені з малою вагою тіла мають меншу за нормальну кількість нефронів. Це є ризиком розвитку ХХН, ранньої гіпертензії та більш важкого перебігу набутих захворювань нирок [6].

Таблиця 2

Вік дітей на момент переведення на інвалідність з АОСС

| Вік | Кількість дітей | |
|--------------------|-----------------|------------|
| | абс. | % |
| до 1 року | 32 | 14 |
| від 1 до 3 років | 63 | 29 |
| від 3 до 7 років | 63 | 29 |
| від 7 до 14 років | 54 | 25 |
| від 15 до 17 років | 8 | 3 |
| Усього | 220 | 100 |

Несприятливі наслідки хвороби можна попередити або відстрочити шляхом ранньої діагностики та своєчасно розпочатого лікування.

На виконання Закону України «Про державну соціальну допомогу інвалідам з дитинства та дітям-інвалідам», постанови Кабінету Міністрів України від 26.07.2001 №889 «Про порядок затвердження переліку медичних показань, що дають право на одержання державної соціальної допомоги на дітей-інвалідів віком до 16 років» та спільного наказу Міністерства охорони здоров'я, Міністерства праці та соціальної політики та Міністерства фінансів України від 08.11.2001 №454/471/516 «Про затвердження Переліку медичних показань, що дають право на одержання державної соціальної допомоги на дітей-інвалідів віком до 16 років» та наказу МОЗ України від 04.12.2001 №482 «Про затвердження порядку видачі медичного висновку про дитину-інваліда віком до 16 років» перевід дітей з гломерулярною патологією на інвалідність відбувається при рецидивному перебігу гломерулонефриту та резистентності до терапії, при прогресуванні процесу, високій його активності та порушенні функції нирок [11–12].

В Україні прийнято ряд державних та відомчих законодавчих документів, спрямованих на профілактику захворюваності та інвалідності у дітей та їх соціальний захист. Кінцевий результат реалізації цих документів — попередження і зниження інвалідності серед дітей та підлітків.

Безперечно, необхідно удосконалювати надання лікувально-реабілітаційної допомоги дітям з нефроурологічною патологією.

Для покращення якості життя дитини з обмеженими можливостями важливе значення має психологічна підтримка всієї сім'ї, організація оздоровлення в санаторних умовах, вирішення питання освіти дитини. Для вирішення цих проблем необхідний мультидисциплінарний підхід, зокрема залучення не лише медичних працівників, але й психологів та педагогів.

Висновки

1. У структурі інвалідизуючих захворювань органів сечовидільної системи вроджені та спадкові нефропатії переважають над набутими.

2. Проведення скринінгового, найбільш інформативного та неінвазивного ультразвукового методу дослідження черевної порожнини, в неонатальному періоді та в ранньому малюковому віці дасть змогу раннього виявлення АОСС і, таким чином, матиме вирішальне значення для прогнозу хвороби та, відповідно, попередження ускладнень.

3. Адекватна терапія та профілактика ускладнень дасть можливість попередити прогресування порушення функції нирок, що сприятиме зниженню хронізації захворювання нирок та інвалідизації і тим самим дозволить покращити показники здоров'я дітей.

4. Для покращення виявлення ХХН у дітей необхідно враховувати провідні чинники, що підвищують ризик їх розвитку, та критерії визначення ХХН відповідно до настанов Національної нефрологічної спілки.

5. Для покращення якості життя дітей з обмеженими можливостями необхідно використовувати мультидисциплінарний підхід, зокрема залучення до роботи не лише медичних працівників, але й психологів та педагогів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Актуальные вопросы детской инвалидности в условиях реформирования системы охраны здоровья / Беловол А. Н., Шипко А. Ф., Сенаторова А. С., Муратов Г. Р. // Здоровье ребенка. — 2014. — № 5 (56). — С. 145–148.
2. Детская инвалидность и инвалидность с детства как медико-социальная проблема / Ващенко Л. В., Равлинко А. А., Рубашная О. Ф. [и др.] // Здоровье ребенка. — 2008. — № 2(11). — С. 14–18.
3. Европейская стратегия «Здоровье и развитие детей и подростков». — ВОЗ, 2005. — С. 23.
4. Инвалидность детей с хроническими соматическими заболеваниями в Украине / Корнев Н. М., Толмачева С. Р., Богмат Л. Ф., Коломиец А. М. // Здоровье ребенка. — 2009. — № 3 (18).
5. Инвалидность детей с хронической соматической патологией / Корнев Н. М., Богмат Л. Ф., Михайлова Э. А., Толмачева С. Р. — Харьков: Основа, 2002. — 210 с.
6. Иванов Д. Д. Хронична хвороба нирок (ХХН) / Д. Д. Иванов // Междунар. эндокринологич. журн. — 2005. — № 2(2).
7. Круглова И. В. Многоуровневая программа профилактики инвалидности у детей с хронической патологией / И. В. Круглова // Рос. педиатрич. журн. — 2005. — № 3. — С. 61–63.
8. Моїсеєнко Р. О. Актуальні питання охорони здоров'я материнства і дитинства в Україні / Р. О. Моїсеєнко // Совр. педиатрия. — 2008. — № 5 (22). — С. 8–14.
9. Моїсеєнко Р. О. Частота та структура захворюваності дітей в Україні та шляхи її подолання / Р. О. Моїсеєнко // Совр. педиатрия. — 2009. — № 2 (24). — С. 10–14.
10. Орда О. М. Охорона здоров'я в Україні на етапі реформування галузі // Актуальні проблеми в педіатрії на сучасному етапі / О. М. Орда, Р. О. Моїсеєнко. — К., 2004. — С. 20–21.
11. Про затвердження Переліку медичних показань, що дають право на одержання державної соціальної допомоги на дітей-інвалідів віком до 16 років : наказ Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства праці та соціальної політики України та Міністерства фінансів України від 8 листопада 2001 року № 454/471/516 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
12. Про затвердження порядку видачі медичного висновку про дитину інваліда віком до 16 років : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 4 грудня 2001 року № 482 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
13. Состояние проблемы детской инвалидности (анализ 1997–2011 гг.) / Ващенко Л. В., Хитрик А. Л., Рубашная О. Ф. [и др.] // Здоровье ребенка. — 2012. — № 6 (41). — С. 20–23.
14. Толмачева С. Р. Медико-социальные проблемы детей-инвалидов с хронической патологией / С. Р. Толмачева // Medical practice. — 2007. — № 1 (55). — С. 12–15.

Уровень инвалидности при заболеваниях органов мочевыделительной системы у детей Хмельницкой области
В.И. Рудая

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина
Хмельницкая областная детская больница, Украина

В статье приводятся статистические данные о детях с ограниченными возможностями, структура причин детской инвалидности вообще и структура инвалидизирующих заболеваний органов мочевыделительной системы в частности. Рассматриваются наиболее значимые факторы, которые позволяют снизить инвалидность вследствие поражения органов мочевыделительной системы.

Ключевые слова: дети, инвалидность, аномалии органов мочевыделительной системы, гломерулонефрит.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):53-56; doi10.15574/SP.2015.68.53

The level of disability in diseases of the urinary system in children Khmelnytsky region

V.I. Ruda

M.I. Pyrogov Vinnytsya National Medical University, Ukraine
Khmelnytsky Regional Children's Hospital, Ukraine

Statistical data concerning the children with disabilities, the structure of causes of childhood disability in general and the structure of disabling diseases of the urinary system in particular are presented in the article. Factors that will give an opportunity to reduce disability due to lesions of the urinary system are considered.

Key words: children, disability, abnormalities of the urinary system organs, glomerulonephritis.

Сведения об авторах:

Рудая Вера Ивановна — к.м.н., гл. врач Хмельницкой областной детской больницы.

Адрес: г. Хмельницкий, ул. Каменецкая, 94; тел. (038 22) 2-10-55; e-mail: xodl94@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 12.03.2015 г.

НОВОСТИ

**Детям, вскормленным грудным молоком,
не понадобятся зубные брекеты**

Грудное молоко является не только ценным питательным продуктом, но и мощным средством формирования здоровой иммунной системы ребенка. Но кроме, так сказать полезных «биохимических» свойств, грудное вскармливание обладает и особыми физическими свойствами.

Ученые из США обнаружили, что захват соска малышом и характерные сосательные движения, которые он совершает в процессе кормления, способствуют формированию у него правильного прикуса и, что немаловажно, у детей, вскормленных грудью, гораздо реже встречается такой ортодонтический дефект как неровность зубного ряда.

Неправильное расположение зубов в ряду является косметическим недостатком, требующим ношения брекетов, оно также может ухудшать пережевывание пищи ребенком.

Сотрудники клиники при университете Стейтен Айленд в Нью-Йорке (Staten Island University Hospital in New York City) наблюдали более 1 300 детей с момента рождения и до достижения ими возраста 5 лет.

Ученые фиксировали, на протяжении какого периода времени дети питались материнским молоком, а также частоту использования ими сосок-пустышек.

Когда юным участникам исследования исполнилось по 5 лет, ученые провели обследование их зубов.

Исследователи обнаружили, что у детей, которые питались грудным молоком на протяжении 3–6 месяцев, риск развития так называемого глубоко прикуса уменьшался на 33% по сравнению с малышами, которых кормили грудью менее 3-х месяцев.

Если же дети питались грудным молоком в течение более 6 месяцев, риск развития глубоко прикуса снижался на 44%.

Глубокий прикус, при котором нижние резцы перекрываются верхними более чем на треть, является одним из наиболее трудноизлечимых дефектов.

Аналогичным образом грудное вскармливание снижало риск развития неровности зубного ряда. Так, например, у детей, которые питались материнским молоком на протяжении 6 месяцев и более риск развития этого дефекта был ниже на 72% по сравнению с младенцами, которые находились на грудном вскармливании менее 3-х месяцев.

С другой стороны, слишком частое применение сосок-пустышек способствовало развитию неровности зубного ряда даже при продолжительном грудном вскармливании.

Источник: med-expert.com.ua



24^{-та} Міжнародна медична виставка

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



Співорганізатор:
Міністерство охорони здоров'я України

29 вересня-1 жовтня`2015

МВЦ • Київ • Броварський пр-т, 15



Майбутнє медицини. Вже сьогодні.



тел: +38 (044) 496-86-45
e-mail: ph@pe.com.ua

WWW.PUBLICHEALTH.COM.UA

Генеральний
інформаційний партнер:



Інформаційна підтримка:



УДК 616-056.3-053.2-08-039.71:612.336.3

**Marko Kalliomäki, Seppo Salminen, Heikki Arvilommi,
Pentti Kero, Pertti Koskinen, Erika Isolauri**

Пробіотики та профілактика алергічних захворювань: спостереження за пацієнтами 4-річного віку в ході рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):58-60

Поліпшення гігієнічних умов та обмеження контакту з мікроорганізмами в ранньому віці асоціюється з підвищеним ризиком розвитку алергійних захворювань (АЗ). *Гігієнічна теорія була доповнена твердженням, що загальний склад мікрофлори, що колонізує кишечник дитини в ранньому віці, є вирішальним для дозрівання імунної системи* [1]. Пробіотики забезпечують мікробний стимулювальний вплив завдяки вмісту культур корисних живих бактерій, притаманних для здорового кишечника дітей [1]. *Результати рандомізованого подвійно-сліпого плацебо-контрольованого дослідження [2] продемонстрували, що у разі призначення пробіотиків (Lactobacillus rhamnosus штама GG; ATCC 53103) у перинатальний період частота розвитку atopічного дерматиту (АД) зменшується удвічі в дітей групи підвищеного ризику впродовж перших 2 років життя.*

Аби з'ясувати, чи зберігається профілактичний ефект пробіотиків у більш старшому віці, ми провели *повторне дослідження когорти дітей віком 4 років*. 159 вагітним жінкам шляхом випадкового розподілу призначали по 2 капсули плацебо (мікрокристалічна целюлоза) або 1×10^{10} КУО лактобацил GG (Valio, Гельсінкі, Фінляндія) на добу за 4 тиж до очікуваного терміну пологів. Призначення капсул тривало ще упродовж 6 міс після пологів; таким чином у період грудного вигодовування і мати, і дитина отримували препарат.

Усіх 132 (83%) з 159 дітей, які дійшли до кінця дослідження в 2-річному віці, було запрошено для участі в дослідженні в 4-річному віці. У листі містився опитувальник щодо можливих симптомів алергії та переліку застосовуваних препаратів упродовж попередніх 2 років. Діагноз АД встановлювався дослідником, який не знав, який препарат отримував пацієнт, і ґрунтувався на даних опитувальника та клінічному обстеженні, яке охоплювало огляд очей, вух, носа та шкіри, аускультацию серця та легень, пальпацію живота, оцінку розвитку. Так, діагноз АД встановлювався, якщо в дитини виявляли екзематозні ураження шкіри, що супроводжувалися свербіжем, мали типову локалізацію, рецидивний або хронічний перебіг упродовж останніх 12 міс; діагноз алергічного риніту (АР) встановлювався за наявності виділень з носа, закладеності носа, чихання, а також свербіжу, що виникали при контакті з алергеном; діагноз бронхіальної астми (БА) встановлювався за наявності хронічного або періодичного кашлю, задишки, відчуття нестачі повітря, які потребують регулярного застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС).

100 з 107 дітей, які брали участь у дослідженні у віці 4 років, проводили шкірні прик-тести з алергенами молока, яєць, пшеничного борошна (у розведенні 1:10 в 0,9% розчину хлориду натрію), гліадином (у розведенні 1:1 000 в 0,9% розчину хлориду натрію), тріски, соєвих бобів,

лісового горіха, арахісу, берези, полину, вільхи, 6 місцевих трав, алергенами кішки, собаки, а також з алергеном *Dermatophagoides pteronissimus* – Der p1 (ALK, Абелло, Данія); латексу (Stallergenes, Марсель, Франція) [2]. Результат тесту вважався позитивним, якщо діаметр папули становив ≥ 3 мм у відповідь на вплив будь-якого з алергенів за наявності належного позитивного (10 г/л гістаміну гідрохлориду) та негативного (розчинник) контролю. Під час попереднього спостереження проводилась подвійно сліпа плацебо-контрольована провокаційна проба з білком коров'ячого молока, якщо симптоми, клінічні ознаки або результати шкірних прик-тестів свідчили про наявність алергії до нього. У дітей віком 4 років у разі підозри збереження алергії до білка коров'ячого молока така проба виконувалась повторно.

Проводилась оцінка концентрації оксиду азоту у видихуваному повітрі як маркера бронхіального запалення. Видихуване повітря разом з мертвим простором збирали у ємкості [3]. Визначення концентрації оксиду азоту проводили не пізніше ніж через 4 год за допомогою хемілюмінесцентного аналізатора Sievers 280 (США). Середній вміст оксиду азоту у видихуваному повітрі здорових дітей відповідного віку становив 10,1 ppb (частин на млрд; інтервал 7,3–18,2). В обстеженні взяли участь 80 з 107 дітей, що брали участь у дослідженні в 4-річному віці. Оскільки концентрація оксиду азоту у видихуваному повітрі збільшується при гострих респіраторних захворюваннях (ГРЗ) та зменшується при інгаляції ГКС, 4 дітям з БА та 19 дітям з ознаками ГРЗ дане дослідження не проводилось. Таким чином ми досліджували концентрацію оксиду азоту у видихуваному повітрі у 32 дітей, що в попередньому дослідженні отримували плацебо, та 25 дітям, що отримували пробіотик.

Оцінку різниці здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента або χ^2 -критерію Пірсона. Обстеженні в 4-річному віці пройшли 54 з 68 дітей групи, що отримувала плацебо та 53 з 64 групи, що отримувала лактобацили. АД було діагностовано у 14 з 53 дітей групи, що отримувала лактобацили, у порівнянні з 25 з 54 групи плацебо (відносний ризик (ВР) 0,57; 95% довірчий інтервал (ДІ) – 0,33–0,97). У 5 з 54 дітей групи плацебо та 10 з 53 дітей групи, що отримувала пробіотик, розвинувся сезонний АР (САР; $p=0,15$), в 1 дитини з групи плацебо та 3 – групи пробіотика – БА ($p=0,30$).

Середній вміст оксиду азоту у видихуваному повітрі був вищим у групі плацебо (14,5 ppb; 95% ДІ – 12,0–17,1) у порівнянні з групою пробіотика (10,8 ppb; 8,6–13,0; $p=0,03$). Така сама тенденція спостерігалась при виключенні з обстеження 20 дітей, що перенесли ГРЗ упродовж попередніх 3 тиж, але не мали клінічних проявів захворювання на момент обстеження: 13,8 ppb (10,3–17,3) та 10,3 ppb (8,0–12,6) відповідно ($p=0,09$). Зі 100 дітей, яким про-



Клінічно
доведено^{1,2}

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

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

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

ПРЕМА[®] саше



Якщо алергія супроводжується
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 Промоушнз АГ» (Швейцарія) в Україні, 08132, м. Вишневе, вул. Чорновола, 43, тел. (044) 585-00-41. На правах реклами. Не є лікарським засобом. Према саше висновок 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, проBioSWISS, SCHONEN – товарні знаки Дельта Медікал Промоушнз АГ (Швейцарія)/Delta Medical Promotions AG (Switzerland). LGG – торговельна марка, що використовується за ліцензією від Valio Ltd., Фінляндія. DM.PREE.15.03.03. Є протипоказання. Дивіться листок-вкладиш та текст етикетки.

водилось шкірне прик-тестування, у 9 з 50 групи плацебо та 10 з 50 групи пробіотика результати були позитивними ($p=0,80$); у 5 дітей з кожної з груп результати були позитивними на декілька алергенів (див. таблицю).

Алергія до білка коров'ячого молока було діагностовано за допомогою попередньої подвійної сліпої плацебо-контрольованої провокаційної проби в 6 з 54 дітей групи плацебо та 11 з 53 групи пробіотика ($p=0,17$); у 2 дітей кожної з груп ($p=0,98$) симптоми збереглися до 4-річного віку.

Отримані результати демонструють, що профілактичний ефект пробіотиків (лактобацили GG) щодо розвитку АД в дітей зберігається до 4-річного віку. Проте в даному віці ще не можна провести оцінку впливу застосування пробіотиків на розвиток респіраторної алергії, оскільки вона найчастіше дебютує у більш старшому віці [4]. Не дивлячись на те що кількість дітей з АР та БА не відрізнялась у досліджуваних групах, Концентрація оксиду азоту у видихуваному повітрі була суттєво вищою в групі плацебо порівняно з групою пробіотика, що можливо пов'язано з гіподіагностикою субклінічних випадків респіраторної алергії в групі плацебо [3].

Імунологічним підґрунтям гігієнічної гіпотези є антагоністична взаємодія між T-хелперами (Th) при Th 1- та Th 2- типах імунної відповіді [1]. Сукупний склад біфідум-бактеріальної мікрофлори може мати вирішальне значення в несприйнятливості людини до АЗ; у дітей, в яких спостерігається більш пізні формування специфічних IgE-антитіл, виявляється більша кількість клостридій і менша — біфидобактерій у фекаліях [1]. **Специфічні штами лактобацил, у тому числі лактобацила GG, стимулюють утворення протизапального IL-10 і трансформуючого фактора росту- β (TGF- β), що ймовірно й пояснює зниження ризику**

Результати прик-тесту у досліджуваних дітей

| Антиген | Група плацебо, n | Група пробіотика, n |
|--|------------------|---------------------|
| Харчові алергени: | | |
| Арахіс | 1 | 1 |
| Тріска | 1 | 0 |
| Антигени навколишнього середовища | | |
| Кішки | 6 | 2 |
| Вільхи | 3 | 5 |
| Берези | 3 | 4 |
| Собаки | 1 | 2 |
| Місцеві трави | 1 | 0 |

розвитку АД, оскільки концентрація антиген-специфічних IgE у дітей 4-річного віку не знижувалась. Насправді здатність кишкової мікробіоти стимулювати утворення цитокінів ймовірно є штамоспецифічною [1]. Виявлений нами IgE-незалежний захисний ефект бактеріальних компонентів щодо АЗ ймовірно обумовлений активацією вродженої імунної системи через еволюційно більш старі паттерн-розпізнавальні рецептори [5].

Таким чином в основі гетерогенних проявів алергії лежать певні причини та патогенетичні механізми. **Імунологічні ефекти різних штамів пробіотиків варіюють навіть у межах одного виду [1].** Оскільки застосування пробіотиків є перспективним та безпечним, подальші дослідження мають фокусуватись на виявленні нових потенційно ефективних штамів пробіотиків для комбінованого застосування в боротьбі з АЗ.

Реферативний огляд статті «Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial» підготувала Євгенія Канівець

УДК 616-007.119-053.2

А. Черник-Булент, И.В. Бахмани, Ф.М. Мамедова**Случай остеодиспластической геродермии
(мутация гена *GORAB*) у ребенка**

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):61-62; doi10.15574/SP.2015.68.61

В статье представлено описание пациента с диспластическим фенотипом, у которого была установлена одна из редких разновидностей синдрома Cutis laxa — геродермия остеодиспластическая, связанная с мутацией гена GORAB. Приводятся подробные анамнестические данные, позволившие заподозрить данный синдром, а также результаты клинично-инструментального и медико-генетического обследования, подтвердившие диагноз. Указаны риски для будущих детей, рожденных в данной семье. В статье акцентируется внимание на важности в социальном аспекте предотвращения повторного рождения в подобных семьях больного ребенка, что достигается своевременным медико-генетическим консультированием.

Ключевые слова: геродермия остеодиспластическая, синдрома Cutis laxa, ген GORAB, дети.

Геродермия остеодиспластическая (ГО) — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Впервые эта патология была описана в 1949 г. Баматтером на примере пяти sibсов [2]. У пациентов с ГО с самого рождения вялая, провисающая, морщинистая кожа на тыльной поверхности рук и ног, а также, как правило, на животе, которая обычно собирается в складки в положении сидя. Гистологически выявляется уменьшение количества и фрагментация эластических волокон в пораженной коже по сравнению с «нормально выглядящей» кожей на других участках тела [3]. Тем не менее, в литературе нет данных о значительных дефектах в секреции фибробластами проколлагена I и III при данной патологии.

У больных с ГО отмечается генерализованный остеопороз (отсюда и название «osteodisplastic»), особенно в телах позвонков, который часто приводит к компрессионным переломам. В некоторых случаях описаны сколиозы и кифозы. Кроме того, установлена низкая минеральная плотность трубчатых костей, приводящая к их хрупкости и повышению риска переломов [1].

Помимо костных изменений, у пациентов с ГО наблюдаются краниофасциальные аномалии, включающие опущенные веки, провисающие щеки, большие деформированные уши, нижнечелюстной прогнатизм и гипоплазию верхней челюсти. Эти изменения в совокупности с вялой морщинистой кожей придают пациенту старческий вид.

Установлено, что причиной ГО является ген *GORAB* (также известный как *SCYL1BP1*), находящийся в хромосоме 1q24. В ряде исследований указывалось на отсутствие протеинового компонента *SCYL1BP1* у больных с ГО. Позже появились работы, в которых была описана мутация в гене *GORAB*, при которой нарушения в альфа-спиральной структуре, соединяющей два кольцевых домена протеина, приводят в их разрыву. Высокая экспрессия *GORAB* в коже и костях объясняет то, что основная симптоматика при ГО проявляется именно со стороны этих органов [4].

Несмотря на наличие ряда исследований, для широкого круга клиницистов эта патология остается малоизвестной, что затрудняет своевременную диагностику и приводит к раннему развитию осложнений. Поэтому более подробное знакомство с симптоматикой и диагностическими возможностями при ГО оказало бы несомненную

практическую помощь в выявлении таких больных. Представляем случай из нашей практики.

Пациент Гусейн Х., 5 лет 2 месяца, поступил в учебно-терапевтическую клинику Азербайджанского медицинского университета с жалобами на боль в плече, появившуюся после падения, отсутствие аппетита, запоры. Из анамнеза: ребенок от первой беременности, первых родов, родители не являются родственниками. Беременность протекала без особенностей, роды срочные, на 37-й неделе, вес при рождении 3000 г, рост 50 сантиметров. Обращали внимание увеличенная окружность головы (38 см), выраженная отечность лица, морщинистая кожа тела и конечностей и двусторонний вывих в тазобедренных суставах. При обследовании на момент рождения отмечался цианоз, в связи с чем в течение последующих двух недель ребенок находился на постоянной оксигенации. Был выписан домой после спада отека с весом 2500 граммов.

Со слов родителей, после выписки у ребенка наблюдались периодические приступы удушья с цианозом, плохая прибавка массы тела, запоры, отставание в психофизическом развитии. Самостоятельно сидеть начал с двух лет, ходить — с трех лет, разговаривать — с двух лет. По поводу вывиха в тазобедренных суставах до 18 месяцев проводилась иммобилизация с помощью шины. В 2009 году была проведена магнитно-резонансная томография, выявившая дисплазию левой почки.

На момент поступления состояние средней тяжести, ребенок в сознании, в контакт вступает неохотно, плаксив, аппетит резко снижен. Разговорные навыки отстают от положенных по возрасту: общается с помощью простых предложений, состоящих их 2–3 слов, словарный запас составляет около 50 слов. Масса тела 12 кг, рост 90 см, окружность головы 48,5 см. При осмотре выявляются признаки диспластического фенотипа: гипертелоризм глаз, аномальные ушные раковины, деформации зубов и нарушение их расположения, диастемы, голубые склеры, широкий и уплощенный кончик носа, большой рот, тонкие губы.

Кожа «избыточна», свисает складками, подкожно-жировой слой резко истончен на всем теле, практически отсутствует на конечностях. Отмечаются признаки прогерии: лицо ребенка имеет «старческий» вид. Со стороны костно-суставной системы: выявлена клинодактилия 5-го пальца и расширенный, уплощенный 1-й палец на руках.

Кроме этого, имеется деформация грудной клетки в виде «куриной груди», кифоз грудного отдела позвоночника, О-образная деформация нижних конечностей. По поводу резкой боли в правой руке была проведена консультация травматолога: установлено наличие перелома плечевой кости, возникшее, по всей вероятности, в результате падения, что было подтверждено рентгенологически. Мышечная система развита крайне слабо, отмечается резкое снижение мышечной силы, частичная атрофия мышц конечностей.

Со стороны легких: дыхание через нос, частота дыхания 24 в минуту. В легких перкуторно — легочный звук, при аускультации выслушивается жесткое дыхание. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения, ЧСС 104 удара/минуту. Тоны сердца ясные, шумы не выслушиваются. Зев, слизистая полости рта чистые. Язык обложен белым налетом. Живот несколько вздут, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочепускание свободное, безболезненное. Стул оформленный. Менингеальные симптомы отрицательные.

По результатам обследования возникло подозрение на наличие «синдрома вялой кожи» — Cutis laxa. Для уточнения диагноза была рекомендована генетическая консультация. Родители обратились в Центр генетических проблем человека в Мюнхене (Германия), где 23.04.2013 г.

было проведено медико-генетическое консультирование. В результате молекулярно-генетического анализа было установлено наличие у ребенка гомозиготной формы мутации гена *GORAB*, а у родителей пациента — гетерозиготной формы указанной патологии. Очевидно, что родители ребенка являлись здоровыми носителями аномального гена, риск повторного рождения в браке этой пары ребенка с остеодиспластической геродермией составил 25%. В этой связи родителям было рекомендовано в случаях последующих беременностей обязательно проводить пренатальную диагностику плода.

Таким образом, у пациента с диспластическим фенотипом была установлена одна из редких разновидностей синдрома Cutis laxa — геродермия остеодиспластическая, связанная с мутацией гена *GORAB*. Несмотря на достаточно неблагоприятный прогноз при данном заболевании, своевременная постановка диагноза позволяет несколько улучшить качество жизни пациента за счет предотвращения переломов, назначения терапии, стимулирующей образование коллагена, и т.д. Однако несомненно более важную в социальном аспекте роль играет предотвращение повторного рождения в данных семьях больного ребенка, что достигается своевременным медико-генетическим консультированием.

ЛІТЕРАТУРА

1. Armstrong L. A boy with developmental delay, malformations, and evidence of a connective tissue disorder: possibly a new type of cutis laxa / L. Armstrong, C. Jimenez, A. G. W. Hunter // *Am. J. Med. Genet.* — 2003. — Vol. 119A. — P. 57–62.
2. Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited / Morava E., Guillard M., Lefeber D. J., Wevers R. A. // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2009. — Vol. 17 (9). — P. 1099–110.
3. Gerodermie osteodysplastique hereditaire. Un nouveau biotype de la «progeria» / F. Bamatter, A. Franceschetti, D. Klein, A. Serro // *Confinia Neurologica*, Basel 1949; 9: 397.
4. Kielty C. M. Elastic fibres in health and disease / C. M. Kielty // *Expert Rev. Mol. Med.* — 2006. — Vol. 8;8 (19). — P. 1–23.

Випадак остеодиспластичної геродермії (мутація гена *GORAB*) у дитини

А. Черник-Булент, І.В. Бахмані, Ф.М. Мамедова

Азербайджанський медичний університет, м. Баку

У статті наведено опис пацієнта з диспластичним фенотипом, у якого було встановлено один з рідкісних різновидів синдрому Cutis laxa — геродермія остеодиспластична, пов'язана з мутацією гена *GORAB*. Наводяться докладні анамнестичні дані, що дозволили запідозрити даний синдром, а також результати клініко-інструментального і медико-генетичного обстеження, що підтвердили діагноз. Показано ризики для майбутніх дітей, народжених у даній сім'ї. У статті наголошується на важливості у соціальному аспекті запобігання повторному народженню у подібних сім'ях хворої дитини, що досягається своєчасним медико-генетичним консультиванням.

Ключові слова: геродермія остеодиспластична, синдром Cutis laxa, ген *GORAB*, діти.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):61-62; doi10.15574/SP.2015.68.61

Case of gerodermia osteodysplastica (mutation in *GORAB* gene) in the child

A. Chernik-Bulent, I.V. Bahmani, F.M. Mammadova

Azerbaijan Medical University, Baku

The article describes a patient with dysplastic phenotype, in which was established one of the rare species of syndrome Cutis laxa — gerodermia osteodysplastica, associated with a mutation in *GORAB* gene.

The detailed medical history, which allowed to suspect the syndrome, and the results of clinical, instrumental and medical-genetic examination confirmed the diagnosis are provided. The risks for the future children, will born in this family were shown. The article focuses on the importance of the social aspect of the prevention of re-birth in such families the sick children, which is achieved in a timely genetic consultation.

Key words: gerodermia osteodysplastica, syndrome Cutis laxa, *GORAB* gene, children.

Сведения об авторах:

Черник-Булент А. — Каф. «Детские болезни II» Азербайджанского Медицинского Университета, г. Баку.

Бахмані І.В. — Каф. «Детские болезни II» Азербайджанского Медицинского Университета, г. Баку

Мамедова Ф.М. — Каф. «Детские болезни I» Азербайджанского Медицинского Университета, Баку

Статья поступила в редакцию 19.04.2015 г.

УДК 616.233-002-007.272-085.281-053.2

Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова

Обґрунтування тактики антибактеріальної терапії у дітей, хворих на гострий обструктивний бронхіт бактеріального ґенезу

Запорізький державний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):63-68

Мета: оцінка клінічної ефективності перорального цефалоспоринової III генерації «Цефодокс» у дітей раннього віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт.

Пацієнти і методи. Проведено бактеріологічний моніторинг 217 дітей раннього віку м. Запоріжжя та Запорізької області, хворих на гострий обструктивний бронхіт.

Результати. У 53% випадків збудниками гострого обструктивного бронхіту виступала бактеріальна мікрофлора, серед якої провідне місце займали *Streptococcus pneumoniae* (43,5%) та *Haemophilus influenzae* (33,0%). Аналіз антибіотикограм показав, що найбільшу чутливість дані мікроорганізми проявляли до цефалоспоринової III покоління (100%).

Висновки. Контамінація слизової оболонки дихальних шляхів патогенною та умовно-патогенною бактеріальною мікрофлорою виступає фоном для формування частих епізодів обструктивного бронхіту у дітей раннього віку та потребує проведення диференційованої етіотропної терапії. Висока клінічна ефективність, оптимальний спектр бактерицидної активності, сприятливий профіль безпеки, зручний режим дозування препарату «Цефодокс» дозволяють розглядати його в якості стартового емпіричного лікарського засобу для терапії гострого обструктивного бронхіту бактеріальної етіології у дітей раннього віку.

Ключові слова: гострий обструктивний бронхіт, діти раннього віку, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, цефодоксима проксетил.

Вступ

Захворювання органів дихання є найбільш поширеною патологією дитячого віку. Пік захворюваності припадає на дітей перших років життя, що пов'язано з анатомо-фізіологічними особливостями респіраторної та імунної систем у цьому віковому періоді [2].

У зв'язку з недостатньою активністю противірусного та протимікробного захисту діти раннього віку схильні до рецидивного перебігу респіраторних інфекцій, які досить часто ускладнюються із синдромом бронхообструкції [1,10]. Частота розвитку бронхообструктивного синдрому (БОС) на тлі інфекційних захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей раннього віку, за даними різних авторів, становить від 5% до 40% [4,11,13].

Найчастіше обструктивний синдром у дітей перших трьох років життя викликають респіраторно-синтиціальний вірус, аденовіруси, віруси парагрипу 3-го типу, дещо рідше – віруси грипу та ентеровіруси [4]. Відомо, що у дітей, схильних до рецидивних бронхозапальних захворювань, вже через кілька годин після інфікування знижується колонізаційна резистентність дихальних шляхів. Наявність вірусно-бактеріальної асоціації в якості етіологічного фактору обструктивного бронхіту часто обумовлює тяжкість перебігу та тривалість захворювання [5].

Провідними збудниками запального процесу при бронхітах на даний час вважаються *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* і *Moraxella catarrhalis*. Виявлено, що *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* здатні пошкоджувати циліарний епітелій, погіршувати функцію війок. Розмноження мікроорганізмів сприяє подальшому прогресуванню запалення, як за рахунок самостійного пошкодження структури бронха, так і внаслідок активації ензимів запальних клітин [7].

Сьогодні спостерігається зростання числа хворих, особливо серед дітей раннього віку, із затяжними, рецидивни-

ми варіантами перебігу бронхолегеневих процесів, із частковою ерадикацією збудника та відсутністю повного клініко-рентгенологічного завершення запального процесу [9]. Однією з причин подібного перебігу респіраторного захворювання у дитячому віці є зростання резистентності мікрофлори до антибактеріальних препаратів, що використовуються в педіатрії (пеніцилінів, макролідів, цефалоспоринової I-го покоління), збільшення у популяції числа дітей з персистуючою інфекцією, тобто не здатних до повної ерадикації мікроорганізму [8]. У зв'язку з цим лікування БОС, що розвинувся на тлі гострої респіраторної інфекції (ГРІ), у дітей раннього віку має бути комплексним, суворо диференційованим і за необхідності включати етіотропну антибактеріальну терапію [10].

Під спостереженням знаходилися 217 дітей віком від 6 місяців до 3 років з проявами обструктивного бронхіту на тлі ГРІ без клінічних ознак атопії.

До госпіталізації у хворих в амбулаторних умовах спостерігались два-три епізоди БОС, що виникали на тлі ГРІ. Кожний епізод бронхообструкції супроводжувався лихоманкою. На амбулаторному етапі в якості медикаментозної терапії діти отримували противірусні препарати, β -адреноміметики, антигістамінні препарати, муколітичні засоби, антибіотики за показанням. Через неефективність призначеної терапії діти були скеровані на стаціонарне лікування.

Бактеріологічне дослідження мазків зі слизової задньої стінки ротоглотки встановило відсутність росту патогенної мікрофлори у 102 (47,0%) хворих. У решті 115 (53%) пацієнтів спостерігалася контамінація слизової верхніх дихальних шляхів різноманітною патогенною або умовно-патогенною бактеріальною мікрофлорою. Усі виділені мікроорганізми мали ступінь обсіменіння слизової верхніх дихальних шляхів у межах 10^5 – 10^6 КУО, що було розцінено як етіологічний збудник інфекційного процесу.

Таблиця 1

Чутливість *Streptococcus pneumoniae* до антибіотиків у хворих на обструктивний бронхіт (%)

| Антибіотик | Чутливі штами (%) | Помірно чутливі штами (%) | Резистентні штами (%) |
|---------------|-------------------|---------------------------|-----------------------|
| Левофлоксацин | 100,0 | - | - |
| Кліндаміцин | 32,1 | - | 67,9 |
| Еритроміцин | 38,9 | 15,3 | 45,8 |
| Оксацилін | 13,0 | - | 87,0 |
| Ванкоміцин | 100,0 | - | - |
| Цефтриаксон | 100,0 | - | - |

Таблиця 2

Чутливість *Haemophilus influenzae*, виділеної у дітей раннього віку з обструктивним бронхітом, до антибіотиків (%)

| Антибіотик | Чутливі штами (%) | Помірно чутливі штами (%) | Резистентні штами (%) |
|-------------------------|-------------------|---------------------------|-----------------------|
| Левофлоксацин | 100,0 | - | - |
| Хлорамфенікол | 92,3 | 5,9 | 1,8 |
| Еритроміцин | - | - | 100,0 |
| Ампіцилін | 53,3 | - | 46,7 |
| Амоксицилін/ клавуланат | 53,3 | - | 46,7 |
| Цефтриаксон | 100,0 | - | - |

Основними збудниками інфекції у дітей, хворих на обструктивний бронхіт, виступали бактерії роду *Haemophilus* (41 дитина – 35,6%) та *Streptococcus pneumoniae* (50 дітей – 43,5%). У 5,2% (6 хворих) випадків етіологічним фактором обструктивного бронхіту виступала *Klebsiella pneumoniae*, у 7,8% (9 дітей) – *Escherichia coli*. У поодиноких випадках зустрічалися ентерококи (3 дитини – 2,6%), *Acinobacter baumannii* (3 дитини – 2,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (2 дитини – 1,7%) та *Staphylococcus aureus* (1 пацієнт – 0,9%).

У 25 (21,7%) пацієнтів виявлено асоціації бактеріальної мікрофлори з дріжджоподібними грибами роду *Candida*, що може свідчити про нерациональне застосування антибіотикотерапії в амбулаторних умовах.

Аналіз чутливості *Streptococcus pneumoniae* до антибіотиків показав, що найбільш чутливим цей збудник був до цефалоспоринів III покоління, ванкоміцину та левофлоксацину (табл. 1).

Привертала увагу висока антибіотикорезистентність *Streptococcus pneumoniae* до кліндаміцину (67,9%), макролідів (45,8%) та пеніцилінів (87,0%). Слід зазначити, що тільки 13% штамів *Streptococcus pneumoniae*, які належать до «дикої» популяції, тобто позбавленої додаткових детермінант резистентності до антибіотиків, виявилися чутливими до всіх протестованих антибактеріальних препаратів, в той час як 66% штамів *Streptococcus pneumoniae* проявляли мультирезистентність (рис. 1). Відмічено, що 7% ізоля-

тів *Streptococcus pneumoniae* мали стійкість одночасно до оксациліну та еритроміцину; нечутливість до оксациліну і кліндаміцину встановлено у 13% штамів, а 46% штамів, нечутливих до оксациліну, виявилися резистентними одночасно як до еритроміцину, так і кліндаміцину.

Дослідження чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів (табл. 2) показало, що основна частина бактерій роду *Haemophilus* (92%) була здатна до синтезу цефінази, що і обумовлювало резистентність мікроорганізмів до амінопеніцилінів, карбоксипеніцилінів та уреїдопеніцилінів.

У 46,7% випадків виділені штами гемофільної палички проявляли стійкість до амоксициліну клавуланату та у 46,7% штамів відмічена резистентність до ампіциліну. При цьому усі виділені мікроорганізми мали високу чутливість до цефалоспоринів III покоління, левофлоксацину та хлорамфеніколу.

Таким чином, за результатами порівняння чутливості найбільш розповсюджених бактеріальних збудників обструктивного бронхіту у дітей, можна стверджувати, що стартовий антибактеріальний засіб, що застосовується у практиці лікаря першого контакту, повинен володіти бактерицидною дією по відношенню як до грампозитивної, так і грамнегативної флори.

Беручи до уваги одержані дані стосовно чутливості основних збудників, препаратами вибору є цефалоспорино III покоління. Таким препаратом для лікування гострих обструктивних бронхітів у дітей, який відповідає усім вищезазначеним вимогам, є антибіотик цефподоксима проксетил («Цефодокс») [3]. Препарат активний щодо грампозитивної і грамнегативної флори. Особливості фармакокінетики препарату забезпечують збереження необхідної концентрації діючої речовини в плазмі крові протягом 12 годин, що обумовлює можливість ерадикації збудників [1,10]. Його бактерицидний ефект обумовлений пригніченням синтезу компонентів бактеріальної стінки мікроорганізмів. Цефподоксима проксетил – препарат, створений за технологією PRODRUG, тобто це – проліки, які стають активними лише в стінці тонкої кишки, де вони перетворюються на активну форму, тобто цефподоксим. Означена технологія дозволяє підвищити біодоступність препарату та мінімізує низку побічних дій, що притаманні антибактеріальним препаратам, зокрема порушення мікробіоценозу шлунково-кишкового тракту. Крім того, технологія PRODRUG дозволяє підвищити



Рис. 1. Профілі резистентності *Streptococcus pneumoniae*, виділеного у дітей з гострим обструктивним бронхітом, до антибіотиків

оральну абсорбцію препарату, захистити активну речовину від руйнування, вирішити питання захисту від дії соляної кислоти шлунка, забезпечити високу швидкість всмоктування.

Цефподоксима проксетил швидко проникає в тканини, у тому числі мигдаликів, легень і рідини організму, де його концентрація швидко досягає максимальних рівнів. Препарат високоактивний щодо грампозитивних мікроорганізмів, включаючи штами, стійкі до пеніциліну, у тому числі *Streptococcus pneumoniae*, стрептококи групи А (*Streptococcus pyogenes*), групи В (*Streptococcus agalactiae*), груп С, F і G, а також *Streptococcus mitis*, *Streptococcus Sanguis*, *Streptococcus salivarius* і *Corynebacterium diphtheriae*; грамнегативних мікроорганізмів (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, включаючи штами, які продукують і не продукують пеніциліназу, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, включаючи штами, що продукують β-лактамазу, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp. (Klebsiella pneumoniae; Klebsiella oxytoca)*, *Proteus mirabilis*. Препарат проявляє помірну чутливість до метицилінчутливих стафілококів, штампів, які продукують та не продукують пеніциліназу (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*). Концентрація цефподоксима у легеневій тканині через 6–8 годин у багато разів вища МПК 90 для наступних респіраторних збудників: *Moraxella catarrhalis* — у два рази, *Haemophilus influenzae* і *Streptococcus pneumoniae* — у 20 разів, *Streptococcus pyogenes* — приблизно у 70 разів [12].

Враховуючи широкий спектр дії цефподоксима, його високу активність по відношенню до грампозитивної та грамнегативної флори, бактерицидну дію і високий ступень безпеки, препарат «Цефодокс» доцільно застосовувати в лікуванні обструктивних бронхітів у дітей раннього віку.

Мета дослідження: оцінка клінічної ефективності перорального цефалоспорино III генерації «Цефодокс» у дітей раннього віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт.

Матеріал і методи дослідження

Ми проаналізували ефективність застосування в терапії 30 дітей, хворих на гострий обструктивний бронхіт, препарату «Цефодокс» (основна група). «Цефодокс» призначався перорально у вигляді суспензії з розрахунку 10 мг на 1 кг маси тіла на добу. Розрахункова доза приймалася у двічі на добу через дві години після їжі протягом 7 днів.

Групу порівняння склали 30 хворих на гострий обструктивний бронхіт, які в якості етіотропної терапії отримували респіраторний антибіотик іншої групи (амінопеніциліни в комбінації з інгібіторами лактамаз, макроліді).

Показанням для призначення антибактеріальної терапії при обструктивному бронхіті у дітей раннього віку вважали:

- наявність фебрильної лихоманки протягом трьох і більше днів;
- виразний токсикоз, лейкоцитоз понад 12000 в 1 мкл;
- паличкоядерний зсув лейкоцитарної формули;
- ШОЕ понад 20 мм/год;
- слизисто-гнійний або гнійний характер виділень з носа та мокротиння;
- затяжний перебіг захворювання.

Ці ознаки було розцінено як ознаки бактеріальної інфекції. У подальшому це припущення підтверджувалися отриманими даними бактеріологічного дослідження слизової задньої стінки ротоглотки.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів клінічного дослідження показав, що застосування препарату «Цефодокс» при обструктивному бронхіті у дітей раннього віку супроводжувалося чітким виразним терапевтичним ефектом: відбувалося швидке зникнення проявів синдрому загальної інтоксикації, нормалізація температури тіла, купірування бронхообструктивного синдрому.

Проведене контрольне бактеріологічне дослідження слизової ротоглотки через два тижні після закінчення антибактеріального лікування показало, що на тлі терапії «Цефодоксом» у більшості хворих спостерігалася санація верхніх дихальних шляхів від патогенної та надлишкової кількості умовно-патогенної бактеріальної мікрофлори — у 86,7% випадків (26 дітей). У інших 4 (13,3%) пацієнтів при контрольному бактеріологічному дослідженні мікрофлори верхніх дихальних шляхів були виділені бактерії роду *Haemophilus*, але ступінь обсіменіння слизової верхніх дихальних шляхів не перевищував 10^5 К/О. У групі порівняння на тлі застосованої терапії також спостерігалася позитивна клінічна динаміка, проте дослідження мікрофлори зі слизової задньої стінки ротоглотки через два тижні після закінчення терапії показало, що нормалізація мікробного пейзажу верхніх дихальних шляхів спостерігалася лише у 16 (53,3%) хворих. У 9 (30,0%) дітей було виділено *Haemophilus influenzae* та у 5 (16,7%) хворих — *Streptococcus pneumoniae* в значущих концентраціях (рис. 2).

Аналіз профілю безпеки «Цефодокса» показав, що препарат добре переносився усіма пацієнтами. Не було відмічено небажаних реакцій або побічних ефектів. Водночас в групі хворих, що отримували інші респіраторні антибіотики, у 6 (20,0%) пацієнтів розвився діарейний синдром на 3–4 день терапії, у 2 (6,7%) дітей виникли алергічні реакції, що потребувало зміни антибактеріального препарату.

Катамнестичне спостереження за дітьми, що отримували препарат «Цефодокс», протягом наступних шести місяців свідчило про відсутність розвитку синдрому бронхообструкції при захворюванні на ГРІ у 25 (83,3%) пацієнтів, у 4 (13,3%) частота епізодів бронхообструкції на тлі ГРІ зменшилася удвічі. У однієї дитини (3,3%) не було відмічено суттєвого поліпшення в перебігу захворювання, що було пов'язано з наявністю у неї хронічного системного захворювання.

У групі порівняння епізоди бронхообструкції протягом наступних шести місяців спостерігалися у 12 (40,0%) хворих, причому у 5 (16,7%) пацієнтів БОС на тлі ГРІ розвився протягом місяця після закінчення терапії.

Висновки

1. Контамінація слизової оболонки дихальних шляхів патогенною та умовно-патогенною бактеріальною мікрофлорою виступає фоном для формування частих епізодів

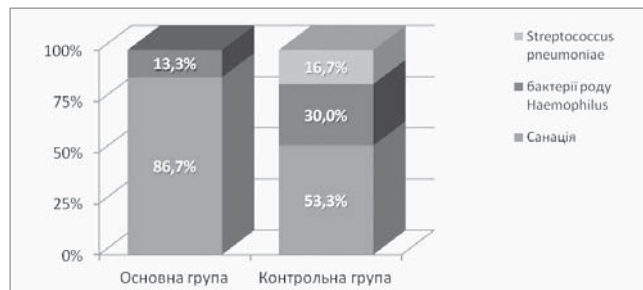


Рис. 2. Результати контрольного бактеріологічного дослідження слизової ротоглотки через два тижні після закінчення антибактеріального лікування

обструктивного бронхита у детей раннего возраста та потребує проведення диференційованої етіотропної терапії.

2. Висока клінічна ефективність, оптимальний спектр бактерицидної активності, сприятливий профіль безпеки,

зручний режим дозування препарату «Цефодокс» дозволяють розглядати його в якості стартового емпіричного лікарського засобу для терапії гострого обструктивного бронхита бактеріальної етіології у дітей раннього віку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Виферон в терапии детей с бронхиальной астмой / О. В. Зайцева, В. В. Малиновская, Т. Г. Орлова [и др.] // Медико-биологическая и экстремальная педиатрия : материалы науч.-практ. конф. ФУ «Медбиоэкстрем» при МЗ РФ. — 2000. — С. 133.
2. Гаймоленко И. Н. Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста: причины, факторы риска, иммунологические нарушения, лечение / И. Н. Гаймоленко, Е. Г. Бугаенко, Ю. А. Козьминых // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2004. — Т. 1, №2. — С. 75—79.
3. Диференційоване застосування антибактеріальних препаратів в педіатрії (по матеріалах ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії») // Нов. медицини и фармации. — 2007. — № 21—22. — С. 230—231.
4. Зайцева О. В. Бронхообструктивный синдром у дітей / О. В. Зайцева // Педиатрия. — 2005. — № 4. — С. 104—105.
5. Извин А. И. Микробный пейзаж слизистой оболочки верхних дыхательных путей в норме и патологии / А. И. Извин, Л. В. Катаева // Вестн. отоларингол. — 2009. — № 2. — С. 64—68.
6. Нові перспективи використання пероральних цефалоспоринов в педіатрії. По матеріалах V Конгресу педіатрів України, 15—17 жовтня, м. Київ // Здоров'я України. — 2008. — № 24/1. — С. 36—37.
7. Смирнова М. О. Бронхиты у детей: принципы современной терапии / М. О. Смирнова, Е. В. Сорокина // Трудный пациент. — 2009. — Т. 7, № 8. — С. 16—25.
8. Сорока Н. Д. Особенности иммунотерапии затяжных и рецидивирующих респираторных болезней у детей / Н. Д. Сорока // Педиатрич. фармакол. — 2008. — № 5. — С. 88—92.
9. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: рук-во для врачей / Коровина Н. А. [и др.]. — М., 2001. — С. 5—15.
10. Blasi F. Chlamydia pneumoniae in respiratory infections / F. Blasi // Pros. 4th Meet. Eur. Soc. Chlam. Res 20—23 Aug 2000, Helsinki, Finland. — P. 32—36.
11. Cronca P. Wheezing in early life and asthma in school age predictors of symptom persistence. / P. Cronca, M. Kaila // Abs. 10 Congress ERS. — 2000. — P. 486.
12. Fallon R. M. Pharmacodynamic target attainment of oral beta lactams for the empiric treatment of acute otitis media in children / R. M. Fallon, J. L. Kuti, G. V. Doem // Paediatr Drugs. — 2008. — Vol. 10 (5). — P. 329—354.
13. Kovacevic S. Risk factors associated with wheezing illness in young children / S. Kovacevic, S. Nikolic // Abs. 10 Congress ERS. — 2000. — P. 486.
14. Routine internal quality control as recommended by EUCAST. Version 4.0, valid from 2014—09—05.

Обоснование тактики антибактериальной терапии у детей, больных острым обструктивным бронхитом бактериального генеза

Г.А. Леженко, Е.Е. Пашкова

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель: оценка клинической эффективности перорального цефалоспоринов III поколения «Цефодокс» у детей раннего возраста, больных острым обструктивным бронхитом.

Пациенты и методы. Проведен бактериологический мониторинг 217 детей раннего возраста г. Запорожье и Запорожской области, больных острым обструктивным бронхитом.

Результаты. В 53% случаев возбудителями острого обструктивного бронхита выступала бактериальная микрофлора, среди которой ведущая роль принадлежит *Streptococcus pneumoniae* (43,5%) и *Haemophilus influenzae* (33,0%). Анализ антибиотикограмм показал, что наибольшую чувствительность данные микроорганизмы проявляли по отношению к цефалоспоринов III поколения (100%).

Выводы. Контаминация слизистой оболочки дыхательных путей патогенной и условно-патогенной бактериальной микрофлорой выступает фоном для формирования частых эпизодов обструктивного бронхита у детей раннего возраста и требует проведения дифференцированной этиотропной терапии. Высокая клиническая эффективность, оптимальный спектр бактерицидной активности, хороший профиль безопасности, удобный режим дозирования препарата «Цефодокс» позволяют рассматривать его в качестве стартового эмпирического лекарственного средства для терапии острого обструктивного бронхита бактериальной этиологии у детей раннего возраста.

Ключевые слова: острый обструктивный бронхит, дети раннего возраста, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, цефодоксима проксетил.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):63-68

Substantiation of tactics of antibacterial therapy in children with acute obstructive bronchitis of bacterial origin

G.A. Lezhenko, E.E. Pashkov

Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine

Objective: to evaluate the clinical effectiveness of the third generation cephalosporin «Cefodox» in infants with acute obstructive bronchitis.

Patients and methods. The bacteriological monitoring of 217 infants with acute obstructive bronchitis of Zaporizhzhya city and Zaporizhzhya region is carried out.

Results. In 53% of cases the pathogens of acute obstructive bronchitis was bacterial microflora, predominantly *Streptococcus pneumoniae* (43.5%) and *Haemophilus influenzae* (33,0%). Antibiogram analysis had shown that the greatest sensitivity these microorganisms expressed in relation to the third generation cephalosporins (100%).

Conclusions. Contamination of mucous membrane of the respiratory tract by pathogenic and opportunistic bacterial microflora is a reason of frequent episodes of obstructive bronchitis in infants and requires differentiated causal treatment. High clinical efficiency, the optimal range of bactericidal activity, good safety profile and convenient dosing of «Cefodox» allow using it as an empirical starting agent for the treatment of acute obstructive bronchitis of bacterial etiology in infants.

Key words: acute obstructive bronchitis, infants, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, Cefpodoxime proxetil.

Сведения об авторах:

Леженко Геннадий Александрович — д.мед.н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии Запорожского государственного медицинского университет. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26; тел. (061) 224-64-69.

Пашкова О.Е. — к.м.н., ассистент каф. госпитальной педиатрии Запорожского государственного медицинского университет. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26; тел. (061) 224-64-69.

Статья поступила в редакцию 10.04.2015 г.

НОВОСТИ

Главная причина врачебных ошибок с тяжелыми последствиями

Медики западных стран широко используют в своей практике термин «never events» — то есть ошибки врачей, которые являются настолько грубыми, что вероятность такого происшествия почти равна нулю. К таким ошибкам относится, например, ампутация здоровой конечности вместо больной или удаление здоровой почки, а также забытый в брюшной полости хирургический инструмент и тому подобное.

Однако, как показывает практика, подобные происшествия, которые не должны случаться ни при каких обстоятельствах, встречаются гораздо чаще, чем кажется. И причиной их всегда является пресловутый человеческий фактор, то есть невнимательность медиков или грубое нарушение ими строгих правил проведения хирургических вмешательств.

Исследованием этого феномена занимались сотрудники клиники Майо в городе Рочестер (Mayo Clinic in Rochester), крупнейшего лечебного и научно-исследовательского центра США и всего мира.

Они провели анализ данных об исходе более 1,5 миллиона хирургических операций и инвазивных вмешательств, к которым относится, например, уста-

новка внутривенного катетера или биопсия одного из внутренних органов.

Грубые врачебные ошибки («never events») были совершены медиками в 69 случаях.

Две трети опасных для здоровья больных ошибок были совершены врачами и медицинскими сестрами при выполнении относительно простых вмешательств: эндоскопии, введении контрастного вещества для рентгенологического исследования и тому подобное.

Ученые идентифицировали также 628 разновидностей человеческого фактора, приведшего к совершению грубых ошибок медперсоналом — то есть на 1 такую ошибку приходилось от 4-х до 9 неправильных действий или неоправданного бездействия медиков.

В основном ошибки, создававшие угрозу жизни больных или ставившиеся причиной их смерти, совершались по причине чрезмерной уверенности медиков в правильности совершаемых действий, пребывании в состоянии стресса, переутомления и отсутствия адекватного обмена информацией с коллегами во время проведения операции или инвазивной процедуры.

Источник: med-expert.com.ua

Роль Бронхо-Ваксому (ОМ-85) в запобіганні загострення хронічного тонзиліту у дітей

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):69-70

Науковці American University of Beirut Medical Center з метою оцінювання ефективності бактеріального лізату Бронхо-Ваксому провели п'ятирічне когортне дослідження 177 дітей з діагнозом загострення хронічного тонзиліту. Стаття про їхню роботу публікується зі скороченнями*.

Переведено і адаптовано редакцією «Современная педиатрия».

Вступ

Загострення хронічного тонзиліту в дитячому віці призводять до значного погіршення самопочуття, через які маленькі пацієнти змушені пропускати відвідування дитячих садків та шкільних уроків. Десятки років досвіду використання тонзилектомії у таких випадках не дають підстав стверджувати, що вона завжди ефективна. Систематичні огляди показують, що докази того, що тонзилектомія зменшує кількість епізодів запалення горла, недостовірні, за винятком дітей з важкими симптомами. Рішення проводити тонзилектомію має бути зваженим та враховувати її потенційну шкоду, включаючи біль під час та після проведення операції. Видалення мигдаликів запобігатиме виникненню тонзиліту, але вплив процедури на запалення горла є менш передбачуваним. Більше того, було дуже мало досліджень з оцінки впливу антибактеріальної терапії на перебіг захворювання. Отже, пошук альтернативних втручань триває.

З 1970-х років, коли виникла концепція препаратів бактеріального походження, з'явилися різноманітні засоби для профілактики гострих та хронічних інфекцій верхніх дихальних шляхів. Ці препарати, що містять бактерії, їхні лізати або компоненти клітин бактерій, підвищують ефективність реагування імунної системи через специфічні та неспецифічні чинники, клітинні та гуморальні механізми.

Препарат Бронхо-Ваксом (ОМ Pharma SA, Швейцарія) містить лізати восьми бактеріальних патогенних мікроорганізмів (рівними частками), які найчастіше спричиняють ураження дихальних шляхів. Бактеріальний лізат Бронхо-Ваксом діє як на макрофаги природного імунітету, активність нейтрофілів та синтез протизапальних цитокінів, так і на набуті імунні реакції, що регулюються лімфоцитами та синтезом імуноглобуліну.

Результати недавнього мета-аналізу показали, що діти, яких лікували Бронхо-Ваксомом, мали значно меншу кількість випадків гострих інфекцій дихальних шляхів порівняно з контрольною групою (різниця становила 26,2%). У цьому дослідженні ми ставили собі за мету оцінити ефективність препарату Бронхо-Ваксом у дітей із частими рецидивами гострого тонзиліту та виявити фактори реагування на терапію.

Опис дослідження

Було проведено ретроспективне когортне дослідження за участю дітей, що отримували лікування у відділенні оториноларингології педіатричної клініки American University of Beirut Medical Center у період з 1 січня 2006-го до 31 грудня 2010 року. Критерієм включення був вік між 6 місяцями та 18 роками та наявність діагнозу «рецидив гострого тонзиліту» (більш як три епізоди за останні 12 місяців) на час перебування в нашій клініці упродовж

періоду дослідження. Критерієм виключення були дефіцит імунітету, стани, коли тонзилектомія обов'язкова, та використання інших імуномодуляторів, крім препарату дослідження.

Усі пацієнти, що використовували Бронхо-Ваксом, були під наглядом лікарів упродовж трьох місяців проведення терапії. Вони приходили у клініку або ж їхні батьки давали відповіді на запитання по телефону, коли ці візити були неможливими. У такий спосіб реагування пацієнтів на терапію Бронхо-Ваксомом було оцінено та віднесено до трьох категорій:

- без змін чи збільшення частоти загострень хронічного тонзиліту;
- часткове реагування — зменшення частоти загострень хронічного тонзиліту до <50%;
- повне реагування — зменшення частоти загострень хронічного тонзиліту до >50%.

Було оцінено також два довгострокові результати: діти, у яких періодичність гострого тонзиліту становить менш як три рази на рік, не потребують тонзилектомії, а щодо тих, кого захворювання вражає частіше, можна розглядати доцільність цієї процедури.

Кожна капсула препарату Бронхо-Ваксом містить 3,5 або 7 мг ліофілізату бактеріальних лізатів: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae and ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes and viridans*, *Moraxella catarrhalis*. Звичайною дозою для лікування є прийом однієї капсули щодня протягом 10 діб на місяць, в цілому впродовж 3-х місяців. Якщо маленькій дитині важко проковтнути капсулу, її можна відкрити та розчинити вміст у рідині (вода, сік або молоко). Застосовують препарат вранці натщесерце. Деякі пацієнти приймали також антибіотик у перший місяць застосування препарату Бронхо-Ваксом (пеніцилін у формі суспензії (400 МО/5 мл) для перорального прийому по 2,5 мл двічі на добу для дітей молодше 5 років та 5 мл двічі на добу для дітей 5 або більше років).

Отримані результати

У цілому в дослідженні взяли участь 177 пацієнтів з загостренням хронічного тонзиліту упродовж періоду спостереження. Середній вік становив 4,5 років (мінімум — 1 рік; максимум — 15 років), включаючи 113 (63,8%) хлопчиків та 64 (36,2%) дівчаток. З них 131 (74%) пацієнтів використовували Бронхо-Ваксом як первинну терапію. В середньому протягом місяця з початку лікування 38 пацієнтам (23,2%) було проведено тонзилектомію. Після трьох місяців терапії препаратом Бронхо-Ваксом 99 пацієнтів (75,6%) показали позитивне реагування на терапію: 67 (51,2%) — повне; 32 (24,4%) — часткове. Лише стан 32 (24,4%) пацієнтів не змінився взагалі.

*Bitar M.A., Saade R. The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.01.009>

G Model PEDOT_6517; No. of Pages 4 Please cite this article in press as: M.A. Bitar, R. Saade, The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children, Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.01.009>

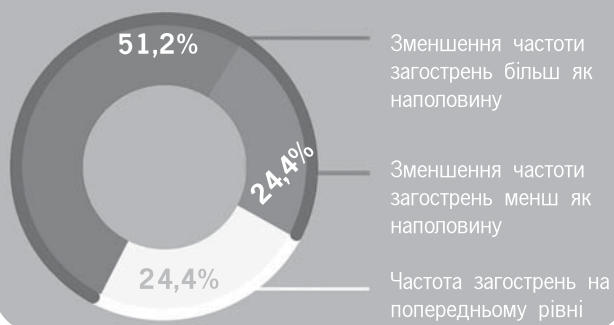
Згодом, під час тривалого спостереження (в середньому воно тривало впродовж дев'яти місяців) було встановлено, що жоден з пацієнтів, які показали повне реагування на застосування Бронхо-Ваксом, не потребував тонзилектомії. Серед пацієнтів, що мали часткове реагування на препарат, у подальшому 34,4% за показаннями було проведено видалення мигдаликів.

Дослідження ефективності Бронхо-Ваксому

- Ретроспективне когортне дослідження дітей, що знаходилися в педіатричній клініці з оториноларингології.
- Критерієм включення був вік 6 місяців – 18 років та наявність хронічного тонзиліту.
- Реагування на терапію серед пацієнтів, що використовували **Бронхо-Ваксом**, було оцінене через 3 місяці від початку лікування.

Частота загострень хронічного тонзиліту

Зменшення частоти загострень спостерігалось у 75,6% дітей



Оцінка ефективності Бронхо-Ваксому

- За пацієнтами, що реагували на терапію (зменшувалася частота загострень тонзиліту), нагляд було продовжено у середньому протягом 9-ти місяців.
- Жоден пацієнт із групи, де Бронхо-Ваксом зменшував частоту загострень хронічного тонзиліту більш ніж наполовину, не потребував тонзилектомії.
- У групі, де Бронхо-Ваксом зменшував частоту загострень хронічного тонзиліту менш ніж наполовину, тонзилектомії потребували тільки третина пацієнтів.

Потреба в тонзилектомії

в групах, що показали повне та часткове реагування



Обговорення та висновки

У цьому дослідженні автори довели, що значна частка дітей, які проходили терапію препаратом Бронхо-Ваксом, показали зменшення частоти рецидивів хронічного тонзиліту в короткостроковому періоді. Довготривале спостереження підтвердило, що дуже мало пацієнтів наприкінці курсу застосування препарату потребували тонзилектомії.

Результати нашої праці схожі на результати інших досліджень, оскільки довели відносно зменшення ризику частоти інфекцій верхніх дихальних шляхів при використанні препарату Бронхо-Ваксом порівняно з плацебо. Користь препарату Бронхо-Ваксом як головного методу в запобіганні розвитку інфекцій верхніх дихальних шляхів була продемонстрована й раніше. Також було доведено, що дітям, у яких зафіксовано щонайменше три епізоди інфекції верхніх дихальних шляхів упродовж зими, тримісячне використання препарату Бронхо-Вак-

сом сприяє профілактиці таких захворювань. Це забезпечує значну економічну користь як для страхових компаній, так і для суспільства взагалі.

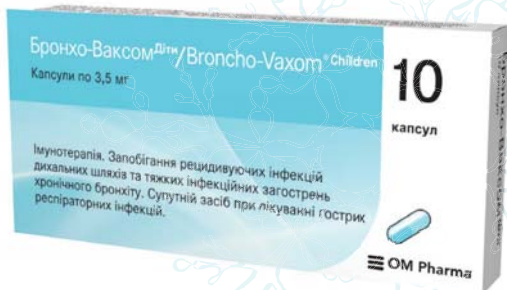
Порушення в імунній системі добре відомі своїм зв'язком з частими інфекціями дихальних шляхів. Було показано, що у 57% дітей, схильних до рецидивів цих інфекцій, не вистачає одного з імуноглобулінів (Ig) підкласу G, а 17% дітей мають дефіцит IgA. Отже, це співвідношення дає логічне обґрунтування необхідності неспецифічного стимулювання імунітету дітей, що часто страждають від респіраторних інфекцій.

Висновок: використання бактеріальної терапії з препаратом Бронхо-Ваксом корисне для профілактики рецидивів хронічного тонзиліту у дітей. Значна кількість пацієнтів показали зменшення частоти захворюваності впродовж короткотермінового періоду спостереження. Під час довготривалого нагляду дуже малій кількості пацієнтів було потрібне проведення тонзилектомії.

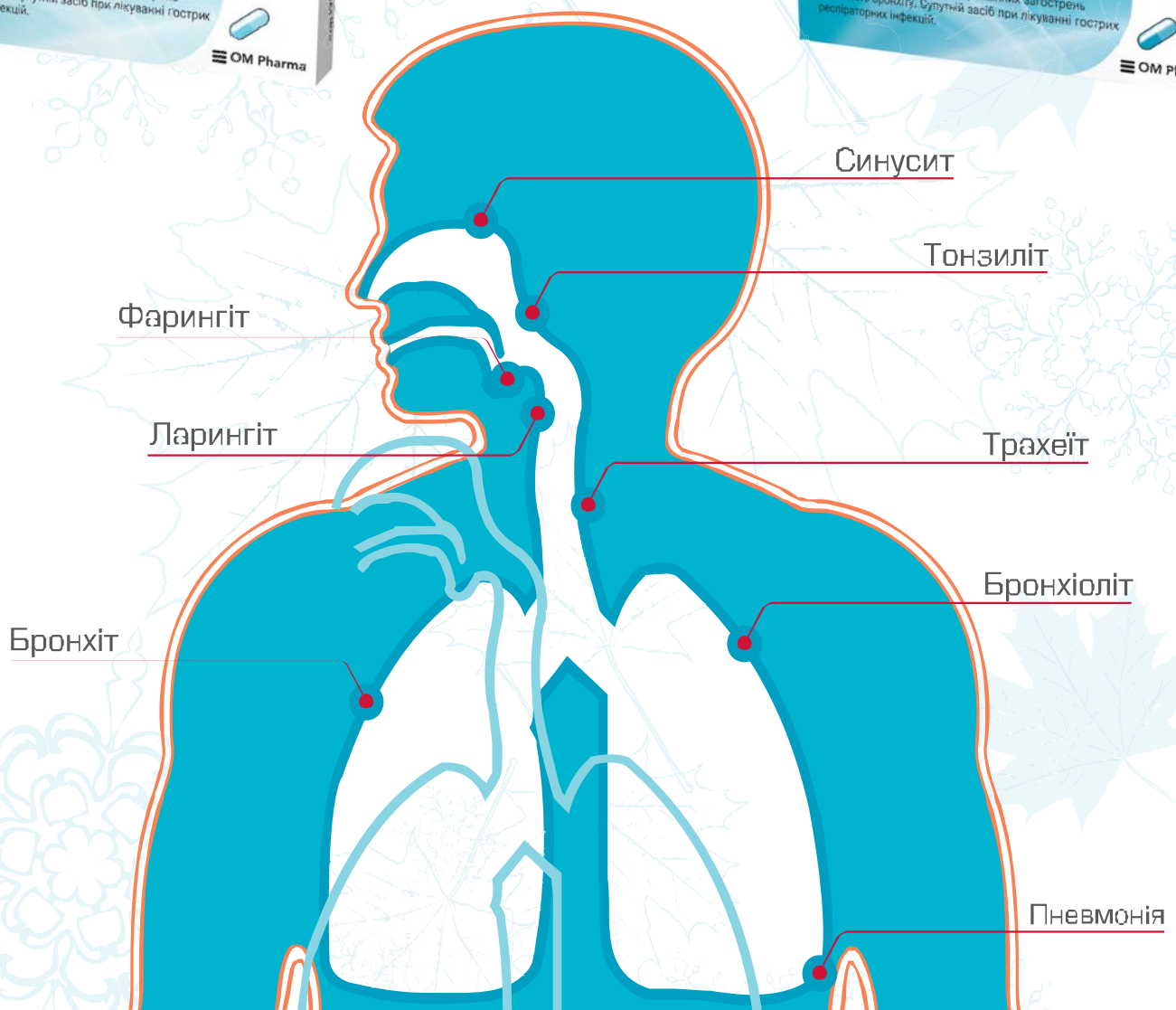
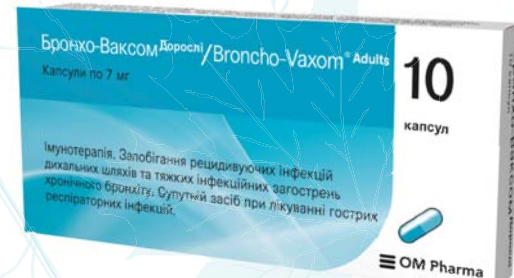
Бронхо-Ваксом

BRONCHO-VAXOM®

для запобігання рецидивуючим
інфекціям дихальних шляхів



для дітей від 6 місяців
та дорослих



Інструкція для застосування (скорочена)

Бронхо-Ваксом Дорослі / Бронхо-Ваксом Діти (Broncho-Vaxom® Adults / Broncho-Vaxom® Children)

ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД: 1 капсула Бронхо-Ваксом Дорослі містить: діюча речовина: 7 мг ліофілізату бактеріальних лізатів *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae and ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes and viridans*, *Neisseria catarrhalis*; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний прежелатинізований модифікований, магнію стеарат, пропілгалат (Е 310), глутамат, маніт, желатин, індиготин (Е 132), титану діоксид (Е 171). 1 капсула Бронхо-Ваксом Діти містить: діюча речовина: 3,5 мг ліофілізату бактеріальних лізатів *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae and ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes and viridans*, *Neisseria catarrhalis*; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний прежелатинізований модифікований, магнію стеарат, пропілгалат (Е 310), глутамат, маніт, желатин, індиготин (Е 132), титану діоксид (Е 171). **ФОРМА ВИПУСКУ:** капсули. **ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ:** Імунопрофілактика. Запобігання рецидивуючим інфекціям дихальних шляхів та тяжким інфекційним загостренням хронічного бронхіту. Супутній засіб при лікуванні гострих респіраторних інфекцій. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ І ДОЗИ:** превентивна терапія/комплексна терапія: по 1 капсулі на день натщесерце протягом 10 днів на місяць, три місяці поспіль. Лікування загострень: по 1 капсулі на день натщесерце до зникнення симптомів (мінімальний курс – 10 днів). У випадку супутнього призначення з антибіотиками Бронхо-Ваксом рекомендується застосовувати з самого початку лікування. Діти віком від 6 місяців до 12 років: курс терапії не відрізняється від курсу для дорослих. Бронхо-Ваксом Діти містить дозу (3,5 мг), вдвічі меншу від дози для дорослих. Примітка: капсули Бронхо-Ваксом Діти можна відкривати. Якщо дитині важко проковтнути капсулу, її вміст можна розмішати у відповідному напої (фруктовому соці, молоці). **ПРОТИПОКАЗАННЯ:** відома гіперчутливість до інгредієнтів, що входять до складу Бронхо-Ваксому. **ПОБІЧНА ДІЯ:** загальна частота небажаних ефектів при клінічних дослідженнях становить 3–4%. Побічні явища, про які повідомлялося, класифіковані нижче відповідно до їхньої частоти (часто: 1–10%; нечасто: 0,1–1%; рідко: 0,01–0,1%; дуже рідко: менш як 0,01%, включаючи окремі випадки). З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея; нечасто – біль у животі, нудота, блювання. З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – висип, кропив'янка. З боку дихальної системи: нечасто – диспное, кашель, астма. З боку нервової системи: часто – головний біль. Загальні розлади: нечасто – стомлюваність; рідко – гарячка, алергічні реакції. У випадку тривалих шлунково-кишкових або дихальних розладів лікування необхідно припинити. При тривалих шкірних реакціях лікування також переривають, тому що ці прояви можуть мати алергічну природу. Окремі випадки. Дані фармаконадзору демонструють дуже низьку частоту випадків окремих небажаних ефектів (менш ніж 0,001%) у популяції, що отримувала лікування Бронхо-Ваксомом. Повідомлялося про окремі випадки реакцій, що мали або не мали імунологічний характер: пурпура з або без тромбоцитопенії, диспное з висипом та спазми у животі, ускладнення алергічних васкулітів, ідіопатична тромбоцитопенія, кропив'янка або генералізована екзантема, набряк Квінке, ангіоневротичний набряк, важка артралгія, загострення синдрому Чарга-Штрауса, тахікардія та відчуття слабкості як частина синдрому підвищеної чутливості. Один ізольований випадок синдрому Лайелла було відмічено у дитини при застосуванні більше ніж 500 мільйонів доз Бронхо-Ваксому, що були призначені дорослим та дітям. Зв'язок з введенням Бронхо-Ваксому вважався можливим, проте вказувалося, що інші причини (такі як інфекція, спричинена мікоплазмою) могли призвести до цього небажаного ефекту. Взагалі частота небажаних ефектів, що спостерігалися, оцінюється як дуже низька з огляду на дуже широке застосування цього продукту у населення. Бронхо-Ваксом діти Р.п. №UA/13058/01/02 від 20.11.2013. Бронхо-Ваксом дорослі Р.п. №UA/13058/01/01 від 20.11.2013



Хьюмер



Промивати ніс просто

Реклама медичних виробів. Хьюмер 150 для дітей, Хьюмер 150 для дорослих, Хьюмер 050 Гіпертонічний, Виробник «Лабораторіє УРГО», Франція. Р. П. № 11964/2012 від 11.10.2012.

УДК 616.322-002.2-089.87:615.371

**О.Ф. Мельников, Д.И. Заболотный, О.И. Тынитовская,
О.Г. Рыльская, А.Ю. Бредун, В.И. Левандовская**

Иммунологические аспекты локальной иммуномодуляции мукозальной вакциной системного действия у больных хроническим тонзиллитом и после тонзиллэктомии

ГУ «Институт отоларингологии имени проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины», г. Киев

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):73-76

Цель: определение состояния местного иммунитета и клеточного состава ротоглоточного секрета (РГС) больных хроническим тонзиллитом (ХТ) и пациентов после тонзиллэктомии (ТЭ), которые в состоянии клинической ремиссии проходили иммунопрофилактику с использованием мукозальной вакцины системного действия типа ОМ-85 (Бронхо-Ваксом).

Пациенты и методы. В исследование были включены 53 пациента различных групп в возрасте от 14 до 35 лет. Контрольную группу составили практически здоровые доноры. Объектом исследования служил нестимулированный РГС, который собирали до и после мукозальной вакцинации.

Результаты. На фоне применения мукозальной вакцины на протяжении трех месяцев у больных обеих групп нормализовался клеточный состав РГС, что сопровождалось противовоспалительным эффектом на клеточном и гуморальном уровнях и способствовало усилению защитных свойств РГС.

Выводы. Применение мукозальной вакцины типа ОМ-85 (Бронхо-Ваксом) является эффективным методом иммунореабилитации у больных ХТ и у пациентов после ТЭ.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, иммунореабилитация, мукозальная вакцина.

Введение

За последние 20 лет убедительно показано, что иммунопрофилактика с применением препаратов из бактерий и грибов, обитающих на слизистой оболочке, является эффективным методом снижения частоты заболеваемости инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей (Г.Н. Дранник и соавт., 2009; Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханов, 2012). Это направление получило определение как «мукозальная вакцинация» (О.Ф. Мельников и соавт., 2009, 2013), или «бактериальная иммуномодуляция» (Р.М. Хитов, Б.В. Пинегин, 2002; Л.В. Ковальчук и соавт., 2011; Р.М. Хитов, Р.И. Атауллаханов, 2012). Все мукозальные вакцины (МВ) созданы на основе структурных единиц от различных по составу и количеству (от 4 до 19) условно-патогенных микроорганизмов верхних дыхательных путей и применяются либо локально в ротоглотке, либо системно перорально. Имеются отдельные сообщения об усилении системного гуморального и клеточного иммунитета при профилактическом применении МВ (Г.Н. Дранник и соавт., 2009), однако данных о характере иммунологических флюктуаций в ротоглотке и носовой полости при использовании МВ недостаточно для формирования пред-

ставлений о спектре и векторности изменений параметров местного иммунитета в области верхних дыхательных путей.

Нами проведены исследования с целью определения уровня иммуноглобулинов и цитокинов, характеристики клеточного состава в ротоглоточном секрете больных хроническим тонзиллитом и у пациентов после тонзиллэктомии, которые в состоянии клинической ремиссии проходили иммунопрофилактику с использованием мукозальной вакцины системного действия типа ОМ-85 (Бронхо-Ваксом).

Материал и методы исследования

Исследования проведены у 53 пациентов различных групп в возрасте от 14 до 35 лет. Контрольную группу (КГ) практически здоровых доноров без патологии со стороны верхних дыхательных путей составили 13 человек. Группу больных хроническим тонзиллитом (ХТ), которые на момент исследования были в стадии клинической ремиссии, составил 21 человек. К группе тонзиллэктомированных (1–5 лет спустя после операции) были отнесены 19 пациентов, которые также на

Таблица 1

Клеточный состав РГС пациентов различных групп до и после мукозальной вакцинации

| Группа | Относительное содержание клеток, % | | | |
|-----------|------------------------------------|---------------|-------------|------------|
| | Эпителиоциты | Нейтрофилы | Лимфоциты | Эозинофилы |
| КГ | 86,2 (63–100) | 11,6 (0–29) | 2,2 (0–8) | 0,1 (0–2) |
| ТЭ, до | 59,4* (11–90) | 47,5** (9–84) | 8,0* (5–15) | 1,0* (0–5) |
| ТЭ, после | 85,2 (72–96) | 12,2 (4–18) | 2,4 (1–12) | 0,2 (0–2) |
| ХТ, до | 76,2 (20–90) | 22,6* (4–70) | 1,6 (0–7) | 0,6* (0–3) |
| ХТ, после | 85,6 (70–96) | 11,2 (4–16) | 2,6 (1–10) | 0,1 (0–1) |

Примечания: 1. В скобках указаны пределы колебаний значений в группе (min.–max.).

2. Достоверность различий * $p < 0,05$, ** $p < 0,02$ по отношению к группе КГ.

Таблица 2

Концентрация секреторной и мономерной форм IgA в РГС у больных различных групп до и после мукозальной вакцинации

| Группа | Концентрация Ig, г/л | |
|-----------|----------------------|-----------------|
| | sIgA | IgA |
| КГ | 0,65 (0,5–1,2) | 0,15 (0–0,25) |
| ТЭ, до | 0,3* (0,12–0,45) | 0,3* (0,2–0,45) |
| ТЭ, после | 0,48 (0,32–0,55) | 0,2 (0–0,4) |
| ХТ, до | 0,35* (0,2–0,6) | 0,4* (0,2–0,6) |
| ХТ, после | 0,5 (0,2–0,9) | 0,2 (0,1–0,3) |

Примечание: * достоверно по отношению к группе КГ ($p < 0,05$).

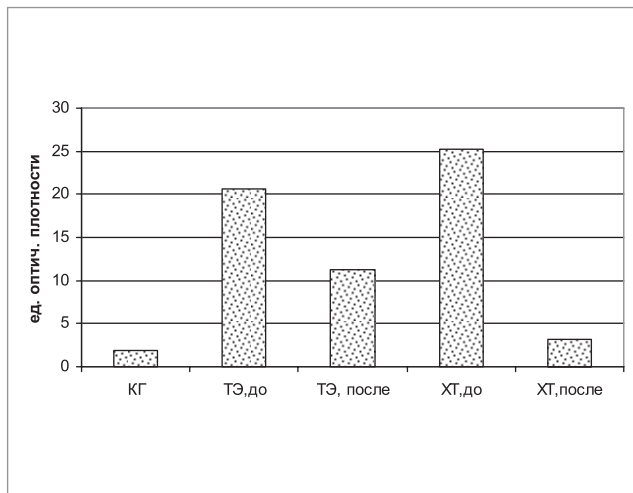


Рис. 1. Содержание ИК в РГС пациентов различных групп до и после применения МВ

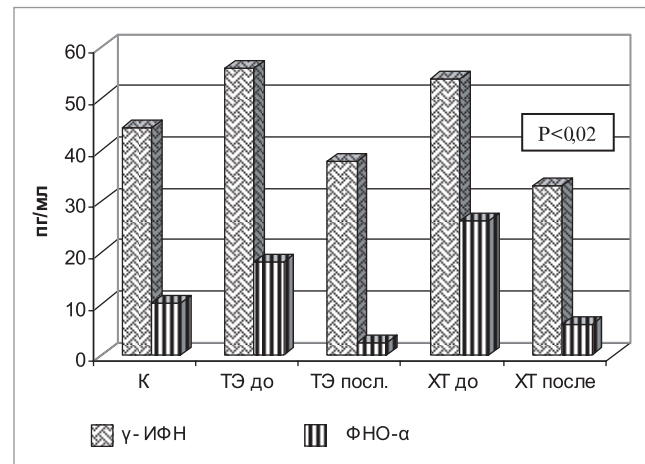


Рис. 2. Содержание в РГС больных ХТ и пациентов после ТЭ провоспалительного цитокина ФНО-α и γ-интерферона до и после применения МВ

момент начала исследований не предъявляли жалоб на состояние здоровья.

Объектом исследования служил нестимулированный ротоглоточный секрет, который собирали до и после мукозальной вакцинации и обрабатывали для иммуноферментных и цитологических исследований в соответствии с рекомендациями Д.И. Заболотного, О.Ф. Мельникова и соавт. (2008), А.В. Демьяновна и соавт. (2003).

Препарат ОМ-85 применяли согласно инструкции на протяжении трех месяцев и через 10 дней после окончания последнего приема собирали РГС.

Хранение жидкой фазы РГС проводили в условиях морозильной камеры при -20°C в течение двух месяцев. Окрашивание мазков проводили по Романовскому (Е.А. Кост, 1968), при этом в световом микроскопе определяли эпителиальные клетки, нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты и другие клетки, результат выражали в виде относительного содержания (%) отдельных типов клеток на 200 клеток.

В жидкой фазе ротоглоточного секрета методом ИФА (ридер Lab line, Австрия), согласно рекомендаций Д.И. Заболотного, О.Ф. Мельникова и соавт. (2008), определяли содержание секреторного и мономерного иммуноглобулина класса А, фактора некроза опухолей (ФНО-α), γ-интерферона (все реактивы «Хема-Медика» и «Цитокин», РФ). Кроме того, в жидкой фазе РГС определяли уровень иммунных комплексов с использованием метода осаждения белков полиэтиленгликолем (Е.Л. Насонов, 1987; И.П. Кайдашев, 2003).

Результаты статистически обработаны с применением непараметрического критерия U (Вилкоксона–Манна–Уитни) согласно описаниям Е.В. Гублера (1978).

Результаты исследований и их обсуждение

Определение клеточного состава РГС показало (табл. 1), что как в группе тонзиллэктомированных пациентов, так и у больных ХТ, имела место достоверная тенденция ($p < 0,02$) к снижению числа эпителиальных клеток и повышению количества воспалительных клеток (нейтрофилы и эозинофилы), а у больных после ТЭ — и числа лимфоцитов, что рассматривается как прямое доказательство наличия вялотекущего воспаления в слизистой оболочке ротоглотки (О.В. Дюмин и соавт., 1990; О.Ф. Мельников и соавт., 2002; Методические рекомендации Института отоларингологии, 2008). Применение МВ системного действия типа ОМ-85 в течение трех месяцев нормализовало клеточный состав во всех группах и приблизило показатели содержания клеток всех исследованных гистогенетических групп к показателям у здоровых доноров.

Применение МВ сопровождалось снижением ($p < 0,02$) уровня иммунных комплексов в РГС, как у больных ХТ, так и у тонзиллэктомированных пациентов (рис. 1).

Что касается влияния препарата ОМ-85 на содержание главного фактора гуморального иммунитета слизистых оболочек организма — секреторного IgA, то и в этом аспекте исследований выявлена положительная достоверная динамика к восстановлению уровня секреторной и снижению концентрации малоэффективной мономерной формы данного иммуноглобулина (табл. 2).

Исследование содержания в РГС обследованных групп противовирусного и регуляторного цитокина — γ-интерферона не выявило существенной динамики в его концентрации до и после применения МВ (рис. 2), тогда как уровень провоспалительного цитокина ФНО-α досто-

верно ($p < 0,02$) снижался после использования МВ, как у больных ХТ, так и после ТЭ, что, наряду с изменением клеточного состава РГС, свидетельствует о выраженном противовоспалительном действии мукозальной вакцинации (Е.А. Foreman, 1998; Г.Н. Дранник и соавт., 2009).

Выводы

1. Применение мукозальной вакцины типа ОМ-85 (Бронхо-Ваксом) на протяжении трех месяцев нормализует клеточный состав ротоглоточного секрета, как

у больных хроническим тонзиллитом, так и после тонзилэктомии.

2. Мукозальная вакцинация препаратом системного типа сопровождается выраженным противовоспалительным эффектом, как на клеточном, так и гуморальном уровнях.

3. Препарат ОМ-85 (Бронхо-Ваксом) способствует усилению защитных свойств ротоглоточного секрета, как у больных хроническим тонзиллитом, так и у тонзиллэктомированных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гублер Е. В. Математические методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. — Л. : Медицина, 1978. — 242 с.
2. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследований уровня цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. Г. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2003. — № 3. — С. 20—28.
3. Дослідження ротоглоткового секрету у хворих на хронічні запальні та алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів : метод. реком. / Д. І. Заболотний, О. Ф. Мельников, С. В. Тимченко, Д. Д. Заболотна. — Київ, 2008. — 27 с.
4. Дранник Г. Н. Иммуная система слизистых, физиологическая микрофлора и антибиотики / Г. Н. Дранник, А. И. Курченко, А. Г. Дранник. — Киев : Полиграф Плюс, 2009. — 140 с.
5. Иммуномодуляция фитопрепаратами в терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей / Мельников О. Ф., Пелешенко Н. А., Заболотная Д. Д., Рыльская О. Г. — Киев, 2013. — 109 с.
6. Иммуноterapia : рук-во / под ред. акад. РАН Р. М. Хаитова, проф. Р.И. Атауллаханова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 672 с.
7. Кайдашев І. П. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / І. П. Кайдашев. — Потава : Полімет, 2003. — 320 с.
8. Ковальчук Л. В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии / Л. В. Ковальчук, Л. В. Банковская, Р. Я. Мешкова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 640 с.
9. Кост Е. А. Справочник по лабораторным методам исследования / Е. А. Кост. — М. : Медицина, 1975 — 433 с.
10. Лебедев К. А. Иммуная недостаточность / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. — М. : Мед. книга, 2003. — 403 с.
11. Мельников О. Ф. Імунологічні показники ротоглоткового секрету у хворих на хронічний тонзиліт / О. Ф. Мельников, Д. Д. Заболотна // Ринологія. — 2009. — № 2. — С. 22—24.
12. Насонов Е. Л. Методические аспекты определения циркулирующих иммунных комплексов с использованием полиэтиленгликоля / Е. Л. Насонов // Терапевт. арх. — 1987. — № 4. — С. 38—45.
13. Оценка местного и системного иммунитета в диагностике и лечении профессиональных заболеваний верхних дыхательных путей : метод. реком. / Дюмин О. В., Драгомирецкий В. Д., Лебедев К. А. [и др.]. -Одесса, 1990. — 15 с.
14. Соотношение в показателях местного иммунитета при воспалительных процессах в верхних дыхательных путях / Мельников О. Ф., Тимченко С. В., Заболотная Д. Д. [и др.] // Ринологія. — 2002. — № 4. — С. 11—15.
15. Хаитов Р. М. Иммуномодуляторы : механизм действия и клиническое применение / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. — 2003. — Т. 24, № 4. — С. 196—203.
16. Foreman J. C. Клетки, участвующие в воспалении. Руководство по иммунофармакологии : пер. с англ. / под ред. М. Dale, J. Foreman. — М. : Медицина, 1998. — С. 151—192.

Імунологічні аспекти локальної імуномодуляції мукозальною вакциною системної дії у хворих на хронічний тонзиліт та після тонзилектомії

О.Ф. Мельников, Д.І. Заболотний, О.І. Тинітовська, О.Г. Рильська, А.Ю. Бредун, В.І. Левандовська

ДУ «Інститут отоларингології імені проф. А.І. Коломійченка НАМН України», м. Київ

Мета: характеристика стану місцевого імунітету та клітинного складу ротоглоткового секрету (РГС) хворих на хронічний тонзиліт (ХТ) та пацієнтів після тонзилектомії (ТЕ), які у стані клінічної ремісії проходили імунопрофілактику із застосуванням мукозальної вакцини системної дії типу ОМ-85 (Бронхо-Ваксом).

Пацієнти і методи. У дослідження було включено 53 пацієнтів різних груп віком від 14 до 35 років. Контрольну групу склали практично здорові донори. Об'єктом дослідження слугував нестимульований РГС, який збирали до і після мукозальної вакцинації.

Результати. На тлі застосування мукозальної вакцини протягом трьох місяців у хворих обох груп нормалізувався клітинний склад РГС, що супроводжувалося протизапальним ефектом на клітинному і гуморальному рівнях та сприяло посиленню захисних властивостей РГС.

Висновки. Застосування мукозальної вакцини типу ОМ-85 (Бронхо-Ваксом) є ефективним методом імунореабілітації у хворих на ХТ та у пацієнтів після ТЕ.

Ключові слова: хронічний тонзиліт, імунореабілітація, мукозальна вакцина.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):73-76

Immunological aspects of local immunomodulation by systemic mucosal vaccine in patients with chronic tonsillitis and after tonsillectomy

O.F. Melnikov, D.I. Zabolotnyi, O.I. Tynitovskaya, O.G. Rylskaya, A.Yu. Bredun, V.I. Levandovskaya

SI «Institute of Otolaryngology named after Prof. A.I. Kolomiychenko NAMS of Ukraine», Kiev

Objective: To determine the state of local immunity and cellular composition of oropharyngeal secretions (OS) in patients with chronic tonsillitis (HT) and patients after tonsillectomy (TE), who in the state of clinical remission had passed immunization with systemic mucosal vaccine type OM-85 (Broncho-Vaxom).

Patients and methods. The study included 53 patients of different groups in the age from 14 to 35 years. The control group consisted of practically healthy donors. The object of the study was unstimulated OS, which was collected before and after mucosal vaccination.

Results. Due to the application of mucosal vaccines for three months patients of both groups had normalized cellular composition of the OS accompanied by an anti-inflammatory effect on cellular and humoral levels which at the same time increase the protective properties of OS.

Conclusions. Application of mucosal vaccine type OM-85 (Broncho-Vaxom) is an effective method immunorehabilitation in patients with HT and patients after TE.

Key words: chronic tonsillitis, immunorehabilitation, mucosal vaccine.

Сведения об авторах:

Мельников О.Ф. — ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины» г. Киев, ул. Зоологическая, 3.
Заболотный Д.И. — ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины» г. Киев, ул. Зоологическая, 3.
Тынитовская О.И. — ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины» г. Киев, ул. Зоологическая, 3.
Рыльская О.Г. — ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины» г. Киев, ул. Зоологическая, 3.
Бредун А.Ю. — ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины» г. Киев, ул. Зоологическая, 3.
Левандовская В.И. — ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины» г. Киев, ул. Зоологическая, 3.
Статья поступила в редакцию 18.04.2015 г.

НОВОСТИ

Детское ожирение связано с нарушением вкусовых ощущений у ребенка

Недавно сотрудники университета Дикина в австралийском городе Джилонг (Deakin University, Geelong) открыли новую разновидность рецепторов вкуса у людей.

Вкусовые рецепторы расположены на языке и небе и согласно устоявшимся научным представлениям бывают 5 типов — рецепторы сладкого, кислого, соленого и горького вкуса, а также вкуса «умами», который встречается в продуктах, содержащих глутамат натрия и некоторые аминокислоты.

А ученые из Австралии открыли новый тип вкусовых рецепторов, которые реагируют на жиры.

В эту схему вполне вписывается и открытие, которое совершили ученые из Франции, сотрудники университета провинции Бургундия (Universit? de Bourgogne in France).

Они пригласили для участия в исследовании 116 школьников младших классов в возрасте 7–8 лет. Среди участников было поровну мальчиков и девочек.

Каждому из участников давали попробовать 3 вида напитков, один из которых содержал небольшое количество олеиновой кислоты, не имеющей ни цвета, ни запаха, однако обладающей характерным «жирным» привкусом.

Детей попросили определить, какой из трех напитков особенно отличается по вкусу от двух других.

Оказалось, что полные дети гораздо хуже различали вкус жирной кислоты по сравнению со своими «стройными» сверстниками — чувствительность их вкусовых рецепторов жира была ниже в среднем в 40 раз.

При этом чем сильнее была степень ожирения у ребенка, тем хуже он мог различать вкус жира в напитке.

Кроме того, специальный анализ образцов слюны показал, что практически все полные дети были носителями особого варианта гена CD36, из-за чего у них на языке было гораздо меньше вкусовых рецепторов жира.

Источник: med-expert.com.ua

УДК 615.246.2-053.2:615.015

Р.В. Марушко

Споротвірні пробіотики та їх застосування у дітей

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):77-84; doi10.15574/SP.2015.68.77

Узагальнено дані літератури щодо споротвірних пробіотиків та досвіду їх використання при патології шлунково-кишкового тракту у дітей. Аналіз наведених даних дозволяє рекомендувати застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» як з метою профілактики, так і в комплексній терапії захворювань кишечника на всіх рівнях надання медичної допомоги дітям, у тому числі раннього віку.

Ключові слова: споротвірні пробіотики, діти, Біоспорин-Біофарма.

Вступ

За останні десятиліття суттєво підвищився інтерес до вивчення альтернативних методів профілактики та лікування різних захворювань із застосуванням біопрепаратів або продуктів, які мають властивості пробіотиків. Давно відомо про позитивний вплив пробіотиків на стан здоров'я людини, який реалізується в процесі їх взаємодії з кишковою мікрофлорою, а також, згідно з останніми науковими даними, з різними структурами слизової шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Такий феномен визначається як *probiosis* — симбіотне існування макроорганізму з певними представниками автохтонних мікроорганізмів та взаємна підтримка життєвих процесів кожного з них [36].

Поява наукового феномена *probiosis* пов'язана із початком застосування пробіотиків як альтернативи антибіотикам у попередженні порушень мікробної флори та лікуванні інфекційних захворювань ШКТ, як у тварин, так і людини. Механізми *probiosis* включають вплив на інтестинальну мікрофлору, пригнічення активності патогенних та умовно-патогенних бактерій, імуномодуляцію, стимуляцію епітеліальної клітинної проліферації, диференціацію та підвищення цитопротекції інтестинального бар'єру тощо. Загалом пробіотики характеризуються різноманітністю механізмів біологічної дії, спрямованих на нормалізацію та підтримку оптимального балансу мікробної флори в ШКТ, зміцнення системи імунного захисту організму та забезпечення процесів травлення і засвоєння харчових нутрієнтів. Водночас при виборі пробіотичних препаратів слід враховувати відмінності у механізмі біологічної дії різних пробіотичних бактерій [12].

Останніми роками все частіше використовуються споротвірні бактерії, переважно роду *Bacillus*. Деякі представники цієї великої групи бактерій виконують значно більше функцій в організмі, ніж традиційні пробіотики на основі *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* [17], що зумовлює суттєвий інтерес до їх вивчення. Розуміння природи пробіотичного ефекту *Bacillus* непросте, не тільки у зв'язку із складністю виявлення особливостей взаємодії мікробної флори в ШКТ, але й тому, що *Bacillus* є алотонними мікроорганізмами, тобто не є резидентами мікробіоми кишечника людини.

Важливою особливістю цих бацил є те, що їхня генетична структура добре вивчена, а самі бактерії є перспективними для клонування чужорідних генів. На даний час методами генетичної інженерії на основі аеробних споротвірних бактерій можна отримати штами, які є продуцентами різних біологічно активних речовин. Це дає можливість конструювання штамів *Bacillus* із заданими властивостями.

Споротвірні бактерії *Bacillus* (крім *B. anthracis* і *B. cereus*), як правило, є нешкідливими для організму

навіть у високих концентраціях, мають антагоністичну активність до широкого спектра патогенних, умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ) та грибів, характеризуються високою ферментативною активністю, позитивно впливають на процеси регулювання і стимулювання травлення, мають протиалергенні та антитоксичні властивості, технологічні у виробництві та стабільні при зберіганні [42].

Загальна характеристика пробіотиків на основі споротвірних бактерій

Останніми роками в літературі широко обговорюється питання ефективності застосування пробіотикотерапії, яка, на думку багатьох науковців, є оптимальним терапевтичним заходом корекції дисбіотичних порушень кишкової мікробіоти. Однак певна частина авторів відзначають суперечливість даних про ефективність багатьох розроблених і випробуваних пробіотиків і роблять висновок про те, що лише окремі з численних клінічних випробувань пробіотиків відповідають прийнятним критеріям їх ефективності [7,31].

Виділяють наступні групи пробіотиків:

- монокомпонентні пробіотики, які містять один штам бактерій (*Bifidobacteria spp.*, *Lactobacilli spp.*, *Escherichia coli*);
- полікомпонентні пробіотики, які містять декілька симбіотичних штамів бактерій одного виду або різних видів із взаємопосиливаючою дією;
- комбіновані препарати (синбіотики), до складу яких входять пробіотичні культури бактерій та пребіотики (фруктоолігосахариди, стеарат магнію та інші);
- іммобілізовані на сорбенті живі бактерії або їх метаболіти;
- самоелімінуючі споротвірні пробіотики-антагоністи, до складу яких входять неспецифічні для людини мікроорганізми (*Bacillus subtilis spp.*, *Saccharomyces boulardii* та інші) [8,25,37].

Більшість бактерій, які мають пробіотичні властивості та застосовуються в практичній медицині, є представниками сімейств *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, і численні наукові дослідження вказують на високу клінічну ефективність застосування цих пробіотиків [10,12,32]. Але останніми роками накопичується досвід, який вказує на відсутність виразного та тривалого ефекту від застосування пробіотиків на основі *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* [35]. За даними нещодавно проведених метааналізів, ці пробіотики не завжди надають позитивну дію на бактеріальну екологію та метаболічні процеси в кишечнику [5].

Однією з головних причин недостатньої ефективності такої пробіотикотерапії пояснюють низькою здатністю багатьох пробіотичних бактерій до виживаності в ШКТ. У нещодавно проведених експериментальних дослідженнях

отримані переконливі докази того, що виживаність пробіотичних мікроорганізмів у ШКТ експериментальних тварин становить менше 0,0001% від їх вихідної чисельності при пероральному застосуванні. Ті ж залишкові кількості пробіотичних мікроорганізмів, які досягають товстої кишки у життєздатному стані, є чужорідними для мікрофлори людини та не приживаються в слизовій кишечника [3–5].

Недостатній ефект від застосування *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* в складі пробіотиків пояснюють також негативним конкуруючим впливом на них патогенних та умовно-патогенних бактерій, надлишкова концентрація яких спостерігається при порушеннях балансу мікробної флори при захворюваннях ШКТ. За цих умов представники пробіотичної флори не досягають слизової кишечника, суттєво зменшується їх адгезія до слизової кишечника, створюються негативні умови для перебування пробіотичної флори в ШКТ та її швидкого руйнування [20,40].

Вияток становлять споротвірні бактерії роду *Bacillus*, які мають виключну стійкість до негативного впливу різних середовищ. Використання споротвірних бактерій, стійких до бактерицидної дії факторів ШКТ, дозволяє домогтися високих концентрацій бацил у кишковому вмісті тварин (10^5 – 10^6 КУО/г⁻¹), що значно перевищує такі показники у представників нормофлори при дисбіозах [3].

Отримані дані в експерименті жодним чином не зменшують роль пробіотичних препаратів на основі *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* у профілактиці та лікуванні різних захворювань, що підтверджується численними дослідженнями, як в нашій країні, так і за кордоном. Без сумніву можна констатувати, що основним діючим компонентом відновлення нормальної мікрофлори ШКТ при дисбіотичних порушеннях є продукти життєдіяльності пробіотичних мікроорганізмів, які пригнічують патогенні та умовно-патогенні бактерії у кишечнику та позитивно впливають на систему імунного захисту (екзометаболіти) [7]. Можна думати, що *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, які потрапляють в організм, після перетворень в ШКТ являють собою форму метаболічних пробіотиків, які чинять свою біологічну дію [38]. Необхідні подальші дослідження з метою з'ясування механізмів біологічної дії пробіотиків та удосконалення засобів, спрямованих на підвищення їх ефективності при застосуванні у практичній медицині, маючи на увазі, передусім, створення умов для відновлення власної мікрофлори ШКТ.

Важливими механізмами негативного впливу патогенних і умовно-патогенних бактерій на слизову оболонку кишечника є порушення цитопротективних властивостей та системи імунного захисту [40]. Такі зміни на сьогодні розцінюються як фактори ризику розвитку патології ШКТ — від функціональних порушень до формування більш серйозних патологічних станів — хронічного запального процесу в слизовій кишкового тракту, а також інших захворювань поза межами ШКТ [6].

Виходячи з цього, необхідною умовою для підвищення ефективності лікування дисбіотичних порушень з використанням пробіотичних бактерій є санація кишечника, спрямована на швидку елімінацію патогенних та УПМ. Такий підхід дасть можливість створити оптимальні умови для розвитку та відновлення власної мікрофлори ШКТ.

До мікроорганізмів, які мають виразні антагоністичні властивості проти більшості патогенних та умовно-патогенних бактерій, належать споротвірні бактерії роду *Bacillus*. Оцінюючи перспективи використання бактерій роду *Bacillus* для створення біопрепаратів, можна відзначити такі їх переваги перед іншими представниками екзогенної мікрофлори, як нешкідливість переважної більшості представників цього роду бактерій для макроорганізму

навіть у високих концентраціях, стійкість до зміни кислотно-лужного середовища та літичних ферментів, що обумовлює високу життєздатність у ШКТ, технологічність у виробництві, стабільність при зберіганні та екологічну безпеку [19].

Дослідженнями *in vitro* доведено, що *Bacillus* мають високу антагоністичну активність по відношенню до більшості грампозитивних та грамнегативних бактерій, у тому числі їх антибіотикорезистентних штамів, грибів роду *Candida* та не впливають на представників нормальної мікрофлори. По відношенню до ряду збудників пробіотики на основі *Bacillus* демонструють порівнянну, а в деяких випадках — і більш визну активність, ніж традиційні антибіотики та протигрибкові препарати [19].

На даний час відомо понад 3000 представників бактерій роду *Bacillus*. З розмаїття цих видів штами бактерій *B. subtilis* і *B. licheniformis* обрані за ознакою максимальної корисності для організму людини і тварин. Хоча бактерії *B. subtilis* і *B. licheniformis* не є елементами нормофлори організму людини, існуючи в природних умовах, бактерії цих видів завжди потрапляли з навколишнього середовища в ШКТ, на шкіру та слизові оболонки людини з пилом, при споживанні рослинної їжі або питної води.

Механізми пробіотичної дії споротвірних пробіотиків

Як специфічні механізми дії бактерій роду *Bacillus* на сьогодні розглядаються імуномодулюючий вплив на систему імунного захисту та синтез антимікробних речовин [44]. Бактерії роду *Bacillus* продукують велику кількість протимікробних речовин [34]. Вони включають бактеріоцини та бактеріоциноподібні інгібуючі речовини (Subtilin, Coagulin), а також поліпептидні антибіотики (Surfactin, Iturin, Bacilysin) [28]. Крім того, бактерії роду *Bacillus* у процесі своєї життєдіяльності синтезують різні за природою біологічно активні речовини та активізують власний синтез антимікробних пептидів епітелієм ШКТ [33].

Синтез антибактеріальних препаратів вважається одним з головних механізмів (microbial interference therapy), за рахунок якого відбувається пригнічення патогенних, умовно-патогенних бактерій та грибів у ШКТ, при цьому максимальний вплив споротвірних бацил на макроорганізм відбувається в перші дві години, коли спостерігається процес проростання спор та інтенсивна продукція біологічно активних речовин. Загалом бактерії роду *Bacillus* проявляють різноманітну антимікробну активність, пов'язану з продукцією майже 200 речовин з антибіотичними властивостями. Найбільш відомими їх продуцентами є бактерії *B. subtilis*, *B. licheniformis* [22].

Стимуляція імунної системи або імуномодуляція при застосуванні споротвірних пробіотиків також розглядається як важливий механізм, що підтримує probiosis. Значна кількість досліджень, проведена серед людей та на моделі тварин, надали обґрунтовані докази, що оральне застосування споротвірних бактерій стимулює імунну систему [33]. Клінічними та експериментальними дослідженнями доведені імуномодулюючі властивості бактерій роду *Bacillus* за рахунок підсилення клітинного та гуморального імунітету, підвищення неспецифічної резистентності організму людини [37,44]. У результаті дії пробіотиків за участю системи GALT (gut-associated lymphoid tissue), Toll-like рецепторів та ланцюга послідовних біологічних сигналів включається продукція широкого спектра медіаторів: прозапальних та протизапальних цитокінів, інтерферонів, регуляторних пептидів, які забезпечують процеси регенерації та апоптозу [43].

Важливими властивостями бактерій роду *Bacillus* можна вважати їх спроможність синтезувати комплекс

ферментів, що чинять стимулюючий і регулюючий вплив на процеси травлення та сприяють покращенню засвоєння їжі [21,37].

Цікавим є вплив бактерій роду *B. subtilis* на патофізіологічні механізми розвитку запальних захворювань кишечника. За сучасним даними, у цих механізмах суттєву роль відіграють різні медіатори ліпідного походження, серед яких важливе місце посідають ейкозаноїди, лізофосфоліпіди та фактор активації тромбоцитів, основним ключовим ферментом якого є фосфоліпаза А₂ (ФЛА₂) [30].

Експериментальними дослідженнями було підтверджено гіпотетичне припущення, що контроль над виробництвом ліпідних медіаторів із застосуванням інгібіторів ФЛА₂ має позитивні результати в лікуванні запальних захворювань кишечника. Для підтвердження цього припущення використовувалися бактерії роду *B. subtilis*. Особливістю життєдіяльності цих бактерій є те, що вони синтезують циклічні ліпопептиди, які, крім антибактеріальних та антифунгіцидних властивостей, пригнічують активність ФЛА₂ і, таким чином, впливають на механізми розвитку запального процесу за участю арахідонової кислоти, а саме обмежують продукцію запальних ейкозаноїдів та контролюють баланс цитокінів в організмі [30].

Експериментальні дослідження показали, що оральне застосування *B. subtilis* у тварин з індукованим колітом (2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid) позитивно впливало на клінічний перебіг захворювання та локальні зміни слизової кишечника, суттєво знижувало коефіцієнт смертності та рівень сироваткових цитокінів. Рівень сироваткових прозапальних цитокінів (TNF α , IL-1 β , IL-6 and IFN γ) був значно нижчим, а рівень протизапальних цитокінів (IL-10 and TGF β) – вірогідно вищим порівняно з тваринами, яким не проводилося лікування з використанням *B. subtilis* [30].

В інших дослідженнях [43] було показано суттєвий протизапальний ефект застосування *B. subtilis* на доклінічному етапі. Ефективність дії *B. subtilis* порівнювалася з преднізолоном та підтверджувалася мікроскопічними та гістологічними дослідженнями, вивченням маркерів запалення крові в імунітах та вимірюванням інфільтрації слизової кишечника нейтрофілами.

Останніми роками увагу численних дослідників, що працюють з мікроорганізмами в різних галузях біології та медицини, привертає явище, що отримало назву «Quorum Sensing» (QS) – це особливий тип регуляції експресії генів бактерій, що залежить від щільності їх популяції. За допомогою сигнальних молекул QS-систем відбувається міжклітинна комунікація бактерій у популяціях, що забезпечує скоординовану відповідь бактерій на зміну умов середовища. QS-системи відіграють ключову роль у регуляції багатьох метаболічних процесів клітини, у тому числі пов'язаних із синтезом різних екзоферментів, токсинів та інших вторинних метаболітів [46].

Особливу роль QS-системи грають у регуляції процесів взаємодії патогенних бактерій з еукаріотичним організмом-господарем. Інфекційний процес відбувається при досягненні досить великих популяцій патогенних бактерій, при цьому збільшення концентрації сигнальних молекул у середовищі призводить до синхронного синтезу факторів вирулентності, що сприяють руйнуванню тканин організму та подоланню його імунної відповіді [41].

Координація взаємодії пробіотичних бактерій також здійснюється через QS-систему. Можна припустити, що збільшення концентрації споротвірних бактерій роду *Bacillus* в ШКТ, яке досягається при застосуванні цих бактерій з профілактичною або лікувальною метою в період перетворення спор в вегетативні форми, сприяє активації

QS-системи та позитивно впливає на підвищення цитопротекції слизової кишечника та активізації механізмів захисту при різних видах патології ШКТ.

Нещодавно виявлено, що *B. subtilis* забезпечують протекцію інтестинальних епітеліоцитів при різних ушкодженнях через QS-системи. Механізмом такої протекції є продукція цими бактеріями сигнальних молекул (competence- and sporulation-stimulating factor – CSF), які при взаємодії з рецепторними регуляторними білками інтестинальних епітеліоцитів сприяють експресії білків теплового шоку Hsp27 у кишечнику. Роль цих білків полягає у забезпеченні протекції інтестинальних епітеліоцитів, зокрема при активації перекисного окислення та підтримки бар'єрної функції слизової кишечника в умовах патології [41,45].

Слід сказати, що, незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених споротвірним бактеріям роду *Bacillus*, ці організми залишаються дуже привабливими як модель біологічної системи для подальшого вивчення. Результати детальних досліджень *Bacillus spp.* не втрачають цінності та суттєво впливають на розуміння багатьох важливих клітинних процесів. Продовження досліджень сприятиме виникненню нових ідей щодо механізмів пробіотичної дії та властивостей широкого спектра споротвірних бактерій, їх ефективнішого застосування в різних галузях, у тому числі і в практичній медицині.

Характеристика складу та особливості пробіотичної дії препарату «Біоспорин-Біофарма» виробництва «ПрАТ Біофарма»

На основі споротвірних бактерій роду *Bacillus* створено ряд препаратів пробіотичної дії. Серед них на особливу увагу заслуговує вітчизняний препарат «Біоспорин-Біофарма» виробництва «ПрАТ Біофарма», оскільки до його складу входить два види бактерій – *Bacillus subtilis* УКМ В-5007 та *Bacillus licheniformis* УКМ В-5514, які діють синергічно. Штами *Bacillus subtilis* УКМ В-5007 та *Bacillus licheniformis* УКМ В-5514 показали найбільшу антагоністичну активність по відношенню до бактеріальних агентів серед усіх штамів бактерій роду *Bacillus*, що застосовуються у якості пробіотиків [19].

Встановлені властивості та особливості біологічної дії препарату «Біоспорин-Біофарма» дозволяють застосовувати його при різноманітній патології у людей різних вікових груп. Доведена відсутність шкідливого впливу на організм навіть у дозах, які значно перевищують лікувальні. Результатами бактеріологічних та експериментальних досліджень доведена антагоністична активність бактерій у складі препарату відносно багатьох патогенних та умовно-патогенних бактерій, у тому числі їх антибіотико-резистентних штамів (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, ентеропатогенні штами *E. coli*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.* тощо) [1]. Водночас встановлено, що *B. subtilis* та *B. licheniformis* не впливають на представників нормальної мікрофлори кишечника [1,27].

При надходженні до ШКТ пробіотична дія бактерій роду *Bacillus* починається при контакті з епітеліоцитами травного каналу. Протягом двох годин вони практично повністю (до 90%) переходять у вегетативні форми та інтенсивно синтезують цілий ряд біологічно активних речовин, протеолітичні ферменти, каталазу, дипіколінову кислоту тощо з наступною їх дифузією у слизову оболонку кишечника. Це призводить до пригнічення росту патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, стимуляції обміну та процесів травлення, підвищення інтестинальної цитопротекції, що створює умови для домінуючого та активного росту індигенної мікрофлори ШКТ (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *E. coli*).

Накопичений позитивний досвід застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» при кишкових інфекціях, хронічному коліті, синдромі подразненого кишечника, кандидозі, атопічному дерматиті у дорослих, у тому числі вагітних, та дітей [18,21].

Дітям препарат «Біоспорин-Біофарма» призначають внутрішньо (перорально) за 30–40 хвилин до прийому їжі по одній дозі двічі на добу. За необхідності кратність прийому може бути збільшена до трьох разів на добу. Тривалість курсу терапії становить від 5–7 днів при гострих кишкових інфекціях до 10–20 днів при дисбактеріозі кишечника. Препарат застосовують у вигляді суспензії, для отримання якої вміст флакону розчиняють кип'яченою водою кімнатної температури. Одна доза препарату містить $1,1 \times 10^9$ – 10×10^9 ліофілізованих живих клітин.

Використання препарату «Біоспорин-Біофарма» виводництва «ПРАТ Біофарма» при патології ШКТ у дітей

На сьогодні порушення складу та функцій нормальної мікрофлори кишечника розглядаються як найбільш розповсюджені патологічні стани у дітей, особливо в ранньому віці. Дисбіоз кишечника у дітей поєднується із підвищеною захворюваністю на інфекційні кишкові та респіраторні, алергічні захворювання, супроводжується порушеннями нервово-психічного розвитку дитини. Порушення мікробіому кишечника, особливо на ранніх етапах розвитку дитини, вважається не тільки вагомих фактором ризику розвитку, але й одним з основних етіопатогенетичних факторів формування патології ШКТ, зокрема функціональних та хронічних запальних захворювань кишечника [6,29]. Тому корекція цих порушень є однією з важливих складових патогенетичної терапії захворювань ШКТ у дітей раннього віку.

Більшість наукових робіт, присвячених вивченню ефективності застосування препарату «Біоспорин-Біофарма», вказують на те, що в умовах патології ШКТ практично у всіх дітей спостерігаються дисбіотичні порушення. Це свідчить про необхідність поєднання загальноприйнятої терапії і засобів корекції порушень кишкової мікробіоти флори.

У роботі Г.О. Леженко, Пашкова О.Є (2014) наведено результати вивчення застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» у дітей першого півріччя життя при функціональних розладах ШКТ – кишкових кольках. Дослідження біоценозу кишечника до початку лікування виявило зміни у всіх хворих. У дітей відзначався помірний дефіцит лакто- та біфідобактерій, у (83,3%) дітей були виявлені штами кишкової палички зі зміненими властивостями: наявність форм зі зниженою ферментативною активністю та атипичних форм – лактозонегативних і гемолізуючих штамів. Були виділені інші умовно-патогенні бактерії – *Staph. aureus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* та гриби роду *Candida* [13].

Включення пробіотичного препарату «Біоспорин-Біофарма» (одна доза два рази на добу протягом 14 днів) у комплексну терапію сприяло швидкому зникненню симптомів кишкових кольок, поліпшенню загального стану дітей. На тлі терапії та після закінчення курсу пробіотичного препарату встановлена чітка тенденція до поліпшення мікробного пейзажу кишечника: зниження титру лактозонегативних та гемолізуючих штамів *E.coli* у 92,0% дітей, *Staph. aureus* – у 85,7%, зникненню у 100% дітей штамів *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* та грибів роду *Candida*. Добрий клініко-лабораторний ефект при застосуванні препарату «Біоспорин-Біофарма» був досягнутий у 86,7% дітей, задовільний – у 13,3%. Відсутність клініко-лабораторного ефекту або погіршан-

ня симптоматики кишкових кольок не виявлені в жодного пацієнта [13].

У низці робіт показана ефективність застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» при хронічних закрепах у дітей [2,9]. Препарат призначався перорально по одній дозі двічі на день протягом 10–15 днів. Клінічна ефективність терапії після закінчення лікування виявлена у всіх (100,0%) дітей, які приймали пробіотик на основі споротвірних бактерій, спостерігалось прискорення зменшення основних симптомів захворювання. У контрольній групі дітей, які приймали інші пробіотики, позитивні результати лікування відмічені у 76,69% дітей. Проведення двох-трьох профілактичних курсів протирецидивної терапії препаратом «Біоспорин-Біофарма» та спостереження дітей впродовж 24 місяців показали, що у більшості дітей (87,0%) не спостерігалось проявів хронічного закрепу та асоційованих з ним клінічних симптомів, в той час як у 50,0% дітей контрольної групи, які не приймали споротвірних пробіотиків, були зафіксовані рецидиви захворювання в катамнезі.

Прийом препарату «Біоспорин-Біофарма» позитивно впливав на відновлення мікробіоценозу кишечника. У дітей після закінчення курсу цього препарату було встановлено статистично вірогідне поліпшення мікробного балансу ($p < 0,05$), що проявлялось нормалізацією індигенної мікрофлори (лакто-, біфідобактерій та непатогенних штамів кишкової палички), суттєвим зниженням або зникненням патогенних та умовно-патогенних бактерій у кишечнику хворих дітей.

І.Б. Сорокулової та співавт. (2008) вивчали ефективність застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» у регулюванні мікроекологічних порушень кишечника у новонароджених дітей з перинатальною патологією [11]. Під спостереженням перебувала 91 дитина віком від 3 до 24 днів. Переважали недоношені діти (81,3%) з гестаційним віком від 30 до 37 тижнів. Усі діти були розподілені на три групи. У 1-у групу увійшли новонароджені з важкою перинатальною патологією, яка розвинулася на тлі внутрішньоутробного та перинатальної інфекції, у 2-у групу – 42 дитини з бактеріальними інфекціями (сепсис, пневмонія, виразково-некротичний ентероколіт), у 3-у групу – 30 новонароджених без проявів бактеріальних інфекцій, але з проявами гіпербілірубінемії, гіпоксичними ураженнями центральної нервової системи, затримкою внутрішньоутробного розвитку. Новонароджені 2-ї групи отримували препарат «Біоспорин-Біофарма» по одній дозі тричі на день, 3-ї групи – по одній дозі двічі на день протягом 7–20 днів залежно від клінічного стану. У нормі у новонароджених до 90% всього мікробіоценозу товстої кишки має становити біфідофлора. Результати дослідження мікрофлори товстої кишки у дітей до початку лікування свідчили про патологічні порушення у складі мікробного спектра – значне збільшення загальної кількості мікроорганізмів за рахунок аеробних груп – представників умовно-патогенних бактерій (ентеробактерій, стафілококів, *Ps. aeruginosa* та грибів роду *Candida*). Після закінчення курсу терапії спостерігалась виразна тенденція до оновлення нормального біоценозу кишечника. Нормалізація кількості біфідобактерій (> 8 ІгКОЕ/мл) відбулася у 81,0% дітей, лактобацил (7 – 8 ІгКОЕ/мл) – у 94,6%. Відновлення штамів кишкової палички з нормальною ферментативною активністю зареєстровано у 81,0% новонароджених, концентрація яких наближалася або досягала норми у 86,6%. Водночас відбувалося різке зниження концентрації або повна елімінація умовно-патогенних представників роду *Enterobacteriaceae*, штамів бактерій *Ps. aeruginosa*, стафілококів, грибів роду *Candida*. У жодної дитини після

лікування пробіотиком не було виявлено бактерій *Ps. aeruginosa*.

У даному дослідженні показано, що застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» у дітей із захворюваннями, не викликаними бактеріальною інфекцією, веде до ліквідації клінічних проявів дисбіозу кишечника і нормалізації мікробіоценозу. При бактеріальній інфекції клінічні симптоми захворювань зникали до 20-го дня у 78,9% дітей проти 42,7% у дітей, які не отримували пробіотик. Результати досліджень свідчать про регулюючу активність препарату, яка сприяє оновленню індивідуальної мікрофлори та пригніченню представників широкого спектра патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Побічні явища при застосуванні препарату «Біоспорин-Біофарма» або його непереносимість не спостерігалися. Дані дослідження обґрунтовують використання препарату «Біоспорин-Біофарма» при лікуванні новонароджених з інфекційною та неінфекційною перинатальною патологією з метою нормалізації мікробіоценозу кишечника.

Нами доведена ефективність застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» з метою корекції дисбіотичних порушень ШКТ у дітей раннього віку в комплексній терапії захворювань кишечника, як функціонального, так і органічного генезу [14]. Проведені дослідження у дітей віком від трьох місяців до трьох років з функціональною або органічною патологією нижніх відділів ШКТ [14]. Серед них функціональні захворювання кишечника мали 24 дитини, у тому числі функціональний закреп — 15 дітей, функціональну діарею — 9 дітей. Органічну патологію кишечника мали 16 дітей: хронічний неспецифічний невиразковий коліт — 11 дітей, гастроінтестинальну харчову алергію — 5 дітей.

Діти отримували стандартне комплексне лікування відповідно до клінічних протоколів МОЗ України, а в якості пробіотика — препарат «Біоспорин-Біофарма» по одній дозі двічі на день протягом 10–20 днів (залежно від важкості захворювання, виразності дисбіозу кишечника та динаміки патологічних симптомів).

При бактеріологічному дослідженні фекалій на старті лікування було виявлено дисбіоз різного ступеня практично у всіх взятих під спостереження дітей, у тому числі у 22 (91,7%) дітей з функціональними захворюваннями кишечника та у 16 (100%) дітей з органічними захворюваннями, що підтверджує необхідність включення пробіотиків у комплекс лікування дітей не тільки з органічною, але й з функціональною патологією нижніх відділів ШКТ. Понад половина дітей (біля 60%) на початку дослідження мали дисбіоз II ступеня, 20% дітей — дисбіоз III ступеня. Рівень біфідобактерій на старті лікування в середньому становив $5,4 \pm 0,68$ ІгК/УО/г, лактобактерій — $5,2 \pm 0,63$ ІгК/УО/г. Зниження індивідуальної мікрофлори супроводжувалось збільшенням концентрації та розгалуженням проліферативної активності умовно-патогенних бактерій та грибкової флори, що проявлялось більш високими відносно дітей контрольної групи концентраціями у фекаліях стафілокока, протей, клебсієл, ентеробактера ($7,8 \pm 0,8$ ІгК/УО/г) та грибів *Candida* ($5,2 \pm 0,5$ ІгК/УО/г), появою *E. coli* зі зміненими властивостями в діагностично значущій концентрації.

Бактеріологічне дослідження фекалій після проведеного лікування показало покращання або нормалізацію мікробіоценозу кишечника: відсутність дисбіозу була виявлена у 75% дітей, дисбіоз I ст. — у 20% дітей, дисбіоз II ст. зберігся тільки у двох дітей, дисбіозу III ст. не виявлено.

Бактеріологічне обстеження через два місяці після закінчення курсу лікування препаратом «Біоспорин-Біофарма» показало, що у більшості дітей зберігався нормаль-

ний склад кишкової мікробіоти, а дисбіоз кишечника (переважно I ст.) був виявлений тільки у 30% дітей, що вказує на стійкість терапевтичного ефекту. Не мали скарг з боку ШКТ на момент огляду 80% дітей, і тільки у 20% дітей відмічено епізоди кишкових розладів або загострення основного захворювання. Індивідуальна переносимість препарату була хорошою у всіх (100%) дітей. У динаміці прийому препарату «Біоспорин-Біофарма» в жодному випадку не спостерігали будь-яких негативних впливів на загальний стан, роботу нервової, серцево-судинної та травної системи дітей. Алергічних реакцій не виявлено.

В інших дослідженнях обґрунтовується двохетапна схема пробіотикотерапії: на першому етапі — використання самоелімінуючого пробіотика-антагоніста «Біоспорин-Біофарма» протягом 10–14 днів, на другому етапі — пробіотиків, які містять лакто- та/або біфідобактерії [15,16].

Об'єктом дослідження були 75 дітей віком від трьох місяців до трьох років. Діагноз функціонального захворювання кишечника був встановлений у 43 дітей, у тому числі функціональний закреп — у 27 дітей, функціональна діарея — у 16 дітей; органічну патологію кишечника мали 32 дитини: хронічний постінфекційний коліт був діагностований у 24 дітей, гастроінтестинальна харчова алергія — у 8 дітей.

Методом простої рандомізації усі діти були розподілені на дві групи. 40 дітям (основна) призначалась двохетапна схема корекції порушень мікробіоценозу кишечника: на першому етапі лікування в якості препарату першої ланки діти отримували споротвірний пробіотик «Біоспорин-Біофарма» по одній дозі двічі на день протягом 10–14 днів. Після закінчення курсу «Біоспорин-Біофарма» діти отримували пробіотики, які містять лакто- та/або біфідобактерії (другий етап лікування). Загальна тривалість курсу пробіотикотерапії становила один місяць. В іншій групі (порівняння, 35 дітей) корекція порушень мікробіоценозу проводилась протягом місяця тільки з використанням пробіотиків, які містять лакто- та/або біфідобактерії.

Усім дітям крім загального клініко-лабораторного обстеження проводились бактеріологічні та імунологічні дослідження (концентрація фактору некрозу пухлин-альфа (TNF- α) в крові, концентрація специфічних (SIgA) та неспецифічних (лізоцим) факторів у копрофільтратах). У якості контролю бактеріологічні та імунологічні показники були визначені у 20 здорових дітей аналогічного віку.

При бактеріологічному дослідженні на початку лікування дисбіоз різного ступеня було виявлено практично у всіх хворих, у тому числі у 41 (95,3%) дитини з функціональними захворюваннями кишечника та у 32 (100%) дітей з органічними захворюваннями. Отримані результати збігаються з даними літератури про широке розповсюдження дисбіотичних порушень мікробіоценозу кишечника серед дітей не тільки з органічними, але й з функціональними захворюваннями кишечника [24,35].

Бактеріологічне дослідження фекалій після проведеного лікування показало, що включення в комплекс терапії препарату «Біоспорин-Біофарма» сприяло нормалізації стану мікробіоти кишечника у переважної більшості дітей, як за рахунок відновлення нормального рівня індивідуальної мікрофлори (концентрація біфідобактерій у копрофільтратах підвищилась до $9,5 \pm 0,83$ ІгК/УО/г, лактобактерій — до $8,6 \pm 0,7$ ІгК/УО/г, $p < 0,01$), так і за рахунок зменшення концентрації умовно-патогенної та грибкової флори у 2–2,5 разу ($p < 0,01$). Поряд з нормалізацією кількості анаеробної мікрофлори виявлено відновлення числа аеробної мікрофлори (*E. coli* з нормальними властивостями), про що свідчило

підвищення абсолютної їх кількості з $6,1 \pm 0,52$ IgKYO/г до $7,2 \pm 0,5$ IgKYO/г ($p < 0,05$).

Бактеріологічні дослідження, проведені при ретроспективному обстеженні дітей, показали більш стійкий нормалізуючий ефект від застосування двохетапної схеми корекції дисбіозу з використанням препарату «Біоспорин-Біофарма».

Цікавим є вивчення показників імунної системи та впливу препарату «Біоспорин-Біофарма» на імунітет хворих дітей. Дослідження показали, що концентрація TNF- α у хворих дітей була значно вищою порівняно із здоровими ($22,3 \pm 1,8$ пг/мл, норма $7,43 \pm 0,56$ пг/мл), при цьому виявлено більш значне підвищення у дітей з органічною патологією кишечника. Отримані результати свідчать про прямий зв'язок впливу УПМ на імунні реакції організму людини. Як відомо, бактеріальні антигени є одними з найбільш сильних індукторів синтезу цитокінів [26].

Визначення концентрації TNF- α крові після проведеного лікування показало зменшення його рівня у всіх дітей, більш суттєве (у понад 2,5 разу), з наближенням показника до норми, у групі «Біоспорин-Біофарма». У дітей групи порівняння позитивні зміни були менш виразними (зменшення у 1,8 разу), а рівень TNF- α крові залишився вірогідно вищим, ніж у групі контролю ($p < 0,05$).

Вивчення стану місцевого імунітету на початку лікування показало суттєве зниження в копрофільтратах концентрації як SIgA ($0,35 \pm 0,04$ г/л, норма — $0,67 \pm 0,07$ г/л, $p < 0,05$), так і лізоциму ($28,3 \pm 2,6$ мг/л, норма — $63,5 \pm 6,4$, $p < 0,05$).

Імунологічне обстеження після закінчення курсу лікування показало, що рівень SIgA у дітей основної групи підвищився і наблизився до нормального рівня $0,62 \pm 0,05$ г/л ($p < 0,05$). У дітей цієї групи також було відмічено збільшення концентрації лізоциму в динаміці спостереження — після закінчення курсу лікування цей показник склав $54,9 \pm 5,7$ мг/л, що достовірно вище стартового рівня ($p < 0,05$).

У дітей групи порівняння концентрація факторів місцевого імунітету в копрофільтратах також мала тенденцію до підвищення (після завершення курсу лікування SIgA був виявлений у концентрації $0,43 \pm 0,04$ г/л, лізоцим — $39,5 \pm 4,2$ мг/л), але була достовірно меншою, ніж в основній групі та групі контролю ($p < 0,05$).

Клінічні спостереження за дітьми в динаміці лікування показали швидше зменшення або зникнення патологічних симптомів з боку ШКТ у дітей, яким призначалася двохетапна схема корекції порушень мікробіоценозу кишечника.

Ретроспективне клінічне обстеження через два місяці після закінчення курсу пробіотикотерапії показало, що 33 (82,5%) дітей основної групи на момент огляду не мали скарг з боку ШКТ. Тільки 7 (17,5%) дітей цієї групи мали епізоди кишкових розладів або загострення основного захворювання. У групі порівняння у 19 (54,3%) дітей виявлені різні патологічні симптоми з боку ШКТ, у тому числі порушення частоти та/або характеру стільця — у 14 дітей, метеоризм — у 11 дітей, кишкові кольки або абдомінальний больовий синдром — у 12 дітей.

Клінічне обстеження дітей у динаміці лікування та ретроспективне спостереження свідчать про більш виразний та тривалий терапевтичний ефект пробіотикотерапії із застосуванням препарату «Біоспорин-Біофарма», при цьому індивідуальна переносимість препарату була хорошою у всіх (100%) дітей.

Висновки

Споротвірні пробіотики на основі бактерій роду *Bacillus* за рахунок своїх властивостей та особливостей біологічної дії забезпечують необхідні умови для швидкого та ефективного усунення мікробіотичних порушень та відновлення нормального стану мікробіоти ШКТ при різних патологічних станах та захворюваннях.

Яскравим представником споротвірних пробіотиків є препарат «Біоспорин-Біофарма» виробництва компанії «ПрАТ Біофарма», оскільки до його складу входять два види бактерій — *Bacillus subtilis* УКМ В-5007 та *Bacillus licheniformis* УКМ В-5514, які діють синергічно. На відміну від інших пробіотиків на основі споротвірних бактерій, препарат «Біоспорин-Біофарма» має найбільшу антагоністичну активність по відношенню до бактеріальних агентів.

Дані літератури та результати власних досліджень вказують на високу ефективність «Біоспорин-Біофарма», який забезпечує швидке та ефективне відновлення нормальної кишкової мікрофлори за рахунок швидкої елімінації патогенних та умовно-патогенних бактерій, грибової флори, а також позитивного впливу на стан загального та місцевого імунітету, цитопротекторних властивостей слизового бар'єру кишечника.

Клінічними дослідженнями доведена добра переносимість та високий профіль безпеки препарату «Біоспорин-Біофарма», у тому числі раннього віку.

Наведені у статті дані дозволяють рекомендувати «Біоспорин-Біофарма» для широкого застосування у педіатричній практиці у якості пробіотичного препарату першої ланки (на початку лікування) у комплексній терапії функціональних порушень та органічної патології кишечника у дітей та профілактики захворювань ШКТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антимикробная активность Биоспорина: исследование in vitro / О. П. Корнийчук, Л. М. Бутова, Г. С. Лаврик [и др.] // Совр. педиатрия. — 2013. — Т. 55, № 6. — С. 61—66.
2. Ведущие проявления хронических запоров у детей и возможные пути их разрешения / В. В. Корнева, В. Г. Козачук, Е. А. Боярская [и др.] // Совр. педиатрия. — 2014. — № 5 (61). — С. 128—135.
3. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных / И. В. Дармов, И. Ю. Чичерин, И. П. Погорельский [и др.] // Кишечная микрофлора (Инновационный сборник научных статей). — 2013. — Вып. 2. — С. 31—35.
4. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных / И. В. Дармов, И. Ю. Чичерин, И. П. Погорельский [и др.] // Журн. инфектол. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 68—74.
5. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в условиях in vitro, имитирующих процесс пищеварения у человека // И. В. Дармов, И. Ю. Чичерин, И. П. Погорельский, И. А. Лундовских //

- Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 3. — С. 6—11.
6. Германенко И. Г. Дисбактериоз кишечника у детей / И. Г. Германенко // *Международ. обзоры: клин. практика и здоровье.* — 2014. — № 2. — С. 67—72.
 7. Заместительное действие пробиотиков: миф или реальность / Чичерин И. Ю., Дармов И. В., Погорельский И. П. [и др.] // *Кишечная микрофлора (Инновационный сборник научных статей).* — 2013. — Вып. 2. — С. 8—11.
 8. Инновационные многовидовые мультиштаммовые пробиотики в клинической практике / Э. П. Яковенко, Е. В. Аникина, А. В. Яковенко [и др.] // *Лечащий врач.* — 2014. — № 5. — С. 15—212.
 9. Использование Биоспорина-Биофарма в терапии хронических запоров у детей В. В. Корнева, В. Г. Козачук, Е. А. Боярская, М.А. Капичина // *Совр. педиатрия.* — 2010. — Т. № 3 (31). — С. 108—113.
 10. Калюжин О. В. Пробиотики как современные средства укрепления противоинфекционной иммунной защиты: миф или реальность? / О. В. Калюжин // *РМЖ.* — 2012. — № 28. — С. 1395—1402.
 11. Коррекция биоспорином нарушений микробиоценоза кишечника у новорожденных детей (краткое сообщение) / И. Б. Сорокулова, Л. А. Сафронова, В. П. Виноградов [и др.] // *Рос. вестн. перинат. и педиатрии.* — 2008. — № 5. — С. 17—19.
 12. Костюкевич О. И. Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза / О. И. Костюкевич // *РМЖ.* — 2011. — № 5. — С. 304—309.
 13. Леженко Г. О. Досвід застосування препарату Біоспорин-Біофарма в корекції функціональних розладів шлунково-кишкового тракту у дітей грудного віку / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова // *Здоровье ребенка.* — 2014. — Т. 8, № 7. — С. 7—10.
 14. Марушко Р. В. Застосування препарату «Біоспорин-Біофарма» для корекції дисбіозу кишечника у дітей раннього віку / Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко // *Совр. педиатрия.* — 2015. — Т. 66, № 2. — С. 77—83.
 15. Марушко Р. В. Роль пробиотиков в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей раннего возраста / Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко // *Совр. педиатрия.* — 2014. — Т. 7, № 63. — С. 106—113.
 16. Марушко Р. В. Эффективность применения самоэлиминирующихся пробиотиков-антагонистов при заболеваниях кишечника у детей раннего возраста / Р. В. Марушко, Т. Л. Марушко // *Совр. педиатрия.* — 2014. — № 8 (64). — С. 90—98.
 17. Похиленко В. Д. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность / В. Д. Похиленко, В. В. Перельгин // *Химич. и биол. безопасность.* — 2007. — № 2—3. — С. 32—33.
 18. Применение Биоспорина при лечении кишечных инфекций / Легеза К. Н., Чаплинский В. Я., Сорокулова И. Б. [и др.] // *Совр. педиатрия.* — 2013. — № 5. — С. 1—3.
 19. Псахис И. Б. Современные возможности и перспективы использования пробиотиков группы самоэлиминирующихся антагонистов в терапии инфекционных заболеваний / И. Б. Псахис, Т. Е. Маковская // *Здоровье ребенка.* — 2014. — Т. 55, № 4. — С. 91—95.
 20. Сафонова М. А. Пробиотические препараты для коррекции микробиоценоза кишечника / М. А. Сафонова, О. Ю. Кузнецов // *Вестн. Ивановской мед. акад.* — 2012. — Т. 17, № 1. — С. 49—54.
 21. Скрыпник И. Н. Современные спорообразующие пробиотики в клинической практике / И. Н. Скрыпник, А. С. Маслова // *Суч. гастроентерол.* — 2009. — № 3, № 47. — С. 81—90.
 22. Споровые пробиотики / И. Г. Осипова, Н. А. Михайлова, И. Б. Сорокулова [и др.] // *Журн. микробиол.* — 2003. — № 3. — С. 113—119.
 23. Сравнительная оценка выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях *in vitro* // И. В. Дармов, И. Ю. Чичерин, И. П. Погорельский [и др.] // *Кишечная микрофлора : сб. науч. ст.* — 2012. — № 1. — С. 11—15.
 24. Урсова Н. И. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста: проблема, анализ обобщенных данных / Н. И. Урсова // *Совр. педиатрия.* — 2009. — № 8 (6). — С. 48—54.
 25. 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.
 26. Шумилов П. В. Нерешенные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника у детей. Роль пристеночной микрофлоры кишечника / П. В. Шумилов // *Педиатрич. фармакол.* — 2010. — Т. 7, № 5. — С. 54—58.
 27. *Bacillus subtilis* isolated from the human gastrointestinal tract / Hong H. A., Khaneja R., Tam N. M. [et al.] // *Res. Microbiol.* — 2009. — Vol. 160, № 2. — P. 134—143.
 28. Bader J. Spore-forming bacteria and their utilisation as probiotics / J. Bader, A. Albin, U. Stahl // *Benef. Microbes.* — 2012. — Vol. 3, № 1. — P. 67—75.
 29. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment / X. C. Morgan, T. L. Tickle, H. Sokol [et al.] // *Genome Biol.* — 2012. — Vol. 13, № 9. — P. 79.
 30. Effect of *Bacillus subtilis* PB6, a natural probiotic on colon mucosal inflammation and plasma cytokines levels in inflammatory bowel disease / R. Selvam, P. Maheswari, P. Kavitha [et al.] // *Indian J. Biochem. Biophys.* — 2009. — Vol. 46, № 1. — P. 79—85.
 31. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, E. M. Quigley, B. E. Lacy [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 109, № 10. — P. 1547—1561.
 32. Guandalini S. Prebiotics and probiotics in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease in children / S. Guandalini, E. Cernat, D. Moscoso // *Benef. Microbes.* — 2014. — Vol. 12. — P. 1—9.
 33. Hong H. A. The use of bacterial spore formers as probiotics / H. A. Hong, H. Duc, S. M. Cutting // *FEMS Microbiol. Rev.* — 2004. — Vol. 29, № 4. — P. 813—835.
 34. *In vitro* evaluation of the antimicrobial activity of a range of probiotics against pathogens: Evidence for the effects of organic acids / Tejero-Sarinena, J. Barlow, A. Costabile [et al.] // *Anaerobe.* — 2014. — Vol. 18, № 5. — P. 530—538.
 35. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis / Tojo R., Suarez A., Clemente M.G. [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, № 41. — P. 15163—15176.
 36. Mechanisms of Probiosis and Prebiosis: Considerations for Enhanced Functional Foods / D. M. A. Saulnier, K. J. Spinler, G. R. Gibson [et al.] // *Curr. Opin. Biotechnol.* — 2009. — Vol. 20, № 2. — P. 135—141.
 37. Mongkolthanaruk W. Classification of *Bacillus* beneficial substances related to plants, humans and animals / W. Mongkolthanaruk // *J. Microbiol. Biotechnol.* — 2012. — Vol. 22, № 12. — P. 1597—1604.
 38. Probiotic actions on diseases: implications for therapeutic treatments / Chiu Y. H., Lin S. L., Tsai J. J., Lin M. Y. // *Food Funct.* — 2014. — Vol. 5, № 4. — P. 625—634.
 39. Spores from two distinct colony types of the strain *Bacillus subtilis* PB6 substantiate anti-inflammatory probiotic effects in mice / Foligne B., Peys E., Vandekerckhove J. [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2012. — Vol. 31, № 6. — P. 987—994.
 40. Suvorov A. Gut microbiota, probiotics, and human health / A. Suvorov // *Biosci. Microbiota Food Health.* — 2013. — Vol. 32, № 3. — P. 81—91.

41. The *Bacillus subtilis* quorum-sensing molecule CSF contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter / M. Fujiya, M. W. Musch, Y. Nakagawa [et al.] // *Cell Host Microbe*. — 2007. — Vol. 1, № 4. — P. 299—308.
42. The safety of two *Bacillus* probiotic strains for human use / I. B. Sorokulova, I. V. Pinchuk, M. Denayrolles [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53, № 4. — P. 954—963.
43. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota / J. L. Round, S. M. Lee, J. Li [et al.] // *Science*. — 2011. — Vol. 332. — P. 974—977.
44. Urdaci M. C. *Bacillus clausii* probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities / M. C. Urdaci, P. Bressollier, I. Pinchuk // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 38, № 6. — P. 86—90.
45. Williams P. *Bacillus subtilis*: a shocking message from a probiotic / P. Williams // *Cell Host Microbe*. — 2007. — Vol. 1, № 4. — P. 248—249.
46. Williams P. Quorum sensing, communication and cross-kingdom signaling in the bacterial world / P. Williams // *Microbiology*. — 2007. — Vol. 153. — P. 3923—3938.
-

Спорообразующие пробиотики и их применение у детей

Р.В. Марушко

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

Обобщены данные литературы о спорообразующих пробиотиках, а также опыт их использования при патологии желудочно-кишечного тракта у детей. Анализ приведенных данных позволяет рекомендовать применение препарата «Биоспорин-Биофарма» как в целях профилактики, так и в комплексной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта на всех уровнях оказания медицинской помощи детям, в том числе раннего возраста.

Ключевые слова: спорообразующие пробиотики, дети, препарат «Биоспорин-Биофарма».

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):77-84; doi10.15574/SP.2015.68.77

Sporforming probiotics and their usage in children

R.V. Marushko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine,» Kiev, Ukraine.

The data of literature about spore-forming probiotics, as well as their usage in the pathology of the gastrointestinal tract in children were summarized. Analysis of the data allows us to recommend the preparation «Biosporin-Biopharma» for preventive measures and treatment of gastrointestinal tract diseases at all levels of children health care, including infants.

Key words: spore-forming probiotics, children, preparation «Biosporin-Biopharma».

Сведения об авторах:

Марушко Ростислав Владимирович — к. мед. н., вед. науч. сотр. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста, зав. науч. отделением, медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве, гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 30.04.2015 г.

УДК 616.98-08-053.2:615.281

О.Ю. Белоусова, Е.Б. Ганзий

Применение синбиотика «Колифагина ПРО» в комплексной терапии хеликобактерассоциированных заболеваний у детей

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):85-90

Цель: оценить влияние синбиотика «Колифагина ПРО» на клиническую картину и изменения кишечного биоценоза у детей с хеликобактерассоциированной патологией гастродуоденальной зоны.

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 52 ребенка в возрасте от 8 до 17 лет с хеликобактерассоциированным гастродуоденитом. Обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с протоколом. С первого дня антихеликобактерной терапии дети получали Колифагина ПРО по одному флакону один раз в день в течение 10 дней.

Результаты. На фоне применения Колифагина ПРО нормализовались копрологические показатели; у 84,6% больных к моменту окончания лечения нормализовался либо имел устойчивую тенденцию к нормализации микробный пейзаж кишечника, что соответствовало клиническому улучшению: значительное уменьшение болевого синдрома наблюдалось у 50 (96,2%) больных, исчезновением метеоризма — у 19 (90,5%) больных, урчание в животе сохранилось только у одного ребенка.

Выводы. Эффективность и безопасность препарата «Колифагина ПРО» позволяют рекомендовать его в педиатрической практике в качестве лечебно-профилактического средства при проведении антихеликобактерной терапии.

Ключевые слова: хеликобактерассоциированные заболевания, антихеликобактерная терапия, кишечный биоценоз, Колифагина ПРО.

Введение

Среди хронических заболеваний пищеварительной системы особое место занимают поражения органов гастродуоденальной зоны, на долю которых приходится 70–75% гастроэнтерологических заболеваний у детей. Распространенность патологии органов гастродуоденальной зоны среди детского населения зависит от многих факторов — санитарно-гигиенических, социально-экономических, антропогенной нагрузки, благодаря чему в последние годы четко просматривается тенденция к значительному омоложению гастродуоденальной патологии у детей, увеличению частоты деструктивных процессов, длительному рецидивирующему течению. Однако ведущая роль в этиологии этих заболеваний по-прежнему принадлежит инфекционному фактору — специфический инфекционный агент *Helicobacter pylori*, обнаруживаемый на поверхности эпителиальных клеток и в глубине желудочных ямок большинства больных с гастродуоденальной патологией, определяет развитие воспалительных и деструктивных заболеваний органов гастродуоденальной зоны у огромного количества детей и подростков. Широкая распространенность заболеваний гастродуоденальной зоны, ассоциированных с хеликобактериозом, особенно в детском возрасте, требует проведения эрадикационной терапии, применение которой нередко сопровождается развитием антибиотикассоциированных нарушений со стороны кишечной микрофлоры у большинства пациентов, что значительно ухудшает переносимость терапии и утяжеляет прогнозы заболевания [3,6,10].

Без сомнения, состав кишечной микробиоты является наиболее уязвимым звеном при применении терапевтических схем многих соматических патологий, однако наибольшие изменения со стороны микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) фиксируются именно при использовании антибактериальных препаратов [5,9]. Антибиотики различных групп способны не только угнетать жизнедеятельность патогенных микроорганизмов, но и влиять на стабильность индигенной флоры, в результате чего становится возможным размножение сапрофитных

микроорганизмов с приобретенными патогенными свойствами, обладающих высокой устойчивостью к лекарственным препаратам. В условиях нарушенного микробного равновесия также изменяются антигенные свойства нормальной микрофлоры, а условно-патогенная флора приобретает новые качественные характеристики. Изменение состава кишечной микрофлоры может приводить к повреждению энтероцитов и повышению проницаемости их мембран для макромолекул. У некоторых пациентов могут возникнуть побочные реакции в виде кожных высыпаний и диспептических проявлений, а в более тяжелых случаях развиться поражение внутренних органов и систем: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, энцефало- или нефропатия, лекарственные поражения печени [8]. С другой стороны, помимо антибактериальных препаратов, при использовании стандартных антихеликобактерных схем кишечная микробиота страдает и от применения антисекреторных препаратов: нарушение pH содержимого желудка вследствие снижения продукции соляной кислоты приводит к дополнительному нарушению защитной функции кислотного барьера и колонизации кишечника условно-патогенной микрофлорой. Основные продукты жизнедеятельности условно-патогенной микрофлоры — индол, сероводород, скатол и бактериальные токсины — нарушают двигательную активность ЖКТ, негативно воздействуют на слизистую, способствуя формированию и развитию диспептических проявлений. В фекалиях человека увеличивается количество условно-патогенных микроорганизмов, которые у здорового пациента отсутствуют или встречаются в незначительном количестве, и одновременно наблюдается уменьшение количества кишечной палочки, бифидо-, лактобактерий. Эти изменения могут быть как преходящими, транзиторными, кратковременными, так и более продолжительными, сохраняющимися в течение нескольких лет и негативно влияющими на качество жизни и состояние здоровья ребенка в дальнейшем.

Антибиотики, наряду с антисекреторными средствами (ингибиторами протонной помпы — ИПП), являются обязательным компонентом схем эрадикационной тера-

пии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний у детей, даже несмотря на то, что антибактериальные препараты разных групп при их использовании могут вызывать достаточно разнообразные нарушения со стороны кишечника: так, при приеме пенициллинов может возникнуть сегментарный колит, а клавулановая кислота, входящая в состав комбинированных антибиотиков пенициллинового ряда, обладает выраженным послабляющим эффектом. Четырнадцать макролиды (кларитромицин, азитромицин), раздражая мотилиновые рецепторы толстой кишки, также могут способствовать усилению перистальтики и учащению стула, одновременно с этим макролиды умеренно угнетают рост симбионтной микрофлоры и способствуют увеличению количества клебсиелл, протеев, псевдомонад и росту *C. difficile*. Ампициллины значительно подавляют рост аэробной и анаэробной микрофлоры и способствуют незначительному увеличению количества представителей рода *Enterobacteriaceae*. Фторхинолоны значительно угнетают рост микроорганизмов ряда *Enterobacteriaceae*, в меньшей степени — энтерококков и анаэробных микроорганизмов, не способствуя при этом росту грибов и *C. difficile*. Цефалоспорины (цефоперазон, цефтриаксон), выделяясь в просвет кишечника с желчью, могут способствовать возникновению и развитию синдрома мальабсорбции, а тетрациклины и неомицин оказывают общее токсическое воздействие на слизистую кишечника [1,2]. Конечно, при проведении эрадикационной терапии, обязательным компонентом которой являются антибиотики, используются далеко не все указанные выше группы препаратов — среди значительного количества предложенных и существенно различающихся по составу и длительности лечения схем наиболее высокую терапевтическую эффективность подтвердили схемы первой линии, включающие применение амоксициллина и кларитромицина. Положительный эффект эрадикации инфекции *H. pylori* на течение и прогноз ассоциированных с применением этих препаратов заболеваний доказан в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, отражен в метаанализах этих исследований и закреплен международными консенсусами (Маастрихтские соглашения I–III) [5,4,7,11,12].

Учитывая большое количество антибиотикассоциированных нарушений микрофлоры кишечника при проведении антихеликобактерной терапии, также следует обратить внимание на ухудшение ее переносимости. Поэтому перспективным направлением в лечении хеликобактерной инфекции является применение пробиотиков — препаратов, содержащих различные штаммы бифидо- и/или лактобактерий, эффективность которых при коррекции гастроинтестинальных осложнений антибиотикотерапии была доказана множеством рандомизированных исследований. Целью рядом работ было показано, что лактобактерии (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*) могут подавлять адгезию *H. pylori* к мембранам эпителиоцитов и размножение *H. pylori*, а добавление этих препаратов в стандартные схемы лечения увеличивает процент эрадикации и снижает возможность возникновения побочных явлений [4,9].

Учитывая многообразие выполняемых функций и многогранность положительного терапевтического воздействия, применение пробиотиков является не просто заместительной терапией при нарушениях кишечного биоценоза — пробиотические средства могут использоваться для решения более комплексных задач, их воздействие на различные системы нашего организма разнообразно и нуждается в дальнейшем изучении.

Как в Украине, так и за рубежом, с каждым годом появляется все большее количество новых современных

препаратов пробиотического профиля — они активно изучаются и назначаются пациентам с самыми различными заболеваниями. Так, при опросе американских докторов, проведенном Американской академией педиатрии в 2010 году [12], 86% из которых были гастроэнтерологами, 93% респондентов ответили, что, по крайней мере, некоторые из их пациентов регулярно принимают пробиотики. Без сомнения, препараты, относящиеся в пробиотиками, имеют массу доказанных положительных эффектов воздействия на организм человека (защитные, иммунные, детоксикационные, синтетические, регенераторные), однако конкретный положительный эффект может быть приписан не группе пробиотиков в целом, а только конкретному штамму (или штаммам), эффективность которых была подтверждена РПКИ и метаанализами. К сожалению, некоторые из пищевых добавок, распространяемых в нашей стране, не обладают доказанной эффективностью и безопасностью, поэтому важной и зачастую нелегкой задачей оказывается выбор наиболее оптимального пробиотика для каждого конкретного пациента и каждой конкретной патологии.

По мнению S.L. Gorbach (2000) [13], современные пробиотики должны соответствовать определенным строгим требованиям: 1) быть фено- и генотипически классифицируемыми; 2) не обладать патогенностью; 3) сохраняться живыми; 4) быть кислотоустойчивыми или заключаться в кислотоустойчивую капсулу; 5) быть способными к адгезии к кишечному эпителию; 6) быть способными к колонизации кишечника; 7) быть безопасными.

Препарат «Колифагина ПРО», не так давно появившийся на украинском рынке, является современным синбиотиком, содержащим два штамма, подтвердивших свою безопасность и высокую клиническую эффективность в плацебо-контролируемых исследованиях и одобренных ВОЗ, ФАО (Комиссией по стандартам качества и безопасности пищевых продуктов) — *Bifidobacterium Breve BR03* (>1 млрд КОЕ), *Lactobacillus Rhamnosus LR06* (>1 млрд КОЕ). В состав препарата также входят фруктоолигосахариды пребиотических волокон, которые являются питательными веществами для бактерий с бифидогенным эффектом и способствуют бактериальной колонизации и целостности иммунной системы. Препарат «Колифагина ПРО» во флаконах изготовлен по сложной запатентованной технологии (микрочапуляции), что позволяет бактериям проходить через желудочный барьер, достигая кишечника живыми и жизнеспособными.

Колифагина ПРО во флаконах содержит два генетически типированных запатентованных штамма (*Bifidobacterium Breve BR03*: регистрационный номер DSM 16604; *Lactobacillus Rhamnosus LR06*: регистрационный номер DSM 21981), которые выживают при комнатной температуре. *Bifidobacterium Breve BR03* и *Lactobacillus Rhamnosus LR06* считаются особенно эффективными для нормализации нарушений кишечной экосистемы, так как способны к стимуляции естественной физиологической реакции иммунной системы кишечника, необходимой для поддержания кишечного и мочевого гомеостаза. *Lactobacillus Rhamnosus LR06* вызывает дозозависимое увеличение уровня цитокинов, модулирует иммунный ответ на инфекции, в то же время улучшая гомеостаз урогенитального тракта. Этот вид лактобактерий, как было отмечено в исследованиях, оказывает антагонистическое действие в отношении различных биотипов кишечной палочки.

Целью исследования было оценить влияние синбиотика Колифагина ПРО на клиническую картину и измене-

Таблица 1

Характеристика жалоб у наблюдаемых детей

| Жалоба | Абс. (%) |
|---------------------------------|-----------|
| Болевой синдром | 52 (100) |
| Характер боли: | |
| ноющие | 42 (80,8) |
| колющие | 10 (19,2) |
| Локализация боли | |
| эпигастрий | 29 (55,8) |
| пилородуоденальная зона | 23 (44,2) |
| Связь с приемом пищи | 27 (51,9) |
| Диспептические явления: | |
| изжога | 9 (17,3) |
| отрыжка | 25 (48,1) |
| тошнота | 19 (36,5) |
| урчание в животе | 7 (13,5) |
| метеоризм | 21 (40,4) |
| неустойчивый стул | 13 (25) |
| Астено-невротические проявления | 34 (65,6) |

ния кишечного биоценоза у детей с НР-ассоциированной патологией гастродуоденальной зоны.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 52 ребенка в возрасте от 8 до 17 лет с НР-ассоциированным гастродуоденитом, который проводилась эрадикационная антихеликобактерная терапия. Критериями исключения и прекращения исследования были непереносимость составляющих препарата в анамнезе, отказ от приема препарата, необходимость дополнения лечения назначением других препаратов, влияющих на состав кишечной микрофлоры.

Мальчиков и девочек было поровну. Длительность заболевания до года отмечалась у 20 (38,5%), от года до трех лет — у 15 (28,8%), свыше трех лет — у 17 (32,7%) детей. Обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с приказом МЗ Украины № 59 [7]. Основной диагноз был верифицирован на основании клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных методов диагностики: всем детям проводилось эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта (фиброзоэзофагогастродуоденоскопия). У 49 пациентов был диагностирован хронический гастродуоденит с различной степенью выраженности изменений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки: у 29 (55,8%) детей выявлен неструктивный гастродуоденит, у 20 (38,5%) — эрозивный гастродуоденит, у трех мальчиков старшего возраста (5,8%) была диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Диагностика инфекции НР проводилась при помощи дыхательного хелик-теста. Воспалительно-деструктивные изменения гастродуоденальной зоны у всех детей (100%) были ассоциированы с *H. pylori*. Также у 100% детей проводились копрологическое и бактериологическое исследование кала до начала курса лечения и через неделю после его окончания. Всем пациентам была

назначена стандартная 7-дневная эрадикационная схема, включавшая препарат ИПП, антибактериальные препараты (амоксциллин + кларитромицин или нитрофурановый препарат), коллоидный субцитрат висмута. Препараты принимались два раза в день. С первого дня антихеликобактерной терапии дети получали также Колифагина ПРО по одному флакону один раз в день в течение 10 дней. Интервал между приемом пробиотика и антибактериальных препаратов составлял не менее трех часов.

Результаты исследований и их обсуждение

Все дети поступили в гастроэнтерологическое отделение стационара 19 городской детской клинической больницы г. Харькова в периоде обострения заболевания, с болями в животе различной интенсивности, преимущественно в эпигастрии и пилородуоденальной зоне; диспептическими проявлениями; признаками хронической неспецифической интоксикации (табл. 1).

Данные расширенного копрологического исследования наших пациентов (до и после лечения) представлены в таблице 2. Как видно из таблицы, до начала лечения у 42 (80,7%) детей определялось повышенное содержание внеклеточного крахмала (амилорея 1 типа), у 20 (38,5%) — внутриклеточного крахмала (амилорея 2 типа); у 32 пациентов (61,5%) обнаружена клетчатка переваримая; наличие слизи в кале определялось у 21 (40,4%) ребенка. После 10-дневной терапии синбиотиком Колифагина ПРО увеличилось количество пациентов, имеющих оформленный стул (с 61,5% при первом осмотре до 86,5% при повторном обследовании), уменьшились проявления амилореи (повышенное содержание внеклеточного крахмала сохранялось у 9 (17,3%), внутриклеточного — у 5 (9,6%) детей; клетчатка переваримая выявлена у 11 (21,2%), слизь в кале — у 3 (5,8%) больных).

Таким образом, у подавляющего большинства больных (84,6%) к моменту окончания лечения микробный пейзаж кишечника нормализовался либо имел устойчивую тенденцию к нормализации. Это соответствовало клиническому улучшению: в ходе клинического наблюдения у обследуемых детей отмечалась положительная динамика, характеризующаяся значительным уменьшением болевого синдрома у 50 (96,2%) больных, исчезновением метеоризма у 19 (90,5%) больных и урчания в животе (сохранилось у одного ребенка).

Состав кишечной микробиоты до и после лечения, определявшийся по стандартной методике бактериологического исследования кала, показан в табл. 3. У всех пациентов с НР-ассоциированной патологией на момент окончания эрадикационной терапии были выявлены изменения со стороны кишечного микробиома, причем нарушения носили не столько количественный, сколько качественный характер. Количественные изменения состояли в снижении индигенной микрофлоры (было отмечено уменьшение количества бифидобактерий у 86,5% и лактобактерий — у 23% детей), что нельзя недооценивать,

Таблица 2

Данные расширенного копрологического исследования

| Жалоба | До начала лечения | | После окончания курса лечения | |
|-------------------------|-------------------|------|-------------------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Крахмал внеклеточный | 42 | 80,7 | 9 | 17,3 |
| Крахмал внутриклеточный | 20 | 38,5 | 5 | 9,6 |
| Клетчатка переваримая | 32 | 61,5 | 11 | 21,2 |
| Оформленный стул | 32 | 61,5 | 45 | 86,5 |
| Слизь в кале | 21 | 40,4 | 3 | 5,8 |

Таблица 3

Состояние кишечной микробиоты у детей с НР-ассоциированной патологией гастродуоденальной зоны

| Количественные изменения | | |
|--|----------------|-------------------|
| | До лечения (%) | После лечения (%) |
| Снижение количества бифидобактерий 10^8 | 45 (86,5%) | 27(51,9) |
| Снижение количества лактобактерий 10^6 | 12 (23%) | 5 (9,6) |
| Качественные изменения | | |
| Лактозонегативная кишечная палочка | 7 (13,5) | - |
| <i>Ent. Aerogenes</i> | 31 (59,6) | 8 (15,4) |
| <i>St. aureus</i> | 9 (17,3) | 1 (1,9) |
| <i>K. pneumoniae</i> | 8 (15,4) | 2 (3,8) |
| Клостридии | 5 (9,6) | 2 (3,8) |
| Грибы рода <i>Candida</i> | 10 (19,2) | 3 (5,7) |

т.к. подобного рода изменения обуславливают торможение процессов утилизации организмом ребенка биологически активных веществ, усиление бродильных и гнилостных процессов. Качественные изменения состава микрофлоры заключались в появлении условно-патогенной микрофлоры — росте *Ent. aerogenes* (59,6%), *St. aureus* (17,3%), *K. pneumoniae* (15,4%), грибов рода *Candida* (19,2%) и клостридий (9,6%); также было отмечено появление кишечной палочки с измененными (лактозонегативными) свойствами (13,5%), снижение ее защитных свойств. Полученные данные свидетельствуют о наличии значительных нарушений со стороны кишечной микробиоты у больных с НР-ассоциированной патологией, которые, безусловно, требуют соответствующей коррекции.

Состояние кишечного биоценоза после проведенной терапии характеризовалось улучшением количественных и качественных показателей, у половины пациентов (25 детей — 48,1%) выявлены нормальные значения бифидобактерий и у 47 (90%) больных — лактобактерий. У большинства детей к окончанию курса лечения значи-

тельно снизилось количество условно-патогенных микроорганизмов.

Выводы

1. Результаты применения синбиотика «Колифагина ПРО» свидетельствуют о его высокой клинической и бактериологической эффективности в терапии НР-ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны у детей.
2. Синбиотик «Колифагина ПРО» поддерживает нормальный микробный баланс кишечника на фоне курса антибиотикотерапии, улучшает процессы пищеварения и способствует ингибированию роста условно-патогенной флоры.
3. Синбиотик «Колифагина ПРО» отличается хорошей индивидуальной переносимостью, отсутствием побочных эффектов.
4. Эффективность и безопасность препарата «Колифагина ПРО» позволяют рекомендовать его в педиатрической практике в качестве лечебно-профилактического средства при проведении антихеликобактерной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаян М. Л. Современные методы профилактики антибиотико-ассоциированных диарей у детей / М. Л. Бабаян // РМЖ. — 2005. — Т. 13, № 18. — С. 1206—07.
2. Бельмер С. В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника / С. В. Бельмер // РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 3.
3. Дехнич Н. Н. Лечение *H. pylori*-инфекции у детей и пробиотики / Н. Н. Дехнич, Н. В. Иванчик // Педиатрия. — 2014. — № 2. — С. 41—44.
4. Дроздова С. Н. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей / С. Н. Дроздова, Е. А. Корниенко, Н. Б. Серебряная // РМЖ. — 2005. — № 13 (3). — С. 168—170.
5. Корниенко Е. А. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* у детей. Методическое пособие для врачей «BIOCODEX» / Е. А. Корниенко. — С.1—56.
6. Корсунский А. А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей / А. А. Корсунский, П. Л. Щербаков, В. А. Исаков. — М.: ИД Медпрактика, 2002. — 168 с.
7. Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям її захворюваннями органів травлення: наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013 р. [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
8. Урсова Н. И. Антибиотико-ассоциированная диарея: выбор пробиотика с позиций медицины, основанной на доказательствах / Н. И. Урсова // Трудный пациент. — 2013. — Т. 11, № 2—3. — С. 18—23.
9. Хавкин А. И. Роль пробиотической терапии при инфекции *Helicobacter pylori* у детей / А. И. Хавкин, С. Ф. Блат // Детские инфекции. — 2007. — № 4. — С. 53—58.
10. Хавкин А. И. Современные принципы антихеликобактерной терапии у детей / А. И. Хавкин, Н. С. Жихарева // РМЖ: Детская гастроэнтерол. и нутрициол. — 2005. — Т. 13, № 3. — С. 137—139.
11. Lesbros-Pantoflickova D. *Helicobacter pylori* and probiotics / D. Lesbros-Pantoflickova, I. Corthesy-Theulaz, A. L. Blum // J. Nutr. — 2007. — Vol. 137 (8). — P. 812—818.
12. Praitano M. M. Probiotics and *Helicobacter pylori* infection / M. M. Praitano, S. Iacono, R. Francavilla // *Medicina Universitaria*. — 2012. — Vol. 14. — P. 217—223.
13. Sherwood L. Gorbach. Probiotics and gastrointestinal health / Sherwood L. Gorbach // *American Journal of Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 95, № 1. — P. 2—4.

Коліфагіна

ПРО

Bifidobacterium Breve BR03
Lactobacillus Rhamnosus LR06

Природньо

Достатньо

Передбачено

Синбіотично



- Коліфагіна ПРО містить *Bifidobacterium Breve BR03* та *Lactobacillus Rhamnosus LR06*, два генетично типові запатентовані, які виживають при кімнатній температурі, та фруктоолігосахариди пребіотичних волокон, які сприяють бактеріальній колонізації та цілісності імунної системи.

- Коліфагіна ПРО виготовлена згідно складної запатентованої технології (мікрокапсуляція), що дозволяє бактеріям проходити через шлунковий бар'єр, досягаючи кишечника живими та життєздатними.

- *Bifidobacterium Breve BR03* та *Lactobacillus Rhamnosus LR06* виявилися особливо ефективними для нормалізації порушень кишкової екосистеми, стимулюючи природну фізіологічну реакцію імунної системи кишечника, необхідну для підтримки кишкового та сечостатевого гомеостазу.

- Коліфагіна ПРО у флаконах не містить глютену та лактози.

ПОКАЗАННЯ: Коліфагіна ПРО у флаконах корисна у відновленні здорового балансу кишкової бактеріальної флори та як доповнення для загального зміцнення стану уrogenітального тракту. Зокрема, у випадку: ятрогенної діареї (викликані антибіотиками та/або іншими препаратами, що викликають пронос); діареї мандрівників (також в якості профілактики); допоміжного засобу при лікуванні циститів і вульвовагінітів як додатку до спеціальних ліків та при попередженні симптомів спалаху кишкового дисбактеріозу; синдрому подразненого кишечника.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА РЕКОМЕНДОВАНА ДОЗА: дітям (старше 3 років) – 1 флакон на день протягом 10 днів; дорослі – 1-2 флакона на день 10-15 днів, при необхідності повторювати курс щомісяця. Переважно слід приймати натщесерце. При лікуванні антибіотиками перед вживанням Коліфагіна ПРО у флаконах необхідно зачекати як мінімум 3 години.

Для того, щоб ефективно знизити ризик діареї мандрівників, вживання Коліфагіна ПРО у флаконах слід розпочати принаймні за тиждень до поїздки та продовжувати протягом поїздки.

Склад: у кришці - суха фаза: сахароза; *Bifidobacterium Breve BR03* (> 1,00 млрд. КУО), *Lactobacillus Rhamnosus LR06* (> 1,00 млрд. КУО); картопляний мальтодекстрин; антиагломерант: діоксид кремнію; у флаконі - рідка фаза: вода, фруктоолігосахариди (2500,00 мг), ароматизатор малини, консерванти: калію сорбат, бензоат натрію; ароматизатор ванілі, підсолоджувачі: сукралоза, сорбітол рідкий 70 %, регулятор кислотності: лимонна кислота.

**МЕАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

3 повною інформацією про Коліфагіна ПРО можна ознайомитись в листку-вкладишу.

Високий, доромані сангірно-ендіокрипичної лікарні, м.п. 12.05.2013 № 05.03.02-02/0208

Застосування синбіотика «Коліфагіна ПРО» у комплексній терапії хелікобактерасоційованих захворювань у дітей
О.Ю. Белоусова, Е.Б. Ганзій

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Мета: оцінити вплив синбіотика «Коліфагіна ПРО» на клінічну картину та зміни кишкового біоценозу у дітей з хелікобактерасоційованою патологією гастродуоденальної зони.

Пацієнти і методи. У дослідженні взяли участь 52 дитини віком від 8 до 17 років з хелікобактерасоційованим гастродуоденітом. Обстеження і лікування пацієнтів проводилось відповідно до протоколу. З першого дня антихелікобактерної терапії діти отримували Коліфагіна ПРО по одному флакону один раз на день протягом 10 днів.

Результати. На тлі застосування препарату «Коліфагіна ПРО» нормалізувалися копрологічні показники; у 84,6% хворих на час закінчення лікування нормалізувався або мав стійку тенденцію до нормалізації мікробний пейзаж кишечника, що відповідало клінічному покращанню: значне зменшення болювого синдрому спостерігалось у 50 (96,2%) хворих, зникнення метеоризму — у 19 (90,5%) хворих, бурчання у животі збереглося тільки в одній дитині.

Висновки. Ефективність та безпечність препарату «Коліфагіна ПРО» дозволяють рекомендувати його у педіатричній практиці у якості лікувально-профілактичного засобу при проведенні антихелікобактерної терапії.

Ключові слова: хелікобактерасоційовані захворювання, антихелікобактерна терапія, кишковий біоценоз, Коліфагіна ПРО.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):85-90

Application of synbiotic «Kolifagina PRO» in the complex treatment of helicobacter associated diseases in children

O.Yu. Belousova, E.B. Ganziy

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Objective: To evaluate the effect of synbiotic «Kolifagina PRO» on the clinical picture and the changes of intestinal biocenosis in children with helicobacter associated pathology of gastroduodenal zone.

Patients and methods. The study included 52 children aged from 8 to 17 years with helicobacter associated gastroduodenitis. Examination and treatment of patients was carried out in accordance with the protocol. On the first day of antihelicobacter therapy children had received Kolifagina PRO by one vial once a day for 10 days.

Results. Due to the application of Kolifagina PRO was normalized scatological figures; in 84.6% of patients by the end of treatment was normalized or had a steady trend towards normalization of the microbial landscape of the intestine, which corresponds to clinical improvement: a significant reduction of pain syndrome was observed in 50 (96.2%) of patients, the disappearance of flatulence in 19 (90.5 %) of patients, rumbling in the stomach was remained only in one child.

Conclusions. The efficacy and safety of «Kolifagina PRO» allow recommending it in pediatric practice as a therapeutic and prophylactic agent during the helicobacter therapy.

Key words: helicobacter associated diseases, antihelicobacter therapy, intestinal biocenosis, Kolifagina PRO.

Сведения об авторах:

Белоусова Ольга Юрьевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования. Адрес: г. Харьков, ул. Котлова, 19; тел. (057) 725-03-58.

Ганзий Елена Богдановна — к.мед.н. доц. каф. педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования. Адрес: г. Харьков, ул. Котлова, 19; тел. (057) 725-03-58.

Статья поступила в редакцию 16.04.2015 г.

УДК 616-097-056.7-053.2:576.8-097

**Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, Ю.С. Степановський,
Р.В. Мостовенко, Д.В. Янушевська, О.В. Гінка, Я.Є. Бойко**

Сімейна середземноморська лихоманка

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна
Західноукраїнський центр дитячої імунології, м.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):91-95; doi10.15574/SP.2015.68.91

Сімейна середземноморська лихоманка (ССЛ) — вроджене автозапальне захворювання, що характеризується епізодами лихоманки із запаленням серозних оболонок. Сімейна середземноморська лихоманка найчастіше уражує жителів басейну Середземного моря — євреїв, вірменів, турків та арабів. Діагностика захворювання є складною, його перебіг нагадує автоімунні, інфекційні, онкологічні та метаболічні захворювання. Сімейна середземноморська лихоманка істотно погіршує якість життя пацієнтів та їхніх батьків. Запізнена або відсутня діагностика ССЛ призводить до розвитку амілоїдозу та ниркової недостатності.

Ключові слова: сімейна середземноморська лихоманка, гарячка, серозит, запалення, колхіцин.

Вступ

Сімейна середземноморська лихоманка (ССЛ) — рідкісне вроджене захворювання, яке характеризується повторними епізодами лихоманки та серозиту. Належить до первинних імунодефіцитів — групи автозапальних захворювань [28]. Автозапальні захворювання виникають на тлі генетичних дефектів білків, які є негативними регуляторами процесу запалення. На відміну від автоімунних хвороб, коли мають місце порушення у системі адаптивного імунітету, автозапальні процеси розвиваються при порушеннях вродженого імунітету [18]. Найбільш частим проявом серозиту при ССЛ є перитоніт, клінічним еквівалентом якого є біль у животі. Сімейна середземноморська лихоманка має національну приналежність — найчастіше захворюють жителі басейну Середземного моря, проте хворіти можуть представники усіх етнічних груп. В Україні захворювання маловідоме, наслідком чого є його пізня або відсутня діагностика. У літературі ССЛ вперше згадується у 1908 році, коли Janeway та Mosenthal описали рецидивну лихоманку з болем у животі у 6-річної єврейської дівчинки [14]. Термін «періодична лихоманка» уперше застосував Reimann у 1948 році, а в 1955 році Sohar дав назву хворобі — «Сімейна середземноморська лихоманка» [14]. Остаточну етіологію ССЛ розгадано у 1997 році при виявленні дефектного гена у 16-й хромосомі [15]. Характерним ускладненням захворювання є амілоїдоз типу АА, що за відсутності лікування призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності. До 1972 року, коли для лікування почали застосовувати колхіцин, ССЛ була фатальною. Показано, що колхіцин не тільки впливає на симптоми хвороби, але й попереджує розвиток амілоїдозу [27]. Колхіцин — представник трополонового ряду, основний представник колхіцинових алкалоїдів. Протизапальна дія препарату пов'язана із його здатністю знижувати міграцію лейкоцитів у вогнище запалення та пригніченням фагоцитозу мікрокристалів солей сечової кислоти. Використовується для лікування подагри, ССЛ та хвороби Бехчета.

Інші назви ССЛ — періодична хвороба, доброякісний пароксизмальний перитоніт, хвороба Реймана, вірменська хвороба.

У статті наведені два клінічні випадки ССЛ в українських дітей та короткий її опис.

Клінічний випадок 1

Дівчинка К., 4 р., госпіталізована в інфекційно-діагностичне відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» у квітні 2010 року зі скаргами на підвищення температури тіла до 38–39°C

кожні 5–10 днів тривалістю від 3-х до 7-и днів, гепатоспленомегалію, анемію та біль у животі під час нападів лихоманки.

У момент підвищення температури у дитини з'являлись млявість, біль у животі, при пальпації відмічалось ущільнення печінки та селезінки, наростала анемія (рівень гемоглобіну знижувався до 60–70 г/л), різко зростали лабораторні ознаки запалення: С-реактивний білок (до 200 мг/л), ШОЕ (до 50 мм/год), лейкоцитоз (15–40 Г/л) із зсувом формули вліво (до 40% паличкоядерних нейтрофілів).

У міжнападів період стан дівчинки був порушеним незначно, поводитись доволі активно.

Перинатальний анамнез без особливостей. Батьки дівчинки українці. Хворіла дівчинка від народження. У віці 1,5 міс. перенесла салмонельозний сепсис. Починаючи із 3–4-місячного віку турбували вищеписані скарги, що призводило до десятків госпіталізацій. За час хвороби неодноразово (практично постійно) отримувала лікування антибіотиками майже усіх груп, проте без жодного ефекту. У віці 2,5 року діагностовано гістіоцитоз із клітин Лангерганса, проводилось його протокольне лікування протягом року — позитивної динаміки не спостерігалось. Незначне полегшення перебігу нападів спостерігалось при уведенні глюкокортикостероїдів.

За час хвороби диференційна діагностика проводилась із первинними імунодефіцитами, ВІЛ-інфекцією, бруцельозом, туберкульозом, лейшманіозом, іншими бактеріальними інфекціями, вірусними гепатитами, системними захворюваннями сполучної тканини, захворюваннями системи крові, хворобами накопичення.

Беручи до уваги ранній початок захворювання, стереотипність симптомів захворювання, що постійно повторювались та супроводжувались високими показниками запалення, відсутність позитивної динаміки при лікуванні антибіотиками, хіміотерапевтичними препаратами, глюкокортикостероїдами, було запідозрене автозапальне захворювання.

Генетичне обстеження проведено в Італії у клініці м. Брешія, де виявлено мутацію у гені середземноморської лихоманки [605G>A (+) 605G>A].

Призначено колхіцин, проте відповідь на препарат була надто слабкою. Додатково призначено анакінру — антагоніст інтерлейкінових рецепторів. Лікування проводиться в Італії. На жаль, у даному випадку має місце колхіцинрезистентна форма захворювання, яка зустрічається у невеликій кількості пацієнтів. Відмічається позитивна

динаміка — перебіг захворювання істотно легший, проте повністю усунути напади не вдається. Основним недоліком лікування анакірою є висока його вартість — тисячі євро щомісяця.

Клінічний випадок 2

Дівчинка Д., 10 р., госпіталізована у Київській міській дитячий центр клінічної імунології для обстеження з приводу гепатоспленомегалії та підозри на імунодефіцит. Скарги на підвищення температури тіла до 38–39°C 1 раз на 3–7 днів, що тривали протягом 1–2-х днів, часті випадки блювання та діареї при підвищенні температури тіла, періодично біль, припухлість гомілковостопних суглобів. При госпіталізації: гепатомегалія (до 3 см з-під краю реберної дуги), спленомегалія (до 2 см відповідно), збільшення лімфатичних вузлів у всіх групах від 0,8 см до 1,5 см, блідість шкіри та слизових оболонок.

Хворіла дівчинка із 1,5-річного віку, коли почали виникати епізоди високої температури тіла, що часто супроводжувались болем у животі, блюванням та діареєю, інколи тонзилітом, артралгією чи артритом великих суглобів (переважно гомілковостопних) за типом моноартриту, тонзилітом. Часто біль у животі був настільки виразним, що дівчинка потребувала консультації хірурга. У віці 7 років проведено апендектомію. Протягом захворювання відмічались стійка спленомегалія, помірна анемія (рівні гемоглобіну у межах 100 г/л). Епізоди лихоманки з описаними вище симптомами супроводжувались лабораторними показниками запалення: лейкоцитоз із зсувом формули вліво, підвищена ШОЕ, високий СРБ. Коли напади минали, дівчинка почувалась добре, скарг не мала, також нормалізувались лабораторні показники, за винятком анемії легкого ступеня.

Такий перебіг захворювання вимагав численних госпіталізацій, під час яких виставлялись наступні діагнози: неспецифічний виразковий коліт, портальна гіпертензія, хронічний гепатит, неуточнене системне захворювання сполучної тканини, неуточнений первинний імунодефіцит, хронічний декомпенсований тонзиліт, ревматична лихоманка.

Перинатальний анамнез без особливостей. Батько дівчинки вірменин, мати — українка.

Враховуючи повторюваність симптомів на тлі короточасних епізодів лихоманки, їх стереотипність, високі показники запалення у крові, було запідозрене автозапальне захворювання. Клінічні прояви захворювання найбільше корелювали із синдромом періодичної лихоманки з гіперімуноглобулінемією D. Більше того, у крові дівчинки мали місце

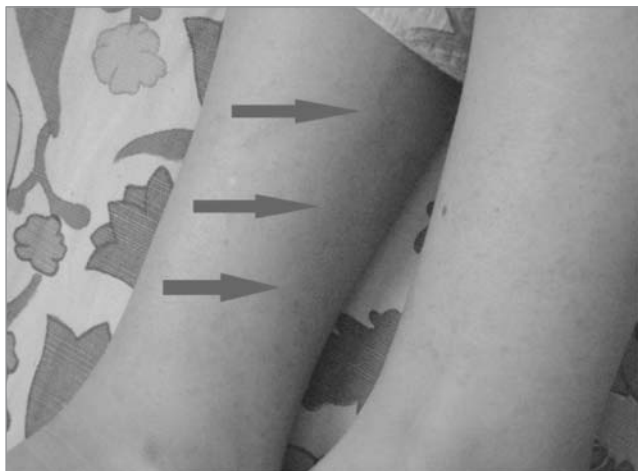


Рис. 1. Ураження шкіри при сімейній середземноморській лихоманці — «бешихоподібна висипка»

підвищені рівні сироваткового імуноглобуліну D (220 Од/л за норми до 100 Од/л). Було призначено відповідне лікування: під час нападів лихоманки — одно-, дворазове в/м введення преднізолону у дозі 1–2 мг/кг/добу. На тлі такої терапії напади мали значно легший перебіг, проте тривалість самих нападів та їх кількість не змінювались. Коли під час чергового епізоду лихоманки мама повідомила про висипання, набряк у ділянці литок (так звана «бешихоподібна висипка», рис. 1), анамнез захворювання був ще раз переглянутий.

Виявилось, що під час проведення апендектомії апендикс запаленим не був, а мали місце ознаки перитоніту за відсутності причини, яка змогла б його пояснити. Через тиждень дівчинка почала отримувати колхіцин у дозі 1 мг/добу. З цього часу атаки хвороби виникають рідко — 3–4 рази на рік, їх перебіг є легким. До того ж напади виникають на тлі пропусків прийому колхіцину. Діагноз верифіковано в Угорщині у генетичній лабораторії Дебрецького університету за сприяння професора Ласло Мароді (мутація в 10-му екзоні гена MEFV — M694V).

Епідеміологія та етіологія. Сімейна середземноморська лихоманка має автосомно-рецесивний тип успадкування та переважно уражає жителів басейну Середземного моря — арабів, турків, вірменів, євреїв-сефардів та євреїв-ашкеназі. Поширеність ССЛ серед зазначених національностей коливається від 1:150 до 1:10 000. Однак все більше з'являється повідомлень про випадки захворювання серед інших етнічних груп, особливо італійців, греків, японців [8,10,13]. У Східній Європі, за недавніми даними, частота випадків ССЛ становить близько 1:500 000 [26].

Ген, відповідальний за розвиток хвороби, знаходиться на короткому плечі хромосоми 16p13.3 (рис. 2), позначений як MEFV (ME — mediterranean та FV — fever). Продуктом цього гена є білок пірин (маренострин), який експресується переважно на гранулоцитах. Відомо 288 мутацій гена MEFV, але невідомо, чи всі вони викликають захворювання (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers>). Найчастішими мутаціями є: M964V, V726A, M694S, M680I, E148Q. Їх знаходять у близько 2/3 жителів басейну Середземного моря, що є носіями генетичної мутації. Найчастіше зустрічається мутація M694V (метіонін замінений на валін у кодоні 694) — 20–67% випадків [12].

Ген MEFV складається із 10 екзонів (кодуючих регіонів). Екзони 2 та 10 є найбільшими та саме у них спостерігається найвище число мутацій. Значно рідше мутації виникають в екзонах 3, 5 та 9. При ССЛ найчастішими мутаціями у гені MEFV є M694V (заміна метіоніну на валін у кодоні 694) та V726A (заміна валіну на аланін у кодоні 726), що проявляється у порушенні структури продукту гена — білка пірину. Беручи до уваги, що ССЛ має автосомно-рецесивний тип успадкування, для того, щоб захворювання проявилось, необхідні дві мутації MEFV. Більшість генетичних лабораторій проводить скринінг на мутації в екзоні 10 і лише у деяких — скринінг на мутацію E184Q (заміна глутаміну на глутамінову кислоту у кодоні 184) в екзоні 2 [22].

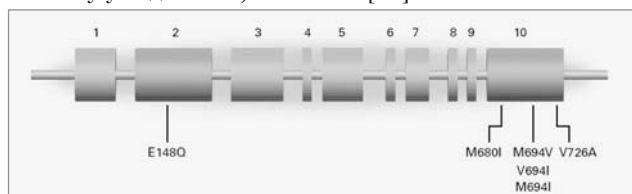


Рис. 2. Структура гена сімейної середньоземноморської лихоманки

Механізм патогенезу ССЛ остаточно не з'ясований. Але за результатами численних досліджень відомо, що пірін (маренострин) відіграє у ньому ключову роль. У нормі пірін є негативним регулятором запалення. З одного боку, він інгібує перетворення неактивної форми про-ІЛ-1 β в активний прозапальний цитокін ІЛ-1 β , а з іншого — підвищує апоптоз запальних клітин [25]. За наявності мутації гена, коли пірін або дефектний, або повністю відсутній, запалення стає неконтрольованим, що проявляється у вигляді гострих атак хвороби.

Клінічні ознаки

У понад 90% пацієнтів перші ознаки хвороби з'являються протягом перших 20 років життя, у 60% — протягом перших 10 років життя [14]. Зазвичай напад характеризується раптовим підвищенням температури тіла до високих цифр, що триває від 12 годин до 4-х діб з подальшою швидкою регресією симптомів. Як правило, симптоми з'являються без жодних пускових факторів, проте у деяких пацієнтів напад може бути спровокованим значним фізичним навантаженням, емоційним стресом чи, наприклад, менструацією. Після нападу настає «світлий» інтервал, проте нерідко мають місце субклінічні ознаки системної запальної реакції. Частота атак у пацієнтів надзвичайно різноманітна: від одного разу на тиждень до одного разу на кілька років. Навіть у кожного окремого пацієнта частота атак упродовж хвороби може змінюватись. У типовому випадку високу температуру тіла супроводжує серозит, що є візитною карткою ССЛ [23]. При ССЛ найчастішим проявом серозиту є перитоніт. Біль у животі тривалістю від одного до двох днів виникає у понад 95% пацієнтів. Він може бути як локальним, так і генералізованим. У багатьох випадках таким пацієнтам із клінікою гострого живота проводилось оперативне втручання з видаленням незапаленого апендикса. Інколи, внаслідок рецидивних нападів серозного перитоніту, зустрічається злукова хвороба [23].

Нерідко у процес залучаються й інші серозні оболонки. Наприклад, односторонній плеврит зустрічається приблизно у 40% пацієнтів. Синовіт виникає у 50–75% пацієнтів та перебігає у вигляді моноартриту із випотом у колінний, ліктьовий, променево-зап'ястний чи інші великі суглоби. Проте ураження суглобів нерідко обмежується артралгією. Перикардит є рідкісним проявом хвороби — менше 1% [1]. Ураження шкіри за типом бешихоподібної висипки описано у 7–40% пацієнтів, що інколи потребує диференційної діагностики із флегмоною. Також захворювання може проявлятися вузликовим поліартеріїтом, пурпурою Шенлейн–Геноха, орхітом, асептичним менингітом та міалгією [11]. При цьому ознаки артриту, артралгії та міалгії ще можуть зберігатись протягом тривалого часу після припинення нападу.

При ССЛ найчастіше зустрічається М694V/М694V-генотип. Носії таких мутацій мають ранній початок захворювання та високу частоту артриту [12].

Тривалість життя пацієнтів із ССЛ безпосередньо залежить від вчасного та адекватного лікування, що скероване на попередження розвитку амілоїдозу, зокрема розвитку ниркової недостатності.

Лабораторні обстеження

Лабораторні прояви ССЛ є неспецифічними та характеризуються наявністю маркерів запального процесу: лейкоцитоз із зсувом формули вліво та високі рівні гострофазних показників — високі ШОЕ, С-реактивний білок,

фібриноген, С3 і С4 білки системи комплементу, а також підвищені рівні амілоїду А. Протеїнурія, як ознака амілоїдозу, розвивається протягом багатьох років від моменту захворювання, переважно у нелюбованих пацієнтів [4].

Діагноз та диференційний діагноз

До 1998 року діагноз ССЛ ґрунтувався лише на клінічних симптомах. Наявність короткотривалих епізодів лихоманки, що супроводжуються запаленням тих чи інших серозних оболонок, розвиток амілоїдозу нирок та відповідь на лікування колхіцином були основними критеріями для постановки діагнозу. Етнічне походження пацієнта та сімейний анамнез можуть допомогти клініцисту, проте ці ознаки не є ключовими у діагностиці ССЛ. Диференційний діагноз включає функціональний біль у животі, синдром подразненого кишечника, рецидивні інфекційні захворювання у дітей, захворювання системи крові, автоімунні захворювання, гостру хірургічну патологію, фіброміалгію, а також захворювання, що супроводжуються періодичною лихоманкою: синдром періодичної лихоманки із гіперімунноглобулінемією D (HIDS), синдром періодичної лихоманки, асоційований із рецептором фактору некрозу пухлин (TRAPS), синдром періодичної лихоманки, афтозного стоматиту, шийної аденопатії та фарингіту (PFAPA)*, іншими автозапальними захворюваннями.

Для діагностики ССЛ були запропоновані різноманітні критерії, проте найбільшу популярність здобули критерії Livhen, що ґрунтуються на статистичній достовірності [7].

Критерії Livhen

Великі критерії

Типові атаки (≥ 3 однакові між собою, температура тіла $\geq 38^\circ\text{C}$, тривалість атаки 12–72 години), що супроводжуються:

- перитонітом;
- плевритом (одностороннім) чи перикардитом;
- моноартритом (стегно, коліно, кісточка);
- ізольована гарячка.

Малі критерії

1. Неповні атаки (типові атаки з наступними одним чи двома винятками: 1) температура тіла $< 38^\circ\text{C}$; 2) тривають 6–12 годин або 3–7 днів; 3) відсутні ознаки перитоніту за наявності болю у животі; 4) локалізований біль у животі; 5) артрит інших суглобів, ніж стегно, коліно чи кісточка) при залученні однієї чи більше частин тіла:

- живіт;
 - грудна клітка;
 - суглоб.
2. Біль у ногах при незначному фізичному навантаженні.
3. Хороша відповідь на лікування колхіцином.

Додаткові критерії:

- випадки ССЛ у родичів;
- відповідна етнічна приналежність;
- початок захворювання у віці до 20 років;
- атака важка, вкладає хворого у ліжко;
- спонтанна ремісія симптомів;
- у міжнападний період симптоми відсутні;
- транзиторна запальна відповідь із одним чи більше лабораторним показником запалення: лейкоцитоз, підвищена ШОЕ, сироватковий амілоїд А, підвищені рівні фібриногену тощо;
- епізодична протеїнурія/гематурія;
- «стерильний перитоніт» при лапаротомії із/без видалення незапаленого апендикса;
- кровна спорідненість родичів.

Для постановки клінічного діагнозу ССЛ необхідно: ≥ 1 великих критеріїв або ≥ 2 малих критеріїв, або 1 малий критерій та ≥ 5 додаткових критеріїв, або 1 малий критерій та 4 з 5 перших додаткових критеріїв.

Лікування

Метою лікування ССЛ є боротьба із гострими атаками хвороби, усунення нападів та системного запалення і попередження амілоїдозу. Колхіцин є препаратом вибору, застосовується із початку 70-х років та досі незмінний для лікування пацієнтів із ССЛ [5]. Він є високо-ефективним як для попередження атак хвороби, так і для попередження розвитку амілоїдозу [6]. Покращання стану пацієнтів на тлі лікування колхіцином використовується як діагностичний критерій при ССЛ. Однак оптимальної дози колхіцину і досі не встановлено. У дітей колхіцин призначається у дозі 0,02–0,03 мг/кг/добу, максимальна добова доза — 2 мг/добу за 1–2 прийоми [16]. Дослідження показують, що практично повна ремісія симптомів настає у 2/3 пацієнтів дитячого віку, часткова — у 1/3. Резистентність до лікування колхіцином спостерігається лише у 5–10% випадків [3,20,21]. Лікування колхіцином є довільним і не залежить від важкості хвороби, частоти атак та швидкості розвитку амілоїдозу.

Ефективні заходи щодо лікування гострих атак хвороби практично відсутні. Застосування парацетамолу, нестероїдних протизапальних засобів, глюкокортикостероїдів та суворий ліжковий режим мають лише слабкий терапевтичний ефект [2,9].

На разі альтернативне лікування колхіцинрезистентних випадків ССЛ практично відсутнє. Великі надії покладаються на біологічне протизапальне лікування — застосування антицитокінових препаратів. Хорошу попередню ефективність показують анакінра (антагоніст рецепторів ІІ-1), канакінумаб (моноклональні антитіла до ІІ-1 β), рілонацепт (інгібітор ІІ-1) та етанерцепт (блокатор фактору некрозу пухлин) [19,24]. Проте лікування колхіцином слід продовжувати навіть у колхіцинрезистентних випадках.

Обговорення

Сімейна середземноморська лихоманка — рідкісне захворювання, що може перебігати під маскою інфекційного, автоімунного, хірургічного, онкологічного чи гематологічного захворювання. Сьогодні воно віднесено до первинних імунodefіцитів (група автозапальних захворювань), які проявляються порушенням механізмом регуляції запалення. Автозапальні захворювання (синонім —

«синдроми періодичної лихоманки») є відносно «новими», оскільки їх діагностика стала можливою лише близько 20 років тому, коли були відкриті перші генетичні мутації. Серед усіх синдромів періодичної лихоманки найчастіше зустрічається ССЛ, тому за підозри на автозапальне захворювання ССЛ є першим захворюванням, яке слід виключити. Оскільки генетична діагностика в Україні поки що надто утруднена (можлива лише у небагатьох комерційних лабораторіях, лише окремі мутації, обстеження є висовартісним), з діагностичною метою слід застосовувати колхіцин (лікування *ex juvantibus*, що є малим критерієм діагностики ССЛ), тому що хороший терапевтичний ефект спостерігається у близько 90% пацієнтів — зникнення, зниження частоти та важкості симптомів хвороби, а ССЛ є чи не єдиним захворюванням, яке добре піддається лікуванню колхіцином (окрім подагри та хвороби Бехчета). Відомо, що 10% пацієнтів є резистентними до такого лікування, тому колхіцин слід приймати доти, доки діагноз не буде повністю спростовано. Слід зазначити, що пацієнти із автозапальними захворюваннями рідко хворіють на інфекційні хвороби. Низька настороженість лікарів з приводу даної патології призводить до пізньої або відсутньої її діагностики. Хоча ССЛ найбільше уражені жителі басейну Середземного моря, вона може зустрічатись у представників усіх національностей. За найскромнішими підрахунками, в Україні повинно налічуватись близько кількох десятків пацієнтів із ССЛ. Сьогодні національна приналежність не входить ні до великих, ні до малих критеріїв діагностики захворювання, а є лише допоміжним критерієм. Чим рідше зустрічається мутація, тим важчим може виявитись фенотип хвороби [17,29]. Прикладом цього є пацієнтка К.

У першому клінічному випадку діагноз запізнився на 3,5 року, у другому — на 8,5 року. Це призвело до непотрібних госпіталізацій, різноманітних маніпуляцій (у тому числі хірургічних — апендектомія), обстежень, лікування (як, наприклад, протокольне лікування гістіоцитозу протягом року) та витрачених бюджетних та батьківських коштів. Лікування колхіцином надзвичайно важливе і з точки зору попередження розвитку такого грізного ускладнення, як амілоїдоз, що з часом призводить до хронічної ниркової недостатності.

Підводячи підсумок, ще раз потрібно наголосити, що ССЛ, а також інші автозапальні захворювання, слід запідозрити у випадку повторних «стереотипних» епізодів високої лихоманки та серозиту із клінічними та лабораторними ознаками запалення, а також за наявності так званих «світлих» або відносно «світлих» проміжків у міжнападний період.

ЛІТЕРАТУРА

1. Autoinflammatory syndromes / Gattorno M., Galeotti C., Caorsi R., Hentgen V. // EULAR Textbook on Rheumatic Diseases / Bijlsma J. W. J. ed. — 2012. — P. 372–89.
2. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever / E. Ben-Chetrit, M. Levy // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 659–64.
3. Ben-Chetrit E. Non-response to colchicine in FMF-definition, causes and suggested solutions / E. Ben-Chetrit, H. Ozdogan // Clin. Exp. Rheumatol. — 2008. — Vol. 26. — P. 49–51.
4. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases / Cantarini L., Rigante D., Brizi M. G. [et al.] // Ann Med. — 2012. — Vol. 44. — P. 664–73.
5. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever / Zemer D., Pras M., Sohar E. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 314. — P. 1001–1005.
6. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial / Dinarello C. A., Wolff S. M., Goldfinger S. E. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1974. — Vol. 291. — P. 934–7.
7. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever / Livneh A., Langevitz P., Zemer D. [et al.] // Arthritis Rheum. — 1997. — Vol. 40. — P. 1879–1885.
8. E148Q/M694I mutation in 3 Japanese patients with familial Mediterranean fever / Kotone-Miyahara Y., Takaori-Kondo A., Fukunaga K. [et al.] // Int. J. Hematol. — 2004. — Vol. 79 (3). — P. 235–7.
9. Early suppression of familial Mediterranean fever attacks by single medium dose methyl-prednisolone infusion / Erken E., Ozer H. T., Bozkurt B. [et al.] // Joint Bone Spine. — 2008. — Vol. 75. — P. 370–2.
10. Familial Mediterranean fever associated pyrin mutations in Greece / Konstantopoulos K., Kanta A., Deltas C. [et al.] // Ann Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62 (5). — P. 479–81.
11. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health / Samuels J., Aksentjevich I., Torosyan Y. [et al.] // Medicine (Baltimore). — 1998. — Vol. 77. — P. 268–97.

12. Familial mediterranean Fever in the world / Ben-Chetrit E., Touitou I. // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 61. — P. 1447–53.
13. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy / La Regina M. N. G., Diaco M., Procopio A. [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 12 (2). — P. 85–6.
14. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature / Sohar E., Gafni J., Pras M., Heller H. // *Am. J. Med.* — 1967. — Vol. 43. — P. 227–53.
15. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever // *Nat Genet.* — 1997. — Vol. 17. — P. 25–31.
16. Gedalia A. Familial Mediterranean fever / A. Gedalia // *Nelson Textbook of Pediatrics* / Behrman R., Kliegman R. M., Jenson H. B., eds. — 16th ed. — Philadelphia: WB Saunders, 2000. — P. 727.
17. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis / Yalcinkaya F., Cakar N., Misirlioglu M. [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2000. — Vol. 39. — P. 67–72.
18. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease / Masters S. L., Simon A., Aksentjevich I. [et al.] // *Annu Rev. Immunol.* — 2009. — Vol. 27 (1). — P. 621–68.
19. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature / Meinzer U., Quartier P., Alexandra J. F. [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* — 2011. — Vol. 41. — P. 265–71.
20. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever / Zemer D., Livneh A., Danon Y. L. [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1991. — Vol. 34. — P. 973–7.
21. Majeed H. A. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases / H. A. Majeed, M. Barakat // *Eur. J. Pediatr.* — 1989. — Vol. 148. — P. 636–41.
22. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population / Aksentjevich I., Torosyan Y., Samuels J. [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 64. — P. 949–62.
23. Onen F. Familial Mediterranean fever / F. Onen // *Rheumatol. Int.* — 2006. — Vol. 26. — P. 489–96.
24. Ozgocmen S. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature / S. Ozgocmen, O. Akgul // *Mod. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 21. — P. 684–90.
25. Ozkurede V. U. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes / V. U. Ozkurede, L. Franchi // *Clin. Exp. Immunol.* — 2012. — Vol. 167. — P. 382–90.
26. Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey / Toplak N., Dolezalova P., Constantin T. [et al.] // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* — 2010. — Vol. 8. — P. 29.
27. The changing face of familial Mediterranean fever / Livneh A., Langevitz P., Zemer D. [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* — 1996. — Vol. 26. — P. 612–27.
28. The International Union of Immunological Societies (IUIS) Primary Immunodeficiency Diseases (PID) Classification Committee / Raif. S. Geha M.D., Luigi. D. Notarangelo M.D., Jean-Laurent Casanova M.D. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 120 (4). — P. 776–794.
29. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations / I. Touitou // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2001. — Vol. 9. — P. 473–83.

Семейная средиземноморская лихорадка

Л.И. Чернишова, А.П. Волоха, Ю.С. Степановский, Р.В. Мостовенко, Д.В. Янушевская, О.В. Гинка, Я.Е. Бойко

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

Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина

Западноукраинский центр детской иммунологии, г.

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — врожденное аутовоспалительное заболевание, которое характеризуется эпизодами лихорадки и воспаления серозных оболочек. Семейная средиземноморская лихорадка чаще всего поражает жителей бассейна Средиземного моря — евреев, армян, турок и арабов. Диагностика заболевания достаточно сложная, его течение напоминает аутоиммунные, инфекционные, онкологические и метаболические заболевания. Семейная средиземноморская лихорадка значительно ухудшает качество жизни пациентов и их родителей. Поздняя диагностика ССЛ или ее отсутствие влекут за собой развитие амилоидоза и почечной недостаточности.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, серозит, воспаление, колхицин.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):91-95; doi10.15574/SP.2015.68.91

Family Mediterranean fever

L.I. Chernishova, A.P. Volokha, Yu.S. Stepanovskiy, R.V. Mostovenko, D.V. Yanushevskaya, O.V. Ginka, Ya.E. Boiko

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

The National Children's Specialized Hospital «OKHMATDET», Kiev, Ukraine

West Ukrainian Pediatric Immunology Center

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a hereditary autoinflammatory disorder characterised by acute attacks of fever and serosal inflammation. Familial Mediterranean Fever primarily affects Jewish, Armenian, Turkish, and Arab populations. The disease is accompanied by a marked decrease in quality of life due to the effects of attacks and subclinical inflammation in the attack-free periods. Untreated or inadequately treated patients run the risk of amyloidosis, which is an important cause of morbidity and mortality.

Key words: Familial Mediterranean fever, serositis, colchicine.

Сведения об авторах:

Чернишова Людмила Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

Волоха Алла Петровна — д.мед.н, проф. НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Степановский Юрий Степанович — к.мед.н., ассистент каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98.

Мостовенко Раиса Васильевна — зав. инфекционно-боксованного отделения НДСБ «ОХМАТДЕТ».

Адрес: г. Киев, ул. В. Чорновола, 28/1; тел. (044)236-69-42.

Янушевская Дарья Вячеславовна — врач инфекционно-боксованного отделения НДСБ «ОХМАТДЕТ».

Адрес: г. Киев, ул. В. Чорновола, 28/1; тел. (044)236-69-42

Гинка О.В. - Западноукраинский специализированный детский центр иммунологии.

Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27

Бойко Ярина Евгеньевна — к.мед.н., доц., детский иммунолог, детский ревматолог Западноукраинского специализированного детского центра иммунологии. Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27; тел. (032) 270-85-94.

Статья поступила в редакцию 16.02.2015 г.

УДК: 616-097-053.1/2:612.017.1:576.8.077.3

**А.В. Бондаренко¹, Л.І. Чернишова¹,
Л.В. Костюченко², А.М. Гільфанова¹, Л.В. Рабош³**

Мікози у структурі інфекційного синдрому при первинних імунodefіцитах

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

² Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів, Україна

³ Київська міська дитяча клінічна лікарня інтенсивного лікування №1, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):96-102; doi10.15574/SP.2015.68.96

*Гриби, як інфекційні агенти, є загалом малопатогенними мікробами, однак вони здатні стати причиною хвороби при порушеннях в імунітеті. Протигрибковий імунітет забезпечується цілим ланцюгом міжклітинних взаємодій. Метою роботи було оцінити частоту та особливості мікозів при вроджених дефектах імунітету, для чого було проаналізовано інфекційний синдром 308 пацієнтів із різними первинними імунodefіцитами. Мікози відмічались у 66 (21,4%) пацієнтів, переважно при комбінованих імунodefіцитах (83,3%), хронічній гранулематозній хворобі (77,7%), а також дефектах вродженого імунітету та імунної регуляції, асоційованих із функціональним дефектом T17-лімфоцитів. Гриби при первинних імунodefіцитах зумовлюють загрози для життя та інвалідизуючі інфекції. Найчастішими збудниками виступають гриби родів *Candida* та *Aspergillus*. При виявленні і лікуванні резистентних інфекцій в імунodefіцитних пацієнтів необхідна висока настороженість щодо грибів, як можливих збудників інфекційного процесу, і застосування, за можливості, спеціальних мікробіологічних методів для уточнення збудника.*

Ключові слова: протигрибковий імунітет, мікоз, первинний імунodefіцит.

Вступ

Плісняві грибки і дріжджі широко розповсюджені в природі (в повітрі, ґрунті, пилу, факторах навколишнього середовища, є представниками нормальної мікрофлори людей і тварин). Гриби, як інфекційні агенти, є загалом малопатогенними мікробами: з близько 100 000 видів грибів тільки біля 300 здатні викликати захворювання у людини. Серед грибів відомі класичні патогени, але більшість із них веде сапрофітний або симбіотичний спосіб життя на різних об'єктах. Однак деякі види грибів (у тому числі сапрофіти, такі як *Aspergillus*, або комменсали, такі як *Candida*) є умовно-патогенними і здатні стати причиною хвороби при порушеннях в імунітеті [2]. У пацієнтів із значними порушеннями в протинфекційному захисті грибові захворювання можуть бути серйозними причинами захворюваності та смертності [1].

За останні кілька десятиліть були досягнуті значні успіхи в розумінні механізмів імунітету, що лежать в основі протигрибкового захисту. В елімінації грибів беруть участь фагоцити, Т-лімфоцити, НК-лімфоцити (натуральні кілери) [1,3]. У фагоцитозі грибів і їхньому знищенні основну роль відіграють поліморфноядерні нейтрофіли. Будь-які порушення кількості або функції цих клітин, пов'язані як з генетичними дефектами, так і набуті внаслідок несприятливого впливу фізичних, хімічних або інших факторів, здатні створювати основу для розвитку важких і рецидивних грибкових інфекцій. Водночас було помічено, що у пацієнтів із вродженими дефіцитами антилоутворення не спостерігається схильності до грибкових інфекцій. Очевидно, антитіла класів IgA, IgM, IgG мають невелике значення в захисті від грибів.

Рецептори вродженого імунітету, що дозволяють розпізнавати грибові антигени, включають: Toll-подібні рецептори TLR-2 і TLR4, C-подібні лектинові рецептори дектин-1 та дектин-2 і білки сімейства галектинів [1,3]. Ці рецептори активують швидко протигрибкову імунну відповідь. Деякі гриби знищуються в результаті прямої літичної (фунгіцидної) дії НК-клітин і Т-лімфоцитів. На прикладі криптококів ця здатність НК-клітин продемонстрована *in vitro*. Активация фагоцитів опосередковується

прозапальними цитокінами і розвитком імунної специфічної відповіді Т-хелперів. Різні сигнальні шляхи ініціюють про- та протизапальні відповіді [10]. Особливо важлива роль IL-17 та IL-22 у протигрибковому імунітеті була показана протягом останніх років [5,6,8,12].

Нещодавні дослідження виявили важливу роль у протигрибковому імунітеті Т-хелперів 17 (Th17), які раніше вважалися підгрупою Т-хелперів 1 типу [6]. Дектин-1, дектин-2 і MR при взаємодії з *C. albicans* індують Th17-відповідь. Порушення імунної відповіді, опосередкованої Th17, пов'язують зі схильністю до грибкових інфекцій, що спостерігається при таких захворюваннях, як синдром гіперімунноглобулінемії Е (зумовлений мутаціями гена STAT3) та аутоімунний поліендокринний синдром 1 типу [5,7].

Таким чином, протигрибковий імунітет забезпечується цілим ланцюгом міжклітинних взаємодій, при порушенні однієї з ланок якого можливий розвиток мікозу. Зважаючи на те, що найбільшу роль у механізмах протигрибкового імунітету грають фагоцити та Т-лімфоцити, дефіцити Т-клітинної ланки імунітету і фагоцитозу призводять до високої сприйнятливості до широкого кола патогенів, включаючи гриби. Первинні імунodefіцити (ПІД), при яких описані мікози, включають: гіпер-IgE-синдром внаслідок мутації STAT3, DOCK8, дефекти в системі INF- γ -IL-12, аутоімунний поліендокринний синдром 1 типу (АПС-1, АРЕСЕД), хронічну гранулематозну хворобу, важкі вроджені нейтропенії. У літературі нещодавно описано декілька варіантів первинних імунodefіцитів, що характеризуються ізольованою чутливістю до грибів: аутосомно-домінантний дефіцит IL17F, аутосомно-рецесивний дефіцит рецептора IL17RA, аутосомно-рецесивний дефіцит CARD9, мутації лімфоїдної фосфатази Лур та дектину-1 [1,3,4,6]. Усі описані дефекти характеризуються порушенням продукції IL-17A, IL-17F і/або IL-22 або функції їх рецепторів. У 2011 році описано аутосомно-домінантний варіант хронічного шкірно-слизового кандидозу, який виникає внаслідок α 2gain-of-function α 2 мутації в гені STAT1, що призводить до підвищення функції цієї молекули (STAT-1) [9]. Надмірна активність білка STAT-1 (signal

Таблиця 1

Структура нозологічних форм у пацієнтів з первинними імунodefіцитами

| Група ПІД за ланкою ураження | Нозологічна форма | Кількість хворих, абс. | |
|--|--|------------------------|----|
| Комбіновані імунodefіцити | Х-зчеплений тяжкий комбінований імунodefіцит (Т-В+НК-) | 21 | |
| | Аутосомно-рецесивні тяжкі комбіновані імунodefіцити (дефіцит RAG1, Artemis, ADA, дефіцит ДНК-лігази) | 15 | |
| | CD4-лімфопенія | 6 | |
| | Інші комбіновані імунodefіцити | T±B+НК+ | 3 |
| T±B±НК+ | | 3 | |
| Комбіновані імунodefіцити із синдромальними рисами | Синдром гіперімунглобулінемії Е | дефіцит STAT3 | 18 |
| | | дефіцит DOCK8 | 1 |
| | Синдром Луї–Барр | 31 | |
| | Синдром Ніймеген | 30 | |
| | Синдром Віскотта–Олдрича | 16 | |
| | Синдром Ді–Джорджі | 26 | |
| Синдром Незертон | 3 | | |
| Дефіцити антитілоутворення | Спадкова гіпогаммаглобулінемія | 42 | |
| | Загальний варіабельний імунodefіцит | 20 | |
| | Синдром гіперімунглобулінемії М | 7 | |
| | Селективний дефіцит імуноглобуліну А | 45 | |
| | Транзиторна гіпогаммаглобулінемія | 37 | |
| | Дефіцит субкласів імуноглобуліну G | 13 | |
| Дефіцити системи фагоцитозу | Важка вроджена нейтропенія | 7 | |
| | Циклічна нейтропенія | 5 | |
| | Хронічна гранулематозна хвороба | 9 | |
| | Синдром Швахмана–Даймонда | 2 | |
| | Дефіцит адгезії лейкоцитів | 1 | |
| | Дефіцит рецептора до інтерлейкіну-12 бета | 4 | |
| Дефекти вродженого імунітету | Хронічний шкірно-слизовий кандидоз | 3 | |
| Аутозапальні захворювання | Сімейна середземноморська гарячка | 2 | |
| | Хронічний дитячий шкірно-неврологічно-артикулярний синдром (CINCA) | 2 | |
| Дефіцити системи комплементу | Дефіцит C1-інгібітора естерази | 4 | |
| | Дефіцити компонентів комплементу | 4 | |
| Дефекти імунної регуляції | Аутоімунний лімфопроліферативний синдром | 1 | |
| | Аутоімунний поліендокринний синдром 1 типу | 4 | |

transductor and activator of transcription-1) зумовлює посилення відповіді клітин на цитокини IFN- α/β , IFN- γ та IL-27, які, у свою чергу, пригнічують імунну відповідь, опосередковану IL-17. Зниження продукції Т-клітинами IL-17A, IL-17F та IL-22 призводить до зниження проти-грибкового імунного захисту [3,4,6,8,10,11].

За даними офіційної статистики МОЗ України, станом на 1 січня 2015 року в Україні зареєстровано 2913 осіб із діагнозами за рубриками D80.0 – D84.9. Оскільки основними клінічними проявами ПІД є повторні важкі інфекційні захворювання, актуальним стає вивчення етіології інфекційного синдрому при різних нозологічних формах, які можуть відрізнятися за перебігом від таких у пацієнтів із вторинними імунodefіцитами. Тому вивчення особливостей перебігу і проявів мікозів дає додаткові інструменти для кращого менеджменту цих інфекцій при ПІД.

Мета: проаналізувати частоту мікозів у структурі інфекційного синдрому при первинних імунodefіцитах, особливості його перебігу, визначити найбільш часті збудники.

Матеріал і методи дослідження

Було проаналізовано інфекційний синдром у 308 пацієнтів із різними варіантами ПІД, які знаходились під нашим спостереженням протягом останніх 12 років. Діагноз ПІД встановлено на основі даних імунологічного обстеження згідно критеріїв ESID (Європейське товариство первинних імунodefіцитів). Структура нозологічних форм пацієнтів наведена в таблиці 1. Вік хворих становив від 2 місяців до 18 років, період спостереження на момент аналізу – від місяця до 12 років.

Матеріалом для аналізу слугувала медична документація: амбулаторні та стаціонарні картки хворих, які перебували під спостереженням у Київському міському дитячому центрі клінічної імунології (м. Київ) та Західноукраїнському центрі дитячої імунології (м. Львів).

Діагноз мікозу визначався як випадок ураження тканин чи органів грибами, ідентифікованими мікроскопічно, бактеріологічно або за допомогою визначення антигену методом імуноферментного аналізу, а також клінічні випадки молочниці на слизових оболонках та інфекції внутрішніх органів при позитивній відповіді на пробне лікування протигрибковими препаратами.

Аналізувалась вибірка обсягом 308 спостережень. Перевірка нормальності розподілу кількісних ознак (віку) проводилась за допомогою параметрів описової статистики. При вивченні частоти мікозів у різних групах пацієнтів дані подавались у вигляді абсолютних чисел та відсоткової частки. Для презентації вікової характеристики дебюту мікозів у пацієнтів використовувалась медіана, максимальне та мінімальне значення віку.

Результати дослідження та їх обговорення

У наших спостереженнях мікози відмічались у 66 (21,4%) пацієнтів у наступних групах первинних імунodefіцитів: комбіновані імунodefіцити та комбіновані імунodefіцити із синдромальними рисами, дефіцити антитілоутворення, дефіцити системи фагоцитозу, дефекти вродженого імунітету, дефекти імунної регуляції. Слід зазначити, що, за винятком комбінованих імунodefіцитів, у більшості груп імунodefіцитів підвищена чутливість до грибкових інфекцій відмічалась лише при окремих нозологічних формах.

Таблиця 2

Частота і клінічні форми мікозів при комбінованих імунодефіцитах із синдромальними рисами

| Нозологічна форма ПІД | Кількість пацієнтів, у яких спостерігався мікоз | Вік маніфестації, медіана (min-max) | Клінічна форма |
|--|---|-------------------------------------|---|
| Синдром Ді-Джорджі | 4/26 (15,3%) | 7 міс. (6–11 міс.) | Кандидозний стоматит, вульвовагініт Оніхомікоз |
| Атаксія-телеангіектазія (синдром Луї-Барр) | 4/31 (12,9%) | 5,5 року (1,5–8 років) | Кандидоз слизових Оніхомікоз у поєднанні з кандидозом шкіри |
| Синдром Ніймеген | 5/30 (16,6%) | 8,5 року (1–17 років) | Кандидоз слизових Оніхомікоз |
| Гіпер-IgE-синдром | 2/19 (10,5%) | 5 років 4 роки | Оніхомікоз Рецидивний аспергільоз шкіри, дисемінований аспергільоз легень |

Грибкові інфекції у пацієнтів із комбінованими імунодефіцитами

Серед пацієнтів із комбінованими імунодефіцитами нами було виявлено наявність в анамнезі в інфекційному синдромі грибкових інфекцій у 35 (83,3%) із 42 пацієнтів. Основними проявами були кандидоз шкіри і слизових оболонок, у однієї дитини розвинувся кандидозний сепсис, що мав летальний наслідок. Тяжкі комбіновані імунодефіцити, при яких спостерігались мікози, мали наступні імунофенотипові характеристики: Т-В+НК-, Т-В-НК-, Т-В+НК+, Т-В-НК-. Перші епізоди шкірно-слизового кандидозу відмічались у віці від двох тижнів до року (медіана – три місяці), у трьох пацієнтів кандидоз був першою маніфестацією інфекційного синдрому.

Комбіновані імунодефіцити, при яких не спостерігалось грибкових інфекцій, переважно були представлені імунофенотипами Т+В-НК+ або Т±В-НК+ або тяжким комбінованим імунодефіцитом з клінічним феноменом синдрому Омена.

При ізольованих CD4-лімфопеніях кандидоз спостерігався у двох із шести пацієнтів і був представлений поширеним кандидозом слизових оболонок (ротової порожнини, статевих органів).

При менш важких комбінованих імунодефіцитах, так званих «комбінованих імунодефіцитах із синдромальними рисами», мікози зустрічались рідше, лише при деяких нозологічних формах (табл. 2). Вік маніфестації грибкової інфекції коливався від 6 місяців до 17 років (медіана п'ять років).

У пацієнтів із синдромом Ді-Джорджі грибкові інфекції спостерігались лише на першому році життя. У пацієнтів із синдромами Луї-Барр, Ніймеген, навпаки, грибкові інфекції припадають на більш старший вік, що, очевидно, пов'язано із прогресуванням змін у показниках Т-клітинного імунітету, що властиве даній групі імунодефіцитів.

У одного пацієнта із аутосомно-рецесивним варіантом гіпер-IgE-синдрому, зумовленого мутацією DOCK8,

з чотирьох років спостерігався рецидивний поширений аспергільоз шкіри, що піддавався лікуванню лише проти-грибковими препаратами групи резерву, і у віці шести років – дисемінований аспергільоз у вигляді двобічного ураження легень і шкіри із тяжким, загрозливим для життя, перебігом.

Отже, грибкові інфекції були характерні переважно для комбінованих імунодефіцитів з глибоким кількісним дефіцитом Т-клітинної ланки імунітету.

Грибкові інфекції у пацієнтів із дефіцитами антитілоутворення

Серед 164 пацієнтів із дефіцитами антитілоутворення в наших спостереженнях лише у 3 (1,8%) пацієнтів відмічались рецидивні або важкі грибкові інфекції. Усі пацієнти мали діагноз дефекту переключення синтезу антитіл (гіпер-IgM-синдром). Тобто у пацієнтів із гіпер-IgM-синдромом грибкові інфекції спостерігались відносно часто – у 3 (42,8%) із 7 дітей. У двох із трьох пацієнтів відмічалась аутоімунна нейтропенія, що, найімовірніше, і стало передумовою грибкових інфекцій. У одного хлопчика некроз цибулини дванадцятипалої кишки, викликаний грибами роду *Zygomycetes*, став причиною загибелі у віці п'яти місяців.

Загалом підвищена чутливість до грибкових патогенів не була притаманна дефіцитом антитілоутворення, що повністю узгоджується із даними літератури і сучасними уявленнями про механізми протигрибкового імунітету.

Грибкові інфекції у пацієнтів із дефіцитами системи фагоцитозу

У наших спостереженнях мікози у пацієнтів з дефіцитами системи фагоцитозу зустрічались при нейтропеніях і хронічній гранулематозній хворобі.

Серед пацієнтів із нейтропенією грибкові інфекції зустрічались при вродженій важкій нейтропенії (2 (28,5%) із 7) і циклічній нейтропенії (3 (60%) із 5), були переважно представлені рецидивним кандидозом слизових оболонок, при циклічній нейтропенії також рецидивним афтозним стоматитом з рецидивами 3–4 рази на рік.

Таблиця 3

Характеристика мікозів у дітей з хронічною гранулематозною хворобою

| Пацієнт № | 1-М | 2-Л | 3-П | 4-Г | 5-Ц | 6-Я | 7-Х |
|--------------------------------|------|-------|----------------------------------|------|---------------------|--------|--------------------------------|
| | 6 р. | 10 р. | 10 р. | 4 р. | 2,5 р. | 1 р. | 8 р. |
| Рецидивний оральний кандидоз | - | - | декілька епізодів у віці 4 років | - | з 2 років щомісячно | - | декілька епізодів (2 р., 3 р.) |
| Кандидоз статевих органів | - | - | - | - | з 2 років 2 епізоди | - | - |
| Аспергільоз м'яких тканин, вік | 6 р. | 10 р. | - | - | - | - | - |
| Мікоз легень, вік | 6 р. | - | 9 р., аспергільоз | 3 р. | - | 4 міс. | - |
| Мікоз ребер, вік | 6р. | - | - | 3р. | - | - | - |
| Аспергільоз головного мозку | - | - | 9 р. | - | - | - | - |

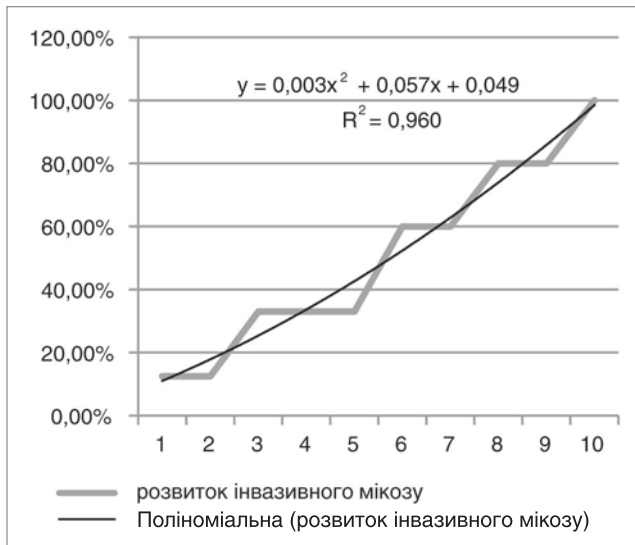


Рис. 1. Ймовірність розвитку інвазивного мікозу при хронічній гранулематозній хворобі з віком

У пацієнтів із хронічною гранулематозною хворобою мікози спостерігались у 7 (77,7%) із 9 випадків (період спостереження від 1 до 10 років). Для них був притаманний рецидивний перебіг мікозів (табл. 3).

Як видно з таблиці 4, грибкові інфекції при хронічній гранулематозній хворобі (ХГХ) характеризувалися ураженням різноманітних органів: шкіри, м'яких тканин, слизових оболонок, кісток, легень, головного мозку. У двох із семи пацієнтів були лише поверхневі інфекції слизових оболонок, зумовлені грибами роду *Candida*, у п'яти із семи пацієнтів відмічались інвазивні інфекції. У більшості було декілька локасів грибкової інфекції. У трьох із п'яти пацієнтів з інвазивним мікозом було підтверджено аспергільозну етіологію ураження методом мікробіологічного дослідження тканин, у двох пацієнтів грибкова етіологія була підтверджена гістологічним дослідженням тканин при біопсії. Вік вперше виниклого інвазивного мікозу коливався від чотирьох місяців до 10 років, медіана — 4,5 року.

Оскільки виникнення інфекції у кожної дитини з ХГХ деякою мірою визначається випадковістю, а тривалість спостереження і вік пацієнтів на момент маніфестації мікозу значно різняться, на основі власних спостережень з використанням кореляційно-регресійного аналізу нами було побудовано криву залежності між віком і частотою розвитку інвазивного мікозу (рис. 1).

Особливістю інвазивних мікозів при ХГХ були підгострий перебіг, значний об'єм ушкодження тканин (рис. 2–5), помірний лейкоцитоз у загальному аналізі крові в межах $10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$ з нейтрофіліозом без паличкоядерного зсуву, анемія 70–90 г/л, ШОЕ в межах 40–60 мм/год. У чотирьох із п'яти хворих відмічалась тривала лихоманка (від кількох тижнів до кількох місяців до встановлення діагнозу). У дебюті захворювання у всіх пацієнтів було встановлено помилковий діагноз: туберкульоз — 3/5, пухлина 2/5 (легені — 1, головного мозку — 1). Відсутність відповіді на традиційне лікування та дані мікробіологічних і гістологічних досліджень дозволили діагностувати грибкову інфекцію. Усі пацієнти отримували з метою лікування воріконазол у дозі 4–9 мг/кг/добу тривалістю від 6 до 16 місяців. Тривалість лікування до досягнення клінічного ефекту складала 1–2 тижні, нормалізації лабораторних показників — близько місяця, до досягнення позитивної рентгенологічної динаміки — від 2 до 12 місяців.

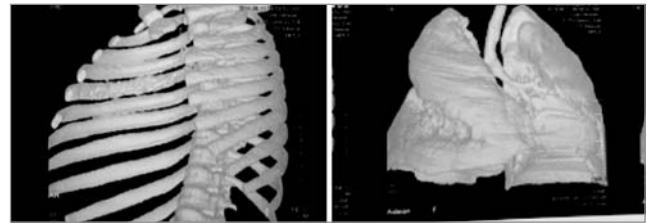


Рис. 2. Аспергільоз ребер і легень



Рис. 3. Рубці від норич на шкірі після аспергільозного ураження ребер

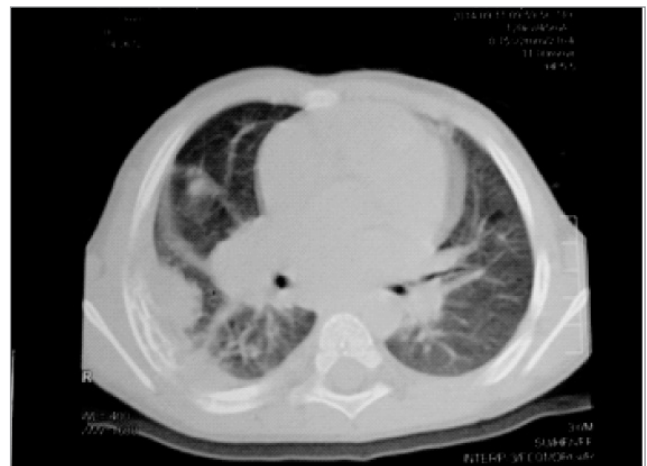


Рис. 4. Аспергільоз легень



Рис. 5. Аспергільоз головного мозку

Отже, грибкові інфекції при ХГХ характеризуються високою частотою, важкими пошкодженнями органів і торпідним перебігом.

Грибкові інфекції при дефектах вродженого імунітету

Під нашим спостереженням знаходяться троє хлопчиків із хронічним шкірно-слизовим кандидозом як самостійною нозологічною формою первинного імунodefіциту. У двох із них захворювання спричинене мутацією

Таблиця 4

Характеристика мікозів у пацієнтів із домінантною гетерозиготною gain-of-function мутацією в гені STAT1 з гіперфункцією молекули STAT-1

| Характеристика | Пацієнт 1 | Пацієнт 2 |
|--|---|---|
| Вік першого спостереження | 7 років | 5 років |
| Період спостереження | 13 років | 9 років |
| Вік молекулярно-генетичного уточнення діагнозу | 18 років | 12 років |
| Молекулярно-генетичний дефект – гетерозиготна (домінантна) gain-of-function мутація в гені STAT1*: | в СС-домени с.494А>G в 7 екзоні → D165G | в ДНК-зв'язувальному домені с.1154С>Т в 14 екзоні → T385M |
| Клінічні дані | | |
| Рецидивний оральний кандидоз | персистуючий з 3-місячного віку | персистуючий від народження |
| Рецидивний афтозний стоматит | з рецидивами 3–4 рази на рік | від народження з рецидивами кожні 3–4 тижні |
| Кандидозний дерматит | персистуючий з 5-річного віку | у періоді новонародженості |
| Дерматофітози | у віці 5 років трихофітія і мікроспорія волосистої частини голови | поширена мікроспорія тулуба і кінцівок у віці 10 років |
| Онїхомікоз | у віці 1 року 5 місяців | у віці 3 місяців і 6 років |
| Рецидивний кандидозний езофагіт | у віці 9 років діагностовано рубцевий стеноз стравоходу | у віці 5 років діагностовано рубцеве звуження стравоходу |

Примітка. *Молекулярно-генетичне обстеження виконане методом цільногеномного секвенування на кафедрі дитячих інфекційних хвороб та імунології (зав. кафедри – професор Ласло Мароді) у Дебреценському університеті (Угорщина) [11].

Таблиця 5

Характеристика грибкових уражень у пацієнтів із АПС-1

| Характеристика | Пацієнт 1 | Пацієнт 2 | Пацієнт 3 | Пацієнт 4 |
|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Вік встановлення діагнозу | 8 років | 4 роки | 13 років | 6 років |
| Період спостереження | 10 років | 8 років | 5 років | 2 роки |
| Ендокринна патологія | хвороба Аддісона | поліендокринна недостатність | хвороба Аддісона | гіпопаратиреоз, субклінічний цукровий діабет |
| Вік маніфестації кандидозу | 4 роки | 3,5 року | 10 років | - |
| Локалізація уражень | ротова порожнина | 1–2 місяці | кожні 2–3 місяці | 1 раз на 2 місяці |
| | статеві органи | щорічно декілька епізодів | - | вульвовагініт 1 раз на 2–3 місяці |
| | нігті | 2 епізоди – 8 і 12 років | одноразово у віці 6 років | - |
| Отримуване лікування | протигрибкова профілактика | протигрибкова терапія при рецидивах | протигрибкова терапія при рецидивах | - |

в гені STAT1 з гіперфункцією молекули STAT-1 (gain-of-function mutation STAT-1).

Молекулярно-генетична і клінічна характеристика хворих наведена в таблиці 4. Як видно з таблиці, клінічна маніфестація захворювання в обох пацієнтів подібна: захворювання супроводжувалось безперервно рецидивним кандидозом ротової порожнини та стравоходу, афтозними стоматитами. При мікробіологічному дослідженні мазків ерозій слизової оболонки ротової порожнини неодноразово виділялись гриби роду *Candida* у великій кількості. В обох пацієнтів відмічались епізоди поширених інших грибкових інфекцій – трихофітії і мікроспорії. Таким чином, хворі мали високу сприйнятливість до поверхневих мікозів шкіри та слизових оболонок, зумовлених грибами родів *Candida*, *Mycrosporium* та *Trichophyton*. Для лікування і профілактики рецидивів використовувалась ротація різних протигрибкових препаратів, оскільки швидко розвивалась резистентність.

Грибкові інфекції при дефектах імунної регуляції

У групі ПІД із дефектами імунної регуляції ми спостерігали рецидивний кандидоз слизових оболонок у трьох із чотирьох пацієнтів із аутоімунним поліендокринним синдромом 1 типу (АПС-1). У двох пацієнтів (3, 4) діагноз підтверджено молекулярно-генетичним дослідженням

з виявленням мутацій у гені AIRE, у двох інших (1, 2) – сестер з однієї сім'ї – клінічно на підставі наявності двох із трьох великих критеріїв діагнозу (табл. 5).

Шкірно-слизовий кандидоз є одним із великих критеріїв діагнозу даного синдрому і, як правило, першим його проявом. На сьогодні встановлено, що у розвитку шкірно-слизового кандидозу при АПС-1 відіграють роль аутоантитіла до IL-17A. Рівні аутоантитіл до IL-17A корелюють з важкістю шкірно-слизового кандидозу [4] Як видно з таблиці 5, в одного з пацієнтів, який на даний момент має наймолодший вік, не постерігається шкірно-слизового кандидозу. Поясненням цьому може бути поки що відсутність або недостатній титр аутоантитіл до IL-17.

Отже, мікози при ПІД зустрічаються практично в кожного п'ятого пацієнта, тому можуть служити маркером його наявності. Найчастіше грибові інфекції зустрічаються при дефектах Т-клітинної ланки, особливо при важких комбінованих імунодефіцитах, кількісних та якісних дефектах фагоцитів, дефектах у системі функціонування Т17-лімфоцитів. Серед пацієнтів з мікозами у 15% вони були асоційовані з інвазивними або дисемінованими, загрозливими для життя, станами, у 4,5% стали причиною летального наслідку. Також нерідко в результаті перенесених грибових інфекцій розвивались незворот-

ні зміни в органах (стеноз стравоходу, фіброз та зменшені життєвої ємності легень).

У наших спостереженнях як етіологічні збудники мікозів виступали гриби родів *Candida* (83% усіх етіологічно розшифрованих випадків), *Aspergillus*, *Zygomycetes*, *Mycrosporium* та *Trichophyton*. Найбільш агресивний перебіг асоціювався із грибами роду *Aspergillus*. Як видно з описаних вище клінічних випадків, при локалізації грибкової інфекції у внутрішніх органах відмічаються випадки пізньої і помилкової діагностики. Тому, зважаючи на високу частоту грибкових інфекцій при ПІД, особливо при комбінованих дефіцитах і дефіцитах системи фагоцитозу, необхідна висока настороженість щодо грибкової етіології у випадку важкого або резистентного до традиційного лікування інфекційного процесу у таких пацієнтів.

Висновки

1. Мікози, як прояв інфекційного синдрому, характерні для груп комбінованих імунодефіцитів та дефіцитів

системи фагоцитозу, а також з високою частотою зустрічаються при окремих нозологічних формах дефектів вродженого імунітету (дефекти в системі функціонування Т17-лімфоцитів) та дефектів імунної регуляції (аутоімунний поліендокринний синдром 1 типу).

2. Спектр грибкових патогенів дещо відрізняється залежно від виявленого імунологічного дефекту. Найчастішими збудниками виступають гриби родів *Candida* та *Aspergillus*.

3. Мікози при ПІД нерідко викликають загрозливий для життя та інвалідизуючі інфекції.

4. Висока частота інвазивних мікозів при хронічній гранулематозній хворобі (55,5%) виправдовує застосування первинної протигрибкової хіміопрофілактики.

5. При виявленні і лікуванні резистентних інфекцій у імунодефіцитних пацієнтів необхідна висока настороженість щодо грибів, як можливих збудників інфекційного процесу, і застосування, за можливості, спеціальних мікробіологічних методів для уточнення збудника.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дитяча імунологія: підр. / Чернишова Л. І., Волоха А. П., Костюченко Л. В. [та ін.]; за ред. проф. Л. І. Чернишовой, А. П. Волохи. — К.: ВСВ «Медицина», 2013. — 720 с.
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебн. / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. — Т. 2. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
3. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз як первинний імунодефіцит у дітей / Чернишова Л. І., Бондаренко А. В., Волоха А. П. [та ін.] // Здоровье ребенка. — 2013. — № 2. — С. 112—120.
4. Autoantibodies to IL-17A may be correlated with the severity of mucocutaneous candidiasis in APECED Patients / Sarkadi A. K., Tasko S., Csorba G. [et al.] // Journal of Clinical Immunology. — 2014. — Vol. 34. — P. 181.
5. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines / Kisand K., Boe Wolff A. S., Podkrajsek K. T. [et al.] // J. Exp. Med. — 2010. — Vol. 207 — P. 299—308.
6. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity / Puel A., Cypowyj S., Bustamante J. [et al.] // Science. — 2011. — Vol. 332 (6025). — P. 65—68.
7. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3 / Ma C. S., Chew G. Y., Simpson N. [et al.] // J. Exp. Med. — 2008. — Vol. 205 (7). — P. 1551—1557.
8. IL-22 in antifungal immunity / Zelante [et al.] // European Journal of Immunology. — 2011. — Vol. 41, Issue 2. — P. 270—275.
9. Liu L. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis / L. Liu, S. Okada, X.-F. Kong // Journal of Experimental Medicine. — 2011. — Vol. 208. — P. 1635—1648.
10. Molecular mechanisms of mucocutaneous immunity against *Candida* and *Staphylococcus* species / Marodi L., Cypowyj S., Toth B. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 130 (5). — P. 1019—1027.
11. New and recurrent gain-of-function STAT1 mutations in patients with chronic mucocutaneous candidiasis from Eastern and Central Europe / Soltesz B., Toth B., Shabashova N. [et al.] // Journal of Medical Genetics. — 2013. — Vol. 50 (9). — P. 567—578.
12. Puel A. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type 1 / A Puel., R. Doffinger, A. Natividad // J. Exp. Med. — 2010. — Vol. 207 (2). — P. 291—297.

Микозы в структуре инфекционного синдрома при первичных иммунодефицитах

А.В. Бондаренко¹, Л.И. Чернышова¹, Л.В. Костюченко², А.М. Гильфанова¹, О.В. Рабош³

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

² Западноукраинский специализированный детский медицинский центр, г. Львов, Украина

³ Киевская городская детская клиническая больница интенсивного лечения №1, Украина

Грибы, как инфекционные агенты, являются в целом малопатогенными микробами, однако они способны стать причиной болезни при нарушениях в иммунитете. Противогрибковый иммунитет обеспечивается целой цепью межклеточных взаимодействий. Целью работы было оценить частоту и особенности микозов при врожденных дефектах иммунитета, для чего был проанализирован инфекционный синдром 308 пациентов с различными первичными иммунодефицитами. Микозы отмечались у 66 (21,4%) пациентов, наиболее часто — при комбинированных иммунодефицитах (83,3%), хронической гранулематозной болезни (77,7%), а также дефектах врожденного иммунитета и иммунной регуляции, ассоциированных с функциональным нарушением Т17-лимфоцитов. Грибы при первичных иммунодефицитах вызывают угрожающие жизни и инвалидизирующие инфекции. Наиболее частыми возбудителями выступают грибы родов *Candida* и *Aspergillus*. При выявлении и лечении резистентных инфекций у иммунодефицитных пациентов необходима высокая настороженность в отношении грибов, как вероятных возбудителей инфекционного процесса, и применение, по возможности, специальных методов для уточнения возбудителя.

Ключевые слова: противогрибковый иммунитет, микоз, первичный иммунодефицит.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):96-102; doi10.15574/SP.2015.68.96

Mycoses in structure of infectious syndrome in primary immunodeficiencies

A.V. Bondarenko¹, L.I. Chernyshova¹, L.V. Kostyuchenko², A.M. Gilfanova¹, O.V. Rabosh³

¹ P.L. Shupyk National Medical Academy for Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

² Western-Ukrainian specialized Children's Medical Center, Lviv, Ukraine

³ Kiev Municipal Children's Hospital of Intensive Care №1, Ukraine

Fungi as infectious agents generally have low pathogenicity, however, they can cause disease in patients with immune disorders. Antifungal resistance is provided by a chain of cell-cell interactions. The aim was to assess the incidence of fungal infections in congenital defects of the immune system and to determine their characteristics. For this reason the infectious syndrome of 308 patients with different primary immunodeficiency was analyzed. In our study fun-

gal infections were observed in 66 patients (21.4%), most often in combined immunodeficiency (83.3%), chronic granulomatous disease (77.7%), and defects of innate immunity and immune regulation associated with functional defect of Th17 cells. Fungi in primary immunodeficiencies cause life-threatening infections. The most common pathogens are *Candida* and *Aspergillus*. In treatment of resistant infections in immunodeficient patient the high awareness regarding fungi as possible pathogens is very important. Therefore, the use of special microbiological methods for clarifying agent is necessary.

Key words: antifungal immunity, mycosis, primary immunodeficiency.

Сведения об авторах:

Бондаренко Анастасия Валериевна — к.мед.н., доц. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

Чернишова Людмила Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

Костюченко Лариса Васильвна — д.мед.н., зав. Западнотрукраинского специализированного детского медицинского центра. Адрес: г. Львов, ул. ул. Днистерская, 27; тел. (032) 270 21 91.

Гильфанова Анна Михайловна — ассистент каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика (Київ)

Рабош Олеся Владимировна — зав. Киевской городской детской клинической больницы интенсивного лечения №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Статья поступила в редакцию 13.03.2015 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, лекция, 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 диск.
 - 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 Государственной 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

УДК 616.988.55-053.2

А.П. Волоха**Епштейн—Барр вірусна інфекція у дітей**

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):103-110; doi10.15574/SP.2015.68.103

Вірус Епштейн—Барр (EBV) — надзвичайно поширений у популяції вірус, збудник інфекційного мононуклеозу, персистує безсимптомно протягом усього життя у інфікованих осіб. На відміну від інших герпесвірусів, реактивація EBV не має суттєвого значення в клінічній практиці, за винятком імуноскомпрометованих пацієнтів (Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром, імуносупресія після трансплантації), у яких розвиваються лімфопроліферативні захворювання. Вірус Епштейн—Барр асоціюється з розвитком злоякісних пухлин. Первинна EBV-інфекція зазвичай безсимптомна у дітей раннього віку, в старшому віці перебігає з класичними симптомами: лихоманка, фарингіт, лімфаденопатія. Одужання повне за кілька тижнів від початку захворювання. Основою лікування EBV-індукованого інфекційного мононуклеозу є симптоматична терапія. Призначення противірусних препаратів та кортикостероїдів у лікуванні первинної EBV-інфекції залишається дискусійним і загалом не рекомендується.

Ключові слова: вірус Епштейн—Барр, інфекційний мононуклеоз, діти.

Вірус Епштейн—Барр (EBV) — вірус герпесу 4-го типу, або g-герпес-вірус, збудник інфекційного мононуклеозу (ІМ). Вірусом інфіковано понад 95% населення у світі. Встановлений також етіологічний зв'язок EBV з розвитком деяких злоякісних пухлин. Вірус виділений вченими Епштейн і Барр у 1964 році з тканини злоякісної пухлини — ендемічної лімфоми Беркитта. Через декілька років був встановлений взаємозв'язок між EBV та інфекційним мононуклеозом [5,7,15].

Біологічні властивості вірусу

Вірус Епштейн—Барр належить до сімейства герпесвірусів. Геном вірусу представлений ДНК, яка кодує понад 100 білків. Вірус нестійкий у зовнішньому середовищі, швидко інактивується. На сьогодні відомі два типи вірусу: EBV-1 та EBV-2, які відрізняються біологічними особливостями, географічним та етнічним поширенням. У країнах Європи, США, Південній Азії домінує EBV-1, в Африці обидва типи вірусу поширені однаково. Типи 1 і 2 EBV демонструють різну здатність до трансформації клітин, однак між ними не виявлено чітких клінічних відмінностей [11].

Основна мішень EBV — В-лімфоцити, але вірус інфікує також Т-лімфоцити, епітеліальні клітини, міоцити. Проникнення вірусу у В-лімфоцити починається із взаємодії поверхневого білка вірусу gp350 з клітинним рецептором — молекулою CD21 (рецептор С3d компоненту комплексу). В епітеліальні клітини EBV проникає завдяки взаємодії його поверхневого білка BMRF-2 з β -інтегрином клітини. Після інфікування клітини вірусний нуклеокапсид звільнюється в цитоплазмі від ліпідної оболонки, а потім молекула вірусної ДНК проникає у ядро, де відбувається реплікація вірусу за участі вірусної ДНК-полімерази. У подальшому вірусна ДНК набуває кільцеподібної форми (епісоми) і в латентну стадію залишається в ядрі В-лімфоцитів, які уникають імунної відповіді [7,9].

Як і для всіх герпесвірусів, для EBV характерні літична (реплікативна) та латентна стадії існування. У реплікативну стадію відбувається активація понад 100 генів і синтез великої кількості вірусних білків. Роль білків різноманітна: частина з них регулює активність генів вірусу, інші відповідають за реплікацію вірусної ДНК або формують структурні компоненти збудника, деякі білки EBV модулюють імунну відповідь організму. Реплікативна стадія під час гострої EBV-інфекції супроводжується лізісом епітеліальних клітин ротоглотки та частини В-лімфоцитів. Під час латентної інфекції у В-лімфоцитах експресується всього 11 вірусних білків: кілька ядерних протеїнів (EBNA — Epstein—Barr nuclear antigen), два латентні мем-

бранні протеїни (LMP — late membrane proteins). Епісомальна реплікація вірусу в латентну стадію відбувається за допомогою клітинної ДНК-полімерази.

Суттєво обмежена експресія вірусних генів і продукція вірусних протеїнів у латентно інфікованих В-клітинах дозволяє їм уникати розпізнавання цитотоксичними Т-лімфоцитами. Вважають, що деякі з цих білків, а саме LMP-1, спричиняють розвиток онкогенної трансформації В-клітин при латентній інфекції за умови порушення функції цитотоксичних Т-лімфоцитів. При реактивації вірусу в латентно інфікованих В-лімфоцитах значно збільшується продукція вірусних білків, які розпізнаються цитотоксичними Т-лімфоцитами, що призводить до деструкції цих В-лімфоцитів.

Особливості імунної відповіді при EBV-інфекції

Клітинна ланка імунної системи виконує основну контролюючу функцію по відношенню до EBV [7,11]. Під час гострої інфекції контроль над проліферацією EBV-інфікованих В-лімфоцитів здійснюють клітини — натуральні кілери та EBV-специфічні цитотоксичні Т-лімфоцити. Регуляцію противірусної імунної відповіді здійснюють специфічні CD4+ Т-лімфоцити 1 типу (Th1), які продукують цитокіни ІЛ-2 та ІFN- γ . Кількість CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів збільшується при інфекційному мононуклеозі, характерна інверсія співвідношення CD4+/CD8+. Внаслідок цитотоксичної дії CD8+ Т-лімфоцитів відбувається руйнування інфікованих EBV В-лімфоцитів, і їх кількість зменшується до 1–50/10⁶ циркулюючих В-клітин. У імунокомпетентних осіб це число латентно інфікованих В-лімфоцитів надалі залишається стабільним. Після одужання від інфекційного мононуклеозу EBV-специфічні цитотоксичні CD8+ Т-лімфоцити здійснюють постійний контроль за періодичною реактивацією вірусу в латентно інфікованих В-лімфоцитах.

Первинна EBV-інфекція індукує продукцію антитіл, спрямованих проти вірусних антигенів. Специфічні антитіла до вірусних антигенів швидко зв'язують вірус, який потрапляє в кров у разі його реактивації в інфікованих В-лімфоцитах при персистуючій EBV-інфекції. Водночас інфіковані вірусом В-лімфоцити продукують гетерофільні антитіла, які взаємодіють з антигенами еритроцитів тварин (вівці, коня) і не реагують з вірусними антигенами. У частини хворих інфіковані вірусом В-клітини продукують антинейтрофільні, антиеритроцитарні та антитромбоцитарні антитіла, що спричиняють гематологічні ускладнення ІМ.

Можливість довічної персистенції EBV в організмі, попри ефективність імунної відповіді при первинній

інфекції, обумовлена властивостями вірусу уникати дії деяких імунних механізмів. Вірус продукує білки з властивостями цитокінів та цитокінових рецепторів, що модулюють імунну відповідь і сприяють персистенції вірусу в організмі. Вірусний протеїн BCRF1 за структурою і властивостями подібний до інтерлейкіну-10, який є інгібітором продукції інтерферону-гама. LMP-1 пригнічує у інфікованій вірусом клітині механізми, відповідальні за її апоптоз. У разі неефективної відповіді клітинної ланки імунної системи порушується контроль за EBV-інфекцією і виникають EBV-індуковані злоякісні пухлини.

Патогенез

Людина — єдиний відомий резервуар EBV. Вірус присутній у слині інфікованих людей, з її часточками він передається іншим особам. Після первинної інюкуляції початкова реплікація вірусу відбувається в епітеліальних клітинах ротоглотки. Лізис цих клітин супроводжується звільненням великої кількості віріонів, які проникають у В-лімфоцити лімфоїдної тканини ротоглотки. Масивна реплікація вірусу призводить до вірусемії, і вірус інфікує як циркулюючі В-клітини, так і В-клітини лімфоїдної тканини іншої локалізації. Виразна проліферація В- та Т-лімфоцитів відзначається в різних органах, таких як лімфатичні вузли, печінка, селезінка, кістковий мозок, і обумовлює розвиток характерних клінічних проявів ІМ [11,15].

У хворих на ІМ визначається велика кількість вірусу в слині, загалом більша, ніж у крові. Вірусне навантаження EBV в епітеліальних клітинах ротоглотки та в слині залишається підвищеним впродовж багатьох місяців. Після перенесеного ІМ у більшості людей впродовж 12–18 місяців EBV виділяється зі слиною. Реплікація вірусу EBV при латентній інфекції здійснюється у В-клітинах лімфоїдної тканини ротоглотки, звідки вірус проникає в слину.

Елімінація вірусу з крові відбувається швидше, загалом через 1–2 місяці після початку захворювання. Однак у 10% пацієнтів вірус періодично з'являється в крові після перенесеного ІМ протягом кількох місяців, інколи кількох років.

У більшості хворих на ІМ інфіковано EBV 1–2% В-клітин периферичної крові. Високоімуногенні трансформовані В-лімфоцити швидко елімінуються під час первинної інфекції цитотоксичними Т-лімфоцитами. Частина інфікованих В-клітин проходить диференціацію і у вигляді специфічних до EBV клітин пам'яті перебуває у лімфоїдних органах під час латентної інфекції. Інфікована популяція В-лімфоцитів знаходиться переважно у латентному стані. Однак в латентно інфікованих В-лімфоцитах періодично відбувається реактивація EBV. Реплікація вірусу призводить до інфікування нових В-лімфоцитів та епітеліальних клітин. Реактивація EBV у імунокомпетентних осіб безсимптомна, не супроводжується клінічними проявами ІМ і лімфопроліферацією. Реплікація вірусу у разі його реактивації у імунокомпетентних осіб швидко обмежується імунною системою. У імуноскомпрометованих осіб з вродженими або набутими дефектами клітинної ланки імунної системи можливий розвиток лімфопроліферативних захворювань. Тригери реактивації EBV на сьогодні точно не встановлені, найбільш імовірна причина — інгеркурентні інфекції, які стимулюють В-лімфоцити. Так, при загостренні хронічного тонзиліту стрептококової етіології відбувається реактивація EBV в В-лімфоцитах мигдаликів, збільшується кількість вірусу в слині [11,15].

Епідеміологія

Серологічні реакції з виявлення антитіл до антигенів EBV позитивні у більшості дорослих людей, що свідчить

про інфікованість вірусом 90–95% дорослого населення у світі. Відзначаються суттєві відмінності у віковій захворюваності на первинну EBV-інфекцію залежно від соціально-економічних умов регіону та певних культурних традицій. Можна чітко простежити взаємозв'язок між віковою частотою первинної інфекції, її клінічною маніфестацією та соціально-економічним рівнем регіону. В країнах, які розвиваються, первинну EBV-інфекцію переносять більшість дітей у ранньому віці, що підтверджується виявленням антитіл до EBV у 80–100% дітей віком 3–6 років. Інфекційний мононуклеоз перебігає переважно в легкій, атиповій або субклінічній формі. Лише 10% дітей раннього віку мають типовий перебіг ІМ. У розвинутих країнах первинна EBV-інфекція розвивається у віці 10–30 років життя і частіше асоціюється з маніфестними проявами захворювання у вигляді класичного мононуклеозоподібного синдрому. Так, 50–75% випадків первинної EBV-інфекції у студентів (США) супроводжувались проявами ІМ [6,11].

Слід зазначити, що в ендемічних регіонах з розвитку злоякісних EBV-асоційованих новоутворень первинна EBV-інфекція характерна для дітей раннього віку. Ендемічні лімфома Беркітта та назофарингеальна карцинома виникають у пацієнтів з давнім інфікуванням EBV [2].

Передача вірусу відбувається при близьких контактах між дорослими та дітьми через слину, зазвичай при поцілунках. Діти можуть інфікувати одне одного граючись забрудненими слиною іграшками. Можлива трансмісія при контамінації слиною продуктів харчування. Описані випадки передачі вірусу через продукти крові серонегативним реципієнтам від серопозитивних донорів, хоча подібний шлях інфікування менш характерний для Епштейн—Барр вірусу порівняно з цитомегаловірусом. Можлива передача EBV при трансплантації органів.

Вірус Епштейн—Барр виділяють з епітелію шийки матки, але роль цього збудника у розвитку неонатального інфікування та статевої передачі остаточно не з'ясована.

Відомо, що близько 20–30% латентно інфікованих EBV людей виділяють вірус зі слиною при його реактивації періодично або постійно впродовж тривалого часу. Ці люди є основним джерелом EBV-інфекції. За наявності імуносупресії зростає частота виділення вірусу і кількість його у слині. Епштейн—Барр вірус можуть виділяти у навколишнє середовище до 85–100% імуноскомпрометованих пацієнтів, таких як реципієнти трансплантантів, хворі на лейкоз, пацієнти з ВІЛ-інфекцією, іншими вторинними і первинними імунодефіцитами.

Клінічні прояви EBV-інфекції

Основною формою первинної EBV-інфекції є ІМ. Первинна EBV-інфекція у дітей раннього віку найчастіше безсимптомна або супроводжується легкими неспецифічними проявами, перебігає як гостре респіраторне захворювання, тонзилофарингіт, тривала лихоманка з лімфаденопатією або без неї. Інкубаційний період ІМ становить близько 2–7 тижнів. Часто спостерігається продромальний період тривалістю 2–5 днів, інколи до двох тижнів, для якого характерні слабкість, нездужання, головний біль, міалгії, підвищення температури. У частини пацієнтів можливий раптовий початок захворювання.

Типова клінічна картина ІМ розвивається за перший тиждень захворювання. Кардинальними проявами є лихоманка, тонзилофарингіт, лімфаденопатія. Лихоманка зазвичай утримується 1–2 тижні, інколи довше. *Тонзилофарингіт* перебігає у важкій формі з виразним збільшенням мигдаликів, у третини пацієнтів супроводжується появою нашарувань на мигдаликах, хоча лише у 5% випадків асо-

ціюється зі стрептококовою інфекцією (бета-гемолітичний стрептокок групи А). Розвиток тонзилофарингіту обумовлений дією безпосередньо EBV. Збільшення мигдаликів у дітей може бути настільки виразним, що призводить у деяких випадках до утрудненого дихання і загрозованої обструкції верхніх дихальних шляхів.

Лімфаденопатія — характерна ознака ІМ. Збільшуються переважно задньошийні лімфатичні вузли, часто розвивається генералізована лімфаденопатія. Лімфатичні вузли збільшені зазвичай симетрично, чутливі при пальпації. Гіперплазія лімфоїдної тканини мигдаликів і аденоїдів асоціюється з порушенням відтоку лімфи, що спричиняє набряк повік. Дихання через ніс значно утруднене, хоча прояви риніту відсутні.

У перші три тижні захворювання у 50–65% хворих відзначається *спленомегалія* до 2–3 см нижче краю реберної дуги, може супроводжуватись болями у животі. Частота гепатомегалії при ІМ становить 30–50%, у 5% хворих — із жовтяницею. Збільшення лімфатичних вузлів та гепатоспленомегалія найвиразніші з 2-го по 4-й тижень захворювання.

Макуло-папульозна *висипка* виникає у 3–15% пацієнтів з ІМ, частіше у дітей. Частота висипки зростає у пацієнтів з попереднім прийомом ампіциліну або амоксициліну внаслідок продукції антитіл до цих препаратів. У 25–50% дітей спостерігається енантема на м'язому піднебінні.

У більшості хворих на ІМ переважають симптоми тонзилофарингіту. Однак для частини пацієнтів характерна так звана «залозиста» форма захворювання, якій властиве суттєве збільшення лімфатичних вузлів з помірним ураженням ротоглотки. Можливий варіант перебігу ІМ з тривалою лихоманкою і виразною слабкістю з мінімальними змінами з боку лімфатичних вузлів і фарингіту. Первинна EBV-інфекція може перебігати у вигляді гепатиту без інших характерних рис ІМ [6,11].

Гострі ускладнення інфекційного мононуклеозу

Описаний досить широкий спектр ускладнень ІМ. У кожному випадку важлива правильна оцінка клінічної ситуації при проведенні диференціальної діагностики рідкісних проявів EBV-інфекції і випадково асоційованих з нею інших хвороб. Слід пам'ятати, що низький рівень реплікації і виділення вірусу триває довго у багатьох пацієнтів після перенесеного ІМ. Коливання рівня специфічних антитіл до EBV відбувається внаслідок реактивації латентного вірусу, селективної або поліклональної стимуляції інфікованих В-клітин пам'яті антигенами. Не завжди можна чітко встановити зв'язок між визначенням специфічних антитіл до EBV та певними клінічними проявами, які вважають ускладненнями EBV-інфекції. Наявність EBV у невеликій кількості циркулюючих В-лімфоцитів, що присутні у зразках тканин та пухлин, також може бути причиною хибної оцінки результатів молекулярної діагностики. Результати серологічних і вірусологічних досліджень вимагають прискіпливого аналізу при встановленні причинного взаємозв'язку між EBV та специфічними ускладненнями [3,7].

Ускладнення інфекційного мононуклеозу

Гематологічні ускладнення первинної EBV-інфекції виникають внаслідок продукції аутоантитіл при поліклональній активації В-лімфоцитів. *Аутоімунна гемолітична анемія* ускладнює перебіг близько 0,5–3% випадків ІМ, початок її типовий у перші два тижні захворювання з тривалістю до 1–2 місяців. *Тяжка тромбоцитопенія* з кількістю тромбоцитів <50 тисяч/мм³ зустрічається рідко, є причиною розвитку геморагічного синдрому (пурпура, кровоточивість ясен, гематурія, гематоми селе-

зінки). Більшості пацієнтів з ІМ притаманна легка форма *нейтропенії*, яка утримується кілька тижнів. Кількість нейтрофілів може бути в межах 500–1000/мм³. У розвитку нейтропенії також відіграє роль продукція аутоантитіл. Зазвичай ураження мієлопоєзу відсутнє, хоча описані випадки агранулоцитозу у пацієнтів з Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом.

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз. Вірус Епштейна—Барра — один з відомих тригерів гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу. Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз характеризується надмірною активацією лімфоцитів, макрофагів (гістіоцитів) та інфільтрацією кісткового мозку, лімфатичних вузлів, печінки, селезінки та ознаками гемофагоцитозу. На тлі лихоманки, лімфаденопатії, гепатоспленомегалії прогресує панцитопенія, печінкова недостатність, з'являються легеневі інфільтрати, геморагічний синдром. Сімейні форми гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу — генетичні захворювання з аутосомно-рецесивним успадкуванням — належать до дефектів імунної регуляції з порушенням цитотоксичної функції НК-клітин та CD8+ Т-лімфоцитів [7].

Лімфоматозний грануломатоз — рідкісне EBV-асоційоване лімфопроліферативне захворювання з переважним ураженням легень. Це ангіодеструктивна патологія лімфоїдної системи, яка розвивається при первинній EBV-інфекції внаслідок клональної проліферації В-лімфоцитів у пацієнтів з вродженими або набутими імунodefіцитами [9,15]. Клінічні симптоми включають лихоманку, кашель, нездужання, втрату ваги, нерідко в процес залучаються легені, нирки, печінка, шкіра та підшкірна клітковина, центральна нервова система. Типові гістологічні зміни — гранульоми з некрозами та інфільтратами з Т-лімфоцитів, EBV-інфікованих В-лімфоцитів, розміщені по ходу кровоносних судин. Більш ніж у половині випадків лімфоматозний грануломатоз трансформується в лімфому.

Неврологічні ускладнення. Головний біль присутній у багатьох пацієнтів з ІМ, але тяжкі неврологічні ускладнення описані у 1–5% хворих. Найчастішим і найважчим серед них є *гострий енцефаліт*, який характеризується порушенням свідомості, судомами, вогнищевою симптоматикою. Лімфоцитарний цитоз відзначають у 25% пацієнтів. У частині хворих описані вогнищеві ураження на МРТ. Неврологічні ускладнення зазвичай розвиваються при згасанні клінічної симптоматики ІМ, але можуть передувати розвитку захворювання або виникають після ліквідації основних проявів хвороби. Енцефаліт характеризується розвитком віддалених наслідків у 40% хворих, хоча у більшості випадків клінічні прояви ураження ЦНС зникають через 1–3 місяці.

За розвиток неврологічних ускладнень ІМ відповідають інфекційні та імунологічні механізми. У лікворі визначали наявність нуклеїнових кислот вірусу та специфічних антитіл до його антигенів. Серед інших неврологічних ускладнень ІМ описані *синдром Гійєна—Барре*, *оптичний неврит*, *параліч черепно-мозкових нервів*, *поперечний мієліт*, *мозочкова атаксія*. Патологія нервової системи, спричинена EBV, іноді може розвиватись за відсутності чітких проявів ІМ. Повідомлення про гострі психотичні реакції, галюцинації зустрічаються у підлітків з первинною EBV-інфекцією [9,15].

Гепатит. В основі ураження печінки при ІМ лежить лімфоцитарна інфільтрація та проліферація клітин Купфера з розвитком помірного внутрішньопечінкового холестазу без порушення структури та некрозів. Транзиторне підвищення рівня трансаміназ у кілька разів, характерне

для 2–4 тижня перебігу ІМ, визначається у 50–80% пацієнтів, хоча інколи рівні АЛТ та АСТ сягають високих цифр. Коагулопатія не характерна. Жовтяниця виникає у 5% хворих на ІМ внаслідок холестазу і вірус-індукованого гемолізу. Одуjuanня самостійне і повне, але описані випадки фулмінантного гепатиту у хворих на вроджені імунodefіцити.

Розрив селезінки. Субкапсулярні гематоми селезінки та спонтанний її розрив — рідкісні тяжкі ускладнення ІМ, описані менш ніж у 0,5% дорослих на 2–3 тижні захворювання [7,9]. Основною причиною вважають травматичне ушкодження селезінки, тому пальпацію слід проводити обережно. Однак майже в половині випадків розрив селезінки виникає спонтанно. Раптовий гострий абдомінальний біль у лівому верхньому квадранті з ірадіацією в ліве плече дозволяє запідозрити селезінкову кровотечу, особливо при появі ознак шоку. Основний метод лікування розриву селезінки — спленектомія. Лікування субкапсулярних гематом переважно консервативне.

Обструкція верхніх дихальних шляхів. Найбільший ризик виникнення значної обструкції верхніх дихальних шляхів внаслідок гіпертрофії мигдаликів та аденоїдів з набряком навколишніх тканин існує у дітей раннього віку. При утрудненому прийомі їжі та рідини можливий розвиток дегідратації. Більшість пацієнтів швидко відповідає на консервативне лікування, у важких випадках застосовується ендотрахеальна інтубація, інколи навіть виникає необхідність адено- або тонзилектомії.

До рідкісних ускладнень первинної EBV-інфекції належить пневмонія, яка виникає внаслідок коінфекції бактеріальними збудниками, іншими вірусами, мікоплазмами. Описані випадки міокардиту, інтерстиційного нефриту, міозиту, мезентеріального аденіту [15].

Аутоімунні ускладнення. Віруси можуть бути тригерами аутоімунних захворювань у генетично схильних осіб. Існує гіпотеза про можливість індукції вірусом EBV розвитку системного червоного вовчака та розсіяного склерозу, проводяться наукові дослідження в цьому напрямку [7].

На сьогодні не доведений причинний взаємозв'язок між EBV та розвитком синдрому хронічної втоми [15].

Хронічна активна EBV-інфекція — рідкісне захворювання, яке характеризується персистенцією симптомів ІМ і активною EBV-інфекцією тривалістю не менше, ніж 6 місяців [8,14]. Хвороба описана в Азії та Південній Америці, на противагу іншим EBV-асоційованим лімфопроліферативним захворюванням, супроводжується проліферацією Т-лімфоцитів або НК-клітин. Клінічно у хворих постійно утримується лихоманка, збільшення лімфатичних вузлів, гепатоспленомегалія з підвищенням рівня печінкових ферментів, цитопенії. Характерні ураження інших органів і систем: інтерстиціальна пневмонія, увеїт, міокардит, гепатит, енцефаліт. Активність інфекції підтверджується високим рівнем EBV ДНК у крові. Перебіг захворювання довготривалий, нерідко рецидивний, переважно фатальний. Причина смерті — прогресуюча панцитопенія, печінкова недостатність, Т/НК-клітинні лімфоми, гемофагоцитарний синдром. Ефективні методи лікування на сьогодні не розроблені.

Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром (ХЛПС, хвороба Дункана) — рідкісний первинний імунodefіцит з частотою 1–2 на 1 000 000, належить до вроджених дефектів імунної регуляції [9,13,17]. Характеризується порушенням імунної відповіді на EBV і спричинений мутаціями гена *SH2D1A*, який кодує протеїн SAP (SLAM-associated protein). При ХЛПС відмічено дефекти цитотоксичної функції НК-клітин, НКТ-клітин

і CD8+ Т-лімфоцитів. Відсутність адекватної активації Т-лімфоцитів і НК-клітин призводить до порушення контролю за проліферацією та елімінацією інфікованих вірусом В-клітин. Неспроможність елімінації інфікованих вірусом В-лімфоцитів призводить до надмірної презентації антигенів вірусу і гіперактивації цитотоксичних лімфоцитів та макрофагів. Фулмінантна форма ІМ розвивається не через недостатній контроль за вірусом (вірусне навантаження EBV помірне), а внаслідок порушення імунного гомеостазу після активації вірусом імунної відповіді.

Основні прояви ХЛПС — фатальний ІМ, злоякісна лімфома, вірус-асоційований гемофагоцитарний синдром, гіпогаммаглобулінемія. Фулмінантний перебіг ІМ описаний у 50% пацієнтів з ХЛПС. Більшість пацієнтів помирає від фулмінантного гепатиту внаслідок некротичного ураження печінки. Можливий розвиток менінгоенцефаліту, панцитопенії. У частини пацієнтів з ХЛПС розвивається EBV-асоційований гемофагоцитарний синдром. У пацієнтів з ХЛПС після перенесеного ІМ виникають не-Ходжкінські лімфоми, часто з локалізацією в центральній нервовій системі або кишечнику. Ізольована гіпогаммаглобулінемія описана у 10–15% пацієнтів з ХЛПС. Можливий розвиток важких ускладнень гострої EBV-інфекції у дітей з ХЛПС — апластичної анемії, агранулоцитозу.

Діагноз Х-зчепленого лімфопроліферативного синдрому встановлюють за допомогою молекулярної діагностики, при виявленні мутацій гена *SH2D1A*. Радикальний метод лікування ХЛПС — трансплантація стовбурових клітин кісткового мозку. Тимчасове покращення у пацієнтів з важким перебігом первинної EBV-інфекції на тлі ХЛПС спостерігалось при призначенні противірусних препаратів (ацикловір, ганцикловір) та кортикостероїдів. У деяких хворих позитивна динаміка отримана при застосуванні моноклональних антитіл проти CD20 (ритуксимабу).

Пухлини, асоційовані з вірусом Епштейн–Барр

Ендемічна лімфома Беркітта. У світі описані два види лімфом Беркітта — ендемічна, яка завжди асоціюється з EBV, та не-ендемічна, для якої не доведений взаємозв'язок з персистенцією EBV [8]. Генотип EBV визначають у 98% випадків ендемічної лімфоми Беркітта у порівнянні з 20% випадків не-ендемічної лімфоми Беркітта. Ендемічна (африканська) лімфома Беркітта — найпоширеніша злоякісна пухлина у дітей регіону екваторіальної Африки. Пухлина локалізується в ділянці щелеп, виникає найчастіше у віці 5–10 років. Для цього регіону характерний високий рівень захворюваності на первинну EBV-інфекцію серед дітей раннього віку. Основним чинником розвитку пухлин вважають ендемічність малярії. Постійна експозиція з малярійними антигенами призводить до поліклональної активації та проліферації В-клітин, інфікованих EBV. Пригнічення функції Т-лімфоцитів з порушенням їх контролю за надмірною проліферацією EBV-інфікованих В-лімфоцитів є однією з передумов розвитку злоякісної лімфоми. Гістологічно лімфома Беркітта — моноклональна недиференційована В-клітинна лімфома.

Назофарингеальна карцинома (рак носоглотки) поширена у Південно-Східній Азії. У Південному Китаї її частота досягає 50:100 000 населення. Вважають, що ендемічному розповсюдженню цієї пухлини сприяють поєднання генетичних та вірусологічних чинників з особливостями навколишнього середовища. Зокрема не виключена роль канцерогенів нітрозамінів, що утворюються у солоній і в'яленій рибі. Спорадичні випадки назофарингеаль-

ної карциноми рееструються в інших регіонах земної кулі. Пухлина походить з епітелію носоглотки. Близько 100% анапластичних або недиференційованих назофарингеальних карцином містять велику кількість епісом EBV.

Хвороба Ходжкіна. ДНК EBV визначали у 40–60% зразках пухлин у пацієнтів з хворобою Ходжкіна, зокрема у клітинах Штернберга. Пацієнти з хворобою Ходжкіна мають високий титр антитіл до EBV перед розвитком або за наявності лімфоми. Водночас роль EBV як головного чинника хвороби Ходжкіна на даний час не доведена.

Лімфопроліферативні захворювання. Вірус Епштейн–Барр асоціюється з лімфопроліферативними захворюваннями у пацієнтів з вродженими та набутими імунodefіцитами [2,11,17]. За наявності вроджених дефектів клітинної ланки імунної системи відповідь на первинну EBV-інфекцію або її реактивацію порушена і розвивається надмірна безконтрольна проліферація EBV-інфікованих В-клітин. Індуковані EBV лімфопроліферативні захворювання можуть бути гістологічно плейоморфними (В-лімфопроліферативні захворювання) або відносно монотипними (В-лімфоми). У реципієнтів трансплантованих органів EBV-асоційовані лімфопроліферативні захворювання найчастіше виникають у перший рік після трансплантації. Серед клінічних проявів у цих хворих можуть спостерігатися типові симптоми ІМ або лихоманка з локалізованою чи дисемінованою лімфопроліферацією з ураженням лімфатичних вузлів, печінки, легень, нирок, кісткового мозку, центральної нервової системи або тонкого кишечника. Найбільший ризик розвитку цієї патології відмічений у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку, при первинній EBV-інфекції у посттрансплантаційний період. Зазвичай у цих пацієнтів виявляється високий рівень EBV в крові. Більшість посттрансплантаційних уражень регресує при закінченні імуносупресивної терапії. Однак у частини хворих може бути дисемінація В-клітин та інвазія всіх органів. Для діагностики EBV-лімфопроліферативних захворювань необхідне визначення ДНК EBV, РНК EBV або вірусних протеїнів при біопсії тканин.

У пацієнтів з вродженими імунodefіцитами, такими як атаксія-телеангіектазія, синдром Віскотта–Олдріча, синдром Чедіака–Хігасі, загальний варіабельний імунodefіцит, відзначають високий ризик виникнення EBV-індукованих лімфопроліферативних захворювань.

Вірус Епштейн–Барр і ВІЛ-інфекція

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів при прогресуванні імунodefіциту поступово знижується функція CD4+ та CD8+ Т-лімфоцитів, які здійснюють контроль за EBV-інфікованими В-клітинами. У стадію важкої імуносупресії хворі на ВІЛ-інфекцію мають у 10–20 разів більше EBV-інфікованих В-клітин, ніж здорові особи. Зниження рівня EBV-специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів і підвищення концентрації вірусу передують розвитку EBV-асоційованих не-Ходжкінських лімфом у хворих з ВІЛ-інфекцією [7,9].

Лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія (ЛІП) до розвитку епідемії ВІЛ-інфекції описана у хворих з вродженими імунodefіцитами. Відомі дві форми захворювання — обмежена ураженням легень або в асоціації із системними лімфопроліферативними захворюваннями. Частота ЛІП значно зростає зі збільшенням кількості ВІЛ-інфікованих хворих. Захворювання частіше зустрічається у ВІЛ-інфікованих дітей з імуносупресією, нерідко поєднується з генералізованою лімфаденопатією, гепатоспленомегалією, хронічним паротитом. Для ЛІП характерний підгострий або хронічний перебіг з прогресуванням дихальної недостатності, нечастим сухим кашлем, відсут-

ністю лихоманки. У хворих з ЛІП виявляють дифузні інтерстиціальні інфільтрати в тканині легень, морфологічно — інфільтрацію альвеолярних септ В- і Т-лімфоцитами. ДНК EBV і його протеїни виявляли в легеневих ураженнях у понад 80% дітей з ЛІП. Вважають, що частіше ЛІП асоціюється з первинною EBV, чим і пояснюється частота цього захворювання у дитячому віці.

Волоссяно-клітинна лейкоплакія зустрічається у ВІЛ-інфікованих хворих, іноді у пацієнтів з імуносупресією після трансплантації. Захворювання більш характерне для дорослих, описані поодинокі випадки у дітей з ВІЛ-інфекцією. Клінічно характеризується нашаруваннями білого кольору на латеральній поверхні язика, схожими на орофарингеальний кандидоз. За морфологічними властивостями — це доброякісні гіперпластичні ураження епітеліальних клітин. ДНК EBV та вірусні часточки визначали у верхніх, кератизованих, епітеліальних клітинах цих уражень. Захворювання доброякісне, у більшості випадків спостерігають зворотний розвиток на антиретровірусній терапії.

Не-Ходжкінські лімфоми у ВІЛ-інфікованих пацієнтів характеризуються екстранодальною локалізацією (ЦНС, кишечник). ДНК EBV або його протеїни виявляють у тканині 50–60% цих пухлин. Більшість пухлин — імунобластні лімфоми або лімфоми Беркітта. Лімфоми типу Беркітта у ВІЛ-інфікованих пацієнтів часто передують розвитку важкого імунodefіциту. Імунобластні лімфоми зазвичай розвиваються на пізній стадії імунodefіциту, частіше EBV-позитивні. У тканині лімфом ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів визначають ДНК EBV. Ці пухлини виникають у хворих з низьким рівнем CD4+ клітин. Діагностичним маркером лімфоми ЦНС у пацієнтів з ВІЛ/СНІД за наявності вогнищевих уражень мозку вважають визначення ДНК EBV методом ПЛР у спинномозковій рідині.

У ВІЛ-інфікованих дітей з тяжкою імуносупресією описані лейоміосаркоми, в тканині яких визначали геном EBV.

Вроджена EBV-інфекція. Первинна EBV-інфекція у вагітних зустрічається рідко, оскільки більшість дорослих людей EBV-серопозитивні. На сьогодні не доведений взаємозв'язок первинної EBV-інфекції у вагітних з розвитком аномалій плода. Ризик внутрішньоутробної трансмісії низький, навіть якщо у вагітної спостерігаються клінічні прояви ІМ [8,11].

Діагностика EBV-інфекції

Діагностика EBV-індукованого ІМ зазвичай ґрунтується на виявленні типових клінічних ознак, змін гемограми. У разі необхідності діагноз підтверджують визначенням специфічних антитіл до антигенів вірусу [10].

Загальний аналіз крові. Класичні гематологічні зміни при ІМ — лімфоцитоз >50% та наявність атипових лімфоцитів (мононуклеарів) >10%. Лейкоцитоз в межах $10,0\text{--}20,0 \times 10^9/\text{л}$ визначають у 90% пацієнтів з ІМ. Характерним проявом є лімфоцитоз більше 50% (>4500/мкл), максимально виразний на 2–3 тижні захворювання, утримується впродовж 2–6 тижнів. Зазвичай у хворих на ІМ визначають 20–40% мононуклеарів, однак у частини пацієнтів з ІМ кількість мононуклеарів <10%. Більшість атипових лімфоцитів — активовані цитотоксичні CD8+ Т-лімфоцити. Хоча атипові лімфоцити виявляються і при інших захворюваннях, найвища кількість їх характерна для первинної EBV-інфекції. Мононуклеари визначають у хворих на цитомегаловірусну інфекцію, токсоплазмоз, краснуху, аденовірус, розеола, вірусний гепатит А та деякі інші вірусні інфекції. Легка форма

Таблиця

нейтропенії притаманна 60–90% пацієнтів з ІМ. У 25–50% хворих на ІМ на 2–3 тижні захворювання відзначається тромбоцитопенія в межах 100 000–150 000/мм³.

Печінкові ферменти можуть бути підвищені під час перебігу ІМ у 80–100% хворих. У більшості випадків печінкові ферменти нормалізуються в межах трьох місяців, ГГТ іноді підвищена до 12 місяців.

Гетерофільні антитіла. Епштейн–Барр вірусна інфекція стимулює поліклональну продукцію антитіл інфікованими В-лімфоцитами, у тому числі і транзиторну продукцію гетерофільних антитіл. Гетерофільні антитіла належать до класу IgM, з'являються на 1–2 тижні захворювання, їх титр поступово знижується впродовж 2–3 місяців і через 6 місяців після перенесеного ІМ вони зникають. На даний час з метою експрес-діагностики ІМ застосовують «моноспот» тест для визначення гетерофільних антитіл. Слайд-тести використовують еритроцити коня. Експрес-тест на гетерофільні антитіла до EBV позитивний у 75–80% хворих на ІМ. Можливі псевдопозитивні результати у пацієнтів з лімфофою або гепатитом [10,16].

Серологічна діагностика EBV-інфекції. Специфічні антитіла до EBV визначаються у разі необхідності підтвердження діагнозу первинної EBV-інфекції або раніше перенесеного захворювання. Серологічна діагностика EBV-інфекції важлива при атипичних формах ІМ, тяжкому і тривалому перебігу ІМ, ускладнених формах ІМ, лімфопроліферативних захворюваннях.

Продукція специфічних антитіл до антигенів вірусу здійснюється відповідно до стадій інфекційного процесу, які характеризуються появою різних антигенів. З діагностичною метою визначаються антитіла до наступних вірусних антигенів: капсидного (VCA), ранніх (EA) та ядерного (EBNA).

Інфекційний мононуклеоз супроводжується продукцією антитіл класу IgM та IgG до вірусного капсидного антигену. Антитіла класу IgM циркулюють 2–3 місяці, антитіла класу IgG персистують довічно. Можливі псевдопозитивні реакції на анти-EBV VCA IgM у випадку наявності ревматоїдного фактору. Максимальний рівень IgG-антитіл до VCA визначається при ІМ, поступово знижується наступні декілька тижнів або місяців, надалі залишається довічно на стабільному рівні.

Антитіла до ранніх антигенів продукуються при ІМ пізніше, ніж антитіла до капсидного антигена. Ранні антигени розподіляють на дві групи: «обмежений» компонент (R – Restricted) раннього антигена визначається тільки в цитоплазмі інфікованих клітин, «дифузний» (D-Diffuse) розподілений по всій клітині. Антитіла до EA/R частіше визначають у дітей віком до чотирьох років з первинною EBV-інфекцією, а також при безсимптомній інфекції. У 80% пацієнтів з ІМ виявляють анти-EA/D. Рівень антитіл до ранніх антигенів досягає максимальних значень під час фази реконвалесценції, у більшості пацієнтів антитіла зникають через 6 місяців. Відомо, що інколи вони персистують у низьких титрах кілька років після перенесеного ІМ, з'являються при реактивації EBV-інфекції.

Антитіла до EBNA з'являються пізніше за інші при EBV-інфекції, оскільки експресія EBNA характерна для латентно інфікованих клітин. Ці антитіла можна визначити через 2–6 місяців після перенесеного ІМ, у низькому титрі вони персистують довічно [4,12,16].

Широкий спектр індивідуальної гуморальної відповіді на вірусні антигени, застосування різних лабораторних методів ускладнюють інтерпретацію одержаного профілю

Інтерпретація серологічних результатів при EBV-інфекції [15]

| Анти-EBV VCA IgM | Анти-EBV VCA IgG | Анти-EBNA | Інтерпретація результатів серологічного дослідження |
|------------------|------------------|-----------|---|
| - | - | - | Серологічні докази EBV-інфекції відсутні |
| + | + | - | Притаманно інфекційному мононуклеозу або нещодавно перенесеній інфекції |
| - | + | + | Свідчить про раніше перенесеній інфекційний мононуклеоз |

антитіл. Найбільш раціональним для діагностики EBV-інфекції вважають визначення антитіл IgM та IgG до VCA, антитіл до EBNA (табл.).

Вірусологічна діагностика EBV-інфекції. У деяких пацієнтів (з атипичним перебігом ІМ, лімфопроліферативними захворюваннями) серологічна відповідь на антигени EBV може бути неповноцінною і недостатньою для діагностики, тому виникає необхідність визначення антигенів EBV або нуклеїнових кислот у крові або тканинах. З метою визначення геному вірусу або його антигенів використовуються різні методи діагностики: ПЛР, імунний блотинг, ДНК-гібридизація [16].

За допомогою кількісної ПЛР досліджували рівень ДНК EBV в крові або плазмі при ІМ. Рівень вірусемії поступово знижується у період реконвалесценції, у латентно інфікованих пацієнтів вірусна ДНК в крові зазвичай відсутня. При реактивації захворювання, насамперед у пацієнтів з посттрансплантаційними лімфопроліферативними захворюваннями, ДНК EBV визначається у сироватці крові у великій кількості [11]. Інколи ДНК EBV з'являється в крові при реактивації вірусу навіть у імунокомпетентних осіб, однак вона швидко зникає завдяки ефективному імунному контролю. З метою діагностики нейроінфекцій, спричинених EBV, досліджують ДНК вірусу в лікворі. Визначення ДНК EBV у слині не доцільне для діагностики як первинної інфекції, так і реактивації захворювання, оскільки після перенесеного ІМ вірус виділяється зі слиною впродовж багатьох місяців [8].

Диференціальна діагностика мононуклеозоподібного синдрому

Близько 10–20% випадків мононуклеозоподібного синдрому викликані іншими збудниками, такими як цитомегаловірус, ВІЛ, аденовірус, токсоплазмоз, вірус герпесу 6 типу, можливо вірус герпесу 7 типу [11,15].

Первинна ВІЛ-інфекція за перебігом подібна до ІМ. Найчастіші прояви: лихоманка, фарингіт, лімфаденопатія. На відміну від ІМ, для первинної ВІЛ-інфекції характерніші виразки слизових оболонок, висипка в перші дні захворювання. Атипичні лімфоцити можуть бути присутні в крові хворих на первинну ВІЛ-інфекцію у невеликій кількості.

Цитомегаловірус викликає синдром, схожий на ІМ. Хвороба характеризується насамперед тривалою лихоманкою, менш виразною лімфаденопатією і відсутністю або слабкими проявами фарингіту. Гепатит визначають майже у всіх хворих. Гематологічна картина нагадує первинну EBV-інфекцію. Переважна більшість пацієнтів видужує без будь-яких ускладнень. Діагноз підтверджують виявленням IgM-антитіл до CMV.

Токсоплазмоз інколи спричиняє синдром з лихоманкою і лімфаденопатією. Рідко спостерігається фарингіт або порушення функції печінки, гематологічні зміни не властиві.

Симптоматична *первинна інфекція HHV-6* або *HHV-7* у підлітків та дорослих людей інколи перебігає у вигляді мононуклеозоподібного синдрому.

Лікування

У разі неускладненого перебігу ІМ призначають симптоматичне лікування. Рекомендують жарознижувальні засоби (ацетамінофен, нестероїдні протизапальні препарати), при болю в горлі — аерозолі або льодяники, що містять бензокаїн або фенол разом з лідокаїном 2%. Важливо вживати достатньо рідини, дотримуватись адекватного харчування. На гострий період захворювання показано обмеження фізичної активності. Рекомендують утриматись від занять спортом впродовж 4–8 тижнів, залежно від важкості хвороби та тривалості спленомегалії, оскільки абдомінальна травма може спровокувати розрив селезінки [7,9,10].

Застосування кортикостероїдів показано тільки при ускладнених формах захворювання. Кортикостероїди призначають коротким курсом: преднізолон у дозі 1 мг/кг на добу (максимум 60 мг/24 год) протягом 5–7 днів зі зниженням дози наступні 7 днів або дексаметазон в дозі 0,3–0,6 мг/кг/добу 1–3 дні рекомендують при виразній обструкції верхніх дихальних шляхів, ураженні ЦНС, тромбоцитопенії з геморагічним синдромом та аутоімунній гемолітичній анемії [1,7,15]. Зважаючи на роль імуносупресії у розвитку онкогенних ускладнень EBV-інфекції, слід обережно ставитися до призначення кортикостероїдів та уникати їх застосування при неускладнених формах захворювання.

Противірусна терапія. Ацикловір, валацикловір, ганцикловір, цидофовір подавляють реплікацію вірусу, впливаючи на літичну фазу EBV-інфекції шляхом пригнічення вірусної ДНК-полімерази. Ці препарати не впливають на латентну фазу захворювання, оскільки не діють на циркулярний геном вірусу у вигляді епісоми при латентній EBV-інфекції [7,9].

Як свідчать дані п'яти рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, парентеральне введення ацикловіру або призначення валацикловіру при ІМ знижує рівень реплікації вірусу, але не впливає суттєво на перебіг захворювання [15]. Рівень реплікації вірусу відіграє менш

важливу роль у розвитку симптомів захворювання EBV-індукованого ІМ порівняно з імунною відповіддю організму. Дослідження продемонстрували пригнічення виділення вірусу зі слиною інфікованих пацієнтів, але реплікація EBV відновилась після припинення лікування.

Ефективність комбінованої терапії (кортикостероїди + противірусний препарат) вивчали у плацебо-контрольованому дослідженні подвійним сліпим методом у 94 хворих на ІМ. Пацієнти отримували ацикловір 800 мг всередину п'ять разів на день і преднізолон 0,7 мг/кг протягом 4 днів з наступним зниженням дози 0,1 мг/кг/день протягом 6 днів. Це дослідження показало, що додавання преднізолону не виявило істотного впливу на тривалість загального захворювання, біль у горлі, втрату ваги, відсутність в школі та на роботі.

Лікування типових неускладнених форм ІМ не потребує призначення противірусної терапії [7,9,10]. При ускладнених і важких формах ІМ можливе застосування ацикловіру (600–800 мг внутрішньо 5 разів на добу 7–10 днів або 10 мг/кг внутрішньовенно кожні 8 годин 7 днів) або валацикловіру (3 г/добу 14 днів або 20 мг/кг 3 рази на добу 14 днів).

У лікуванні EBV-інфекції не доведена ефективність препаратів інтерферону-альфа та його індукторів, препаратів інтерлейкіну-2, специфічного імуноглобуліну для внутрішньом'язового введення. Оскільки основним контролюючим противірусним механізмом при EBV-інфекції є клітинна ланка імунної системи, ефективність додаткового введення специфічних антитіл сумнівна. Відомо також, що у пацієнтів з пухлинами, асоційованими з EBV, визначається високий рівень антитіл до EBV, але при цьому у них відсутній контроль за трансформованими В-клітинами, інфікованими EBV [10,15].

Після перенесеного ІМ пацієнти можуть повернутись в школу або на роботу при покращенні самопочуття. Одужання повне зазвичай через кілька тижнів після початку захворювання, у підлітків може утримуватись втома впродовж кількох місяців. Інфекційний мононуклеоз не належить до надто контагіозних захворювань, більшість людей інфіковані вірусом, тому спеціальні запобіжні заходи проти передачі EBV у пацієнтів із симптомами ІМ та після перенесеної хвороби не потрібні. Крім того, вірус виділяється зі слиною у пацієнтів з ІМ за 4–8 тижнів до появи симптомів [5,7]. Триває робота над створенням вакцини проти EBV.

ЛІТЕРАТУРА

1. Candy B. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis / B. Candy, M. Hotopf // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2006. — Vol. 3. — CD004402.
2. Carbone A. EBV-Associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment / A. Carbone, A. Gloghini, G. Dotti // *The Oncologist.* — 2008. — Vol. 13. — P. 577–585.
3. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Infectious Diseases. Epstein—Barr virus and infectious mononucleosis [Electronic resource] Updated May 16, 2006. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/ebv.htm>. Accessed December 20, 2011.
4. Ebell M. H. Epstein—Barr virus infectious mononucleosis / M. H. Ebell // *Am Fam Physician.* — 2004. — Vol. 70 (7). — P. 1279–1287.
5. Hellwig T. Management options for infectious mononucleosis / T. Hellwig, K. Jude, B. Meyer // *US Pharmacist.* — 2013. — Vol. 38 (5). — P. 38–41.
6. Infectious mononucleosis in university students in the United Kingdom: evaluation of the clinical features and consequences of the disease / Macsween K. F., Higgins C. D., McAulay K. A. [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* — 2010. — Vol. 50. — P. 699–706.
7. Johanssen E. C. Epstein—Barr virus (Infectious mononucleosis, Epstein—Barr virus-associated malignant diseases, and other diseases) / E. C. Johanssen, K. M. Kaye // *Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* / Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R. Mandell, — 7th Ed. — Churchill Livingstone Elsevier, 2010. — P. 1989–2010.
8. Junker A. K. Epstein—Barr virus / A. K. Junker // *Pediatrics in review.* — 2005. — Vol. 26 (3). — P. 79–85.
9. Katz B. Z. Epstein—Barr virus (mononucleosis and lymphoproliferative disorders) / B. Z. Katz // *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* / Long S. S., Pickering L. K., Prober C. G. — Churchill Livingstone, 2008. — P. 1036–1044.

10. Luzuriaga K. Infectious mononucleosis / K. Luzuriaga, J. L. Sullivan // N. Engl. J. Med. — 2010, Vol. 362, № 7. — P. 1993—2000.
11. Odumade O. A. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein—Barr virus infections / O. A. Odumade // Clin. Microbiology review. — 2011. — Vol. 24 (1). — P. 193—209.
12. Paschale M. Serological diagnosis of Epstein—Barr virus infection: Problems and solutions / M. Paschale, P. Clerici // World J. Virol. — 2012. — Vol. 1 (1). — P. 31—43.
13. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies / Rezaei N., Hedayat M., Aghamohammadi A., Nichols K. E. // J. Allergy. Clin. Immunol. — 2011. — Vol. 127. — P. 1329—41.
14. Prognostic factors for chronic active Epstein—Barr Virus infection / Kimura H., Morishima T., Kanegane H. [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. — 2003. — Vol. 187. — P. 527—33.
15. Sumaya C. V. Epstein—Barr virus / C. V. Sumaya // Textbook of Pediatric Infectious Diseases / R. D Feigin, J. D. Cherry. — 4th Ed. — Philadelphia : W. B. Saunders, 2009. — P. 1751—1762.
16. Valachis A. Mononucleosis and Epstein—Barr virus infection: treatment and medication / A. Valachis, D. P. Kofteridis // Virus Adaptation and Treatment. — 2012. — Vol. 4. — P. 23—28.
17. Williams H. Epstein—Barr virus: the impact of scientific advances on clinical practice / H. Williams, D. H. Crawford // Blood. — 2006. — Vol. 107. — P. 862—869.

Эпштейн—Барр вирусная инфекция у детей

А.П. Волоха

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
 Вирус Эпштейн—Барр (EBV) — чрезвычайно распространенный в популяции вирус, возбудитель инфекционного мононуклеоза, персистирует бессимптомно на протяжении всей жизни у инфицированных лиц. В отличие от других герпесвирусов, реактивация EBV не имеет существенного значения в клинической практике, за исключением иммунокомпрометированных пациентов (X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, иммуносупрессия после трансплантации), у которых развиваются лимфопролиферативные заболевания. Вирус Эпштейн—Барр ассоциируется с развитием злокачественных опухолей. Первичная EBV-инфекция обычно бессимптомная у детей раннего возраста, в старшем возрасте протекает с классическими симптомами: лихорадка, фарингит, лимфаденопатия. Выздоровление полное через несколько недель после начала заболевания. Основой лечения EBV-индуцированного инфекционного мононуклеоза является симптоматическая терапия. Назначение противовирусных препаратов и кортикостероидов в лечении первичной EBV-инфекции остается дискуссионным и в целом не рекомендуется.

Ключевые слова: вирус Эпштейн—Барр, инфекционный мононуклеоз, дети.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):103-110; doi10.15574/SP.2015.68.103

Epstein—Barr viral infection in children

A.P. Volokha

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Epstein—Barr virus (EBV) — extremely common virus in a population, the causative agent of infectious mononucleosis, symptoms persist lifelong in infected individuals. Unlike other herpesviruses reactivation of EBV does not have significant value in clinical practice, except immunocompromised patients (X-linked lymphoproliferative syndrome, immunosuppression after transplantation), who develops lymphoproliferative disorders. Epstein—Barr virus is associated with the development of malignancy. Primary EBV infection is usually asymptomatic in young children, at an older age it occurs with classical symptoms: fever, sore throat, lymphadenopathy. Recovery complete within a few weeks of onset. The mainstay of treatment EBV-induced infectious mononucleosis is symptomatic therapy. The issue of appointment of antiviral drugs and corticosteroids in the treatment of primary EBV-infection is debatable and not recommended in general.

Key words: Epstein—Barr virus, infectious mononucleosis, children.

Сведения об авторах:

Волоха Алла Петровна — д.мед.н, проф. НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Статья поступила в редакцию 16.03.2015 г.

616.5 - 002 - 02 : 616 - 056.3]-053.2-083

А.О. Горобець

Принципи догляду за шкірою дітей з atopічним дерматитом

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
ДЗ «Дорожня клінічна лікарня №1, ст. Київ» ДТГО «Південно-Західна залізниця»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):111-115; doi10.15574/SP.2015.68.111

Стаття присвячена проблемі догляду за шкірою дітей, які хворіють на atopічний дерматит (АД). Для розуміння патологічних процесів, що відбуваються у шкірі дитини при АД, наводяться її анатомо-фізіологічні особливості та описуються патофізіологічні зміни, що лежать в основі клінічних проявів патології. Показано загальні принципи догляду за шкірою дітей з АД з подальшим ретельним висвітленням усіх можливих засобів, спрямованих на зменшення та усунення патологічних змін шкіри залежно від характеру цих змін (ексудація з мокненням чи сухість, ліхеніфікація). Детально описані усі можливі напрямки догляду: від компресів та примочок, фітотерапевтичних засобів до косметичних ліній по догляду за atopічною шкірою, розроблених провідними косметологічними компаніями світу, а також медикаментозних засобів. Звертається увага на механізми дії, показання та протипоказання до застосування кожного типу засобів.

Ключові слова: діти, atopічний дерматит, догляд за шкірою.

Правильний догляд за шкірою дитини з atopічним дерматитом (АД) є невід'ємною складовою успішного лікування і попередження розвитку ускладнень.

Алергічне запалення, що лежить в основі розвитку АД, призводить до ушкодження всіх шарів шкіри, у тому числі епідермісу. Зовнішній шар епідермісу складається з ороговілих кератиноцитів, що містять кератин. Роговий шар епідермісу дуже щільний, пружний та відносно непроникний. Зроговілі клітини, перетворившись на зроговілі лусочки, злищуються з поверхні шкіри, замінюючись клітинами глибинних шарів епідермісу. Поверхня епідермісу вкрита найтоншою ліпідною плівкою, яка робить шкіру водонепроникною. Через епідерміс краще проникають жиророзчинні речовини. Це пов'язано з більш високим вмістом жирів у мембранах клітин, і саме тому ці жиророзчинні речовини розчиняються в цих мембранах. Понад 60% ліпідів епідермісу представлені фосфоліпідами, одними з яких є кераміди. Окрім того, присутні вільні жирні кислоти, тригліцериди, стероли та інші ліпіди. Епідермальні ліпіди представлені подвійним шаром, що складається з керамідів, комплексу жирних кислот, холестеролу, що чергуються з водою. Цей комплекс бере участь у забезпеченні бар'єрної функції епідермісу, [1,4,5,9,10,12].

При АД функції рогового шару порушені за рахунок зниження вмісту фосфоліпідів, у значній мірі керамідів; дефіциту жирних кислот, у тому числі поліненасичених; трансепідермальної втрати рідини; пошкодження гідроліпідної плівки. Це призводить до порушення бар'єрної функції шкіри, виникнення екзематозних проявів, виразної сухості, свербіння шкіри та кератозу [4,10,13,17].

Основні принципи, якими слід керуватись при догляді за шкірою дитини з АД:

- Необхідно ретельно слідкувати за тим, щоб шкіра малюка була постійно зволоженою. З цією метою застосовуються зволожувальні масла, креми, лосьйони та емульсії [11,16,17].
- Обраний для догляду за шкірою засіб слід застосовувати не більше двох разів на день.
- Мазі не слід наносити на обличчя і зони шкірних складок, необхідно також утримуватися від їх застосування у теплі місяці року, оскільки часто це провокує виникнення або посилення свербіння (натомість застосовуються креми або лосьйони); у зимові місяці доцільно застосовувати більш жирні засоби.
- Новий продукт слід випробувати спочатку протягом кількох днів на окремій ділянці шкіри, зазвичай на згинальній поверхні передпліччя, перед тим як наносити його на уражені ділянки шкіри.
- Продукти, що містять сечовину, є надзвичайно корисними для утримання вологи у шкірі, проте після їх застосування протягом кількох хвилин відчувається поколювання. У таких випадках рекомендується поговорити з дитиною і пояснити їй можливі відчуття і те, що вони швидко минуть [3,8,11,15].
- Для усунення сухості шкіри рекомендуються щоденні купання. Окрім гідратації шкіри, купання і душ зменшують колонізацію шкіри стафілококом [14]. Оптимальна тривалість купання — 10–20 хвилин, використовується вода — прохолодна дехлорована (з цією метою використовують фільтри або відстоюють воду у ванні протягом 1–2 годин з наступним додаванням окропу). Олії для ванн є дуже корисними, оскільки ефективно відновлюють гідроліпідну плівку шкіри, захищаючи її від дегідратуючого і подразнювального ефекту солей водогінної води. Більшість дітей люблять купатися, і це дозволяє легко розширити можливості догляду за шкірою. Існує дві категорії олій для ванн: такі, що розповсюджуються на поверхні води, та емульсійні. Перші залишаються на поверхні води та утворюють плівку на тілі дитини, коли вона виходить з ванни. Зазвичай перевага надається саме цим засобам. Серед них найбільшої популярності набули мигдальна олія та продукти з омега-ненасиченими жирними кислотами. Даний спосіб є більш зручним для пацієнта і забезпечує кращу змазку шкіри. Емульсійні олії розчиняються у воді, вкриваючи плівкою і пацієнта, і саму ванну. Клінічно вони є менш ефективними. Можливе використання для ванн рисового крохмалю. При прийманні ванни можна користуватися м'якими милами, синтетичними детергентами і спеціальними шампунями з нейтральним рН, але лише з метою очищення забруднень на шкірі. Слід уникати ванн з піною. Після ванни дитині необхідно висушити шкіру шляхом похлопування рушником без обтирань і нанести на неї пом'якшувальні і зволожувальні засоби. Креми/мазі наносяться як для створення оклюзійного ефекту і запобігання втраті води, так і в якості джерела ліпідів — роговий шар має потребу в достатній кількості ліпідів для формування міжклітинних сполучень між кератиноцитами.
- Необхідно уникати зайвої парфумерії (навіть дитячої) і намагатись не використовувати при пранні порошки та ополіскувачі, що містять ароматичні компоненти.

- Необхідно за можливості уникати контакту шкіри дитини з вовняними виробами.
- Якщо свербіж заважає малюку спати, можна заспокоїти його шкіру прохолодним вологим компресом з махрової тканини.
- Необхідно слідкувати за тим, щоб повітря в кімнаті, де спить дитина, не було сухим, а температура — високою. Малюк не повинен пітніти під час сну.
- Додавання у воду для купання відварів трав є виправданим при перевазі ексудативних змін на шкірі, оскільки трави підсушують шкіру, а інколи можуть і спровокувати алергічну реакцію.

Основними напрямками курації пацієнтів з АД є догляд за шкірою, метою якого є забезпечення нормального її функціонування і попередження виникнення нових елементів висипу, а також терапевтичні заходи, безпосередньо спрямовані на лікування тих уражень шкіри, які сформувались. Оскільки у пацієнтів з алергічним діатезом основними проявами з боку шкіри є її ексудативні зміни з мокненням та/або сухість з порушенням бар'єрної функції епідермісу, і засоби догляду, і терапевтичні засоби обираються з обов'язковим урахуванням типу ураження шкірних покривів [6,7,12].

Заходи, спрямовані на усунення ексудативних змін шкіри

Грецькою компанією Frezyderm розроблено дитячу серію Babyline по догляду за шкірою з алергічними проявами. Так, наприклад, засіб BabyBath для щоденного купання малюка містить екстракт ромашки у поєднанні з протеїнами пшениці і мигдальною олією. Даний засіб потребує ретельного змивання після нанесення на шкіру. Chamomile-Bath з екстрактом ромашки та алое дозволяє зменшити прояви екзематозних змін і не потребує змивання. BabyFoam з ромашкою — засіб для проведення пінних ванн, головний принцип яких — мінімум води і максимум мильної піни. Для отримання такого поєднання у ванну слід налити всього 10–15 см води з температурою 40–45°C і надалі додати засіб BabyFoam. Суміш води і піни необхідно ретельно збовтувати доти, доки піна не заповнить усю ванну до країв (зазвичай малюк із задоволенням бере у цьому участь). Пінна ванна напрочуд гарно зменшує свербіж шкіри, заспокоює її і дарує дитині багато позитивних емоцій. Після ванни слід облити малюка теплою водою і обережно промокнути рушником. Серед продукції Frezyderm є зволожувальне молочко і масло на основі ромашки, які можна використовувати як після купання, так і в якості основного щоденного засобу по догляду за шкірою дитини з алергічним діатезом, а також рідкий тальк, водостійкий крем з пантенолом та засіб для видалення гнейсу на голові.

У період загострення шкірного процесу за появи вогнищ мокнення рекомендовано також використання лосьйону «Сітеліум» з молочком вівса Реальба французької лінії «А-Дерма». Засіб володіє підсушувальним, абсорбуючим та пом'якшувальним ефектами.

Щодо медикаментозного лікування АД, слід зазначити, що воно є обов'язковим у випадках поширених алергічних проявів на шкірі, розвитку ускладнень, відсутності ефекту від елімінаційних заходів та засобів догляду за шкірою.

При ексудативних проявах у разі мокнення, наявності везикуляції, значного набряку та гіперемії лікування починають з примочок, для яких можуть бути використані розчини з протизапальними, підсушувальними, бактерицидними засобами: розчин таніну 1%, іхтіолу 10%, риванолу 1:1000, фурациліну в концентрації 1:5000, резорцину 1–2%, азотнокислого срібла 0,25%, ляпісу 0,25–0,5%, рідина Бурова. Також можливе застосування органічних анілінових барвників — водного розчину метиленового синього 1%,

еозину 0,5–1%, фукарцину, піоктаніну, рідини Кастелані. При цьому поверхня шкіри для обробки органічними барвниками має бути обмеженою, оскільки всмоктування барвників може супроводжуватись токсичною дією [2,5,9,10].

При запальному процесі, що перебігає з почервонінням, помірною набряклістю, дрібними підсохлими ерозіями (стан шкіри після припинення мокнення) використовують пасту («тісто») — суміш приблизно рівних кількостей порошкоподібних речовин і жирової основи (у м'яких пастах порошку дещо менше, ніж основи, проте не менше 25%). Паста забезпечує більш тривалу дію, ніж присипки та збовтувані суміші, проте більш поверхневу порівняно з мазями і пластирами. Володіючи здатністю всмоктувати та випарювати ексудат, вона забезпечує підсушувальний, охолоджувальний і тим самим протизапальний ефекти (причому даний ефект тим виразніший, чим вищий процент порошкоподібних речовин у пасті). Жирові компоненти пасти розм'якшують шкіру, сприяють більш глибокому проникненню лікарських засобів. Пасту наносять тонким шаром двічі на день (не втираючи), зверху шкіру можна рясно припудрити тальком або порошком білої глини, що подовжує терапевтичну дію. Пов'язку зазвичай не накладають або ж використовують легку пов'язку з 3–5 шарів марлі. Знімають пасту з поверхні шкіри ватно-марлевым тампоном, просоченим злегка підігрітою рослинною олією. Пасту не наносять на волосисту частину голови та інші поверхні шкіри з густим волоссяним покривом. Її також недоцільно призначати при сухості шкіри, виразній інфільтрації та під компрес.

Нерідко при екзематозних проявах застосовують індіферентну цинкову пасту. Однією з найулюбленіших є паста Лассара, що містить 2% саліцилову кислоту. Для досягнення необхідного ефекту в пасти додають різноманітні лікарські засоби — протисвербіжні, іхтіол, дьоготь, нафталан, сірку, резорцин, борну кислоту, дерматол, антибіотики та інші (тоді паста набуває відповідної назви). Для пом'якшення консистенції пасти до її складу можна ввести рослинну олію або 3,44% розчин ретинолу (10–15 мл на 100 г пасти). Розчинюючи лікарські засоби, масло полегшує їх проникнення у шкіру (так, наприклад, рицинова олія дуже гарно розчиняє саліцилову кислоту). При екзематозних проявах найчастіше призначають наступні пасти: 3% іхтіолову, цинко-нафталанову, борноцинко-нафталанову, іхтіоло-цинко-нафталанову, цинко-іхтіолову, цинко-вісмут-іхтіолову, дьогтярно-нафталанову. Кожен з компонентів, що входить до складу вказаних паст, володіє підсушувальним, антисептичним, знеболювальним та протизапальним ефектами. Окрім того, нафталану та вісмуту притаманна репаративна дія. За необхідності вогнища ураження попередньо тушують 0,5–2% розчином нітрату срібла.

Ділянки мокнення є «вхідними воротами» для різноманітних інфекційних чинників, оскільки значною мірою послаблюють захисний бар'єр шкіри. При ослабленні загальної або місцевої реактивності організму в цілому і шкіри зокрема та/або високій вірулентності збудника ділянки мокнення можуть інфікуватися з розвитком так званої «мікробної екземи». Численними дослідженнями продемонстровано, що найбільш типовим збудником при цьому є стафілокок [14]. У таких випадках доцільним є призначення пов'язок зі стафілококовим бактеріофагом на короткий період. При використанні волого-висихаючих пов'язок у хворих на мікробну екзему нерідко спостерігаються генералізація висипів, набряк та екзематиди (своєрідне еритематозно-сквамозне ураження шкіри, що характеризується круглими або овальними плямами різноманітної величини, поверхня яких до самої межі із здоровою шкірою вкрита висівкоподібним або дрібнопластинча-

тим лущенням). Після зменшення гострих проявів признають цинкове масло; на екзематиди — збовтувані суміші; надалі переходять на лікування пастами та мазями, що містять антисептики та антибіотики [4,6,11].

Догляд за шкірою голови

Розповсюджені кірочки на волосистій частині голови (гнейс) і обличчя видаляють після повторних (накладаються на кілька годин) пов'язок, змочених риб'ячим жиром або кип'яченою рослинною олією. Надалі на ділянки з гнейсом або мокнення на обличчя роблять примочки з 0,25% розчином срібла. Після підсихання, зменшення інфільтрації та гіперемії шкіри можна використовувати індиферентні бовтанки з тальком, цинком, анестезином.

Заходи, спрямовані на усунення сухості та лущення шкіри

Гарним пом'якшувальним ефектом володіють ванни з відварами насіння льону, крохмалю та висівок (з розрахунку 100 г на 30 л води), а також ванни Клеопатри (змішати або збити міксером 1/2 склянки вершків та 1/2 склянки рослинної олії, отриману суміш вилити у ванну) [3,11].

Спеціалісти, які практикують методи природного лікування, рекомендують наступний рецепт для зменшення сухості шкіри, свербіння та зменшення активності алергічного процесу в цілому. У 40 мл олії (наприклад, оливкової, виноградних кісточок або солодкого мигдалю) змішати рівні долі лаванди, римської або германської ромашки та герані. Отриману суміш необхідно наносити на уражені ділянки тіла, за винятком обличчя, перед сном. Суміш не лише покращує патологічні прояви з боку шкіри, але й володіє заспокійливою та гармонізуючою дією за рахунок ароматерапевтичного ефекту.

Засоби по догляду за сухою шкірою

На сьогодні на фармацевтичному ринку України існує широкий вибір засобів по догляду за шкірою дитини з алергічними проявами. Зазвичай фірма-виробник презентує не окремий продукт, а цілу лінію засобів, що мають односпрямовану дію і представлені милами, емульсіями, лосьйонами, кремами, дитячим молочком для тіла тощо. Дані засоби є базисним доглядом за шкірою дитини і вкрай необхідні для підтримання нормального стану шкіри, її функцій і запобігання інфікуванню та розповсюдженню патологічного процесу на інші ділянки. Пропонуємо розглянути основні лінії.

Американська фармацевтична компанія GlaxoSmithKline презентує серію засобів-емолієнтів Oilatum по догляду за шкірою дитини з алергічними проявами. Емолієнти — це спеціальні засоби для догляду за шкірою, які забезпечують комплексний захисний вплив, пом'якшуючи шкіру та зменшуючи її подразнення. Емолієнти представлені великим розмаїттям засобів різного походження та механізму дії. Наприклад, ліпідні емолієнти на основі рідкого парафіну в присутності води або без неї утворюють на поверхні шкіри мікроемульсію. Захисна надтонка ліпідна плівка, що утворюється при цьому, запобігає втраті вологи та сприяє її збереженню в епідермісі та дермі. Група емолієнтів ліпідного походження представлена різними засобами, складовими яких є рідкий парафін у концентраціях не менше 50% та білий вазелін.

Пом'якшувальні емульсії-емолієнти для ванни широко призначаються дерматологами у складі комплексного догляду за шкірою дитини з АД і розроблені для відновлення рівня її зволоженості. Затримуючись у шкірі малюка під час купання, емолієнти очищують шкіру, зволожують її, змивають кірочки та лусочки. Пом'якшувальні гелі-емолієнти для прийняття душу дозволяють швидко очистити шкіру та підготувати її до нанесення крему-емолієнту. Гель-емолієнт також може застосовуватися для миття рук з мінімальним

подразненням. Дерматологічне мило-емолієнт може застосовуватися як альтернатива гелю-емолієнту і є важливим засобом догляду, зважаючи на те, що звичайні мила, як правило, містять подразнювальні інгредієнти та створюють лужний рН шкіри малюка, знижуючи, таким чином, її захисні властивості. Пом'якшувальний крем-емолієнт застосовується двічі на день або (за потреби) частіше для підтримання зволоженості шкіри, захисту її від подальшого висушування, проявів свербіжності та подразнення. Наноситься після прийняття душу або ванни для створення додаткового шару емолієнту. Засоби Oilatum не містять віддушок, барвників та консервантів, їх рН становить 5,5 (що є природним рівнем рН шкіри), некомедогенні, гіпоалергенні за своїм складом, завдяки чому можуть застосовуватися незалежно від віку, у тому числі у новонароджених, а також підходять для осіб, які мають алергічні реакції на ланолін.

Компанія Frezyderm пропонує лінію засобів «Атопрел» для догляду за сухою шкірою малюка, шкірою дітей, які страждають на алергічний діатез та АД. Дані засоби володіють бактерицидною дією, протисвербіжним ефектом, а також здатні відновлювати кератиновий шар шкіри та її ліпідний баланс.

Атопрел пом'якшувальний крем являє собою емульсію типу «вода у маслі», яка містить композицію рослинних олій, зокрема масло пассифлори, відоме своєю гідратуючою дією, гліцерин, пантенол, аллантоїн, екстракт квіток ромашки, екстракт квіток ромашки (антигістамінний ефект), вітамін Е тощо. Цераміди та поліненасичені жирні кислоти відновлюють зруйнований кератиновий шар, а токоферол нормалізує ліпідний баланс. Крем досить швидко пом'якшує шкіру, усуває її сухість та відчуття дискомфорту. Атопрел бар'єрний крем є також емульсією за типом «вода у маслі». До його складу входять гліцерин, рослинні олії, диметикон, пантенол, оксид цинку, екстракт квіток ромашки, вітамін Е та екзополісахариди, джерелом яких є протобактерія *Alteromonas Macleodii Abyssii*, що живе на дні Тихого океану. Даний компонент володіє виразною антиоксидантною дією і здатністю знижувати експресію ICAM-1. Крем ефективно діє на сухій шкірі, а також при виразному лущенні, створюючи захисну плівку, що є особливо актуальним при виразному пошкодженні шкірного покриву. Антибактеріальний ефект оксиду цинку, що входить до складу засобу, дозволяє уникнути інфікування уражених алергічним процесом ділянок шкіри. Засіб застосовується 1–2 рази на добу як самостійно, так і в поєднанні з Атопрел пом'якшувальним кремом.

Результати застосування ультрагідратуючої емульсії «Топікрем» (лабораторія Nigy, Франція), отримані українськими дослідниками проф. М.Л. Аряєвим, проф. А.І. Кожемякою та проф. В.О. Фьокліним, свідчать про високий клінічний ефект даного засобу при догляді за шкірою з алергічними проявами. «Топікрем» містить 9,5% гліцерину, який (враховуючи його гігроскопічність) не тільки утримує воду в тканинах, але і є «транспортним засобом» для води — саме він переносить воду через аквагліцеропорини в клітину. За відкриття цього (та інших) механізмів транспорту води через клітинні мембрани ряд вчених (Е. Tajkhorshid, P. Nollert, M. Jensen, L. Miercke та інші) були нагороджені Нобелівською премією з хімії у 2003 році. Сечовина, що також міститься в «Топікремі», зменшує трансепідермальні втрати води, володіє незначною кератолітичною дією й, таким чином, поліпшує бар'єрні властивості шкіри і знижує чутливість до іритантів. Обмежений вміст сечовини (2%) дозволяє ефективно застосовувати «Топікрем» у дітей, у тому числі і немовлят, на чутливих ділянках при сухості і лущенні шкіри. Джерелом натуральних жир-

них кислот в «Топікремі» є сквалан — рослинний продукт, що готується з оливкової олії, зерен пророщеної пшениці і рису. Його значення обумовлене кератопластичною дією, природною сумісністю зі шкірою, нетоксичністю, високою стабільністю і приємним відчуттям шовковистості косметичних препаратів, у яких він застосовується. Сквалан є некомедогенним, на відміну від тригліцеридів і жирних кислот шкірного сала. Як структуротвірна речовина в «Топікремі» використовується віск, що відновлює базовий шар гідроліпідної плівки, захищає шкіру від шкідливих впливів зовнішнього середовища і попереджає зневоднення. Він також забезпечує емульсійну і приємну текстуру засобу, завдяки якій усі активні компоненти швидко поглинаються, не залишаючи жирної плівки на поверхні шкіри [3,11,15].

Кератолітичні засоби — засоби, що розм'якшують і відлущують роговий шар. Залежно від концентрації та лікарської форми застосовуються як у період ремісії для базисного догляду, так і в період загострення алергічного запалення шкіри. Як кератолітичні засоби застосовують саліцилову кислоту, молочну кислоту, сечовину, резорцин, сірку. Засоби на основі саліцилової кислоти не можна використовувати довго (можливе подразнення шкіри через виразний кератолітичний ефект). Засоби на основі сечовини застосовують тривало на великі ділянки без обмежень. Топік-10 — кератолітичний засіб. Завдяки вмісту сечовини (10%) він забезпечує кератолітичну та зволожувальну дію. Топік-10 містить компоненти, які є складовими натурально-го зволожувального фактора шкіри та завдяки цьому чинять зволожувальну та пом'якшувальну дію, що зберігається протягом 12 годин. Засіб гарно всмоктується і не залишає на поверхні шкіри жирної плівки. Окрім того, препарат не характеризується фотосенсибілізуючою дією, тому може застосовуватися при проведенні селективної фототерапії.

Кератопластичні засоби — засоби, які прискорюють епітелізацію та відновлюють пошкоджений епітелій. До них належать «Бепантен», «Солкосеріл» (гель, желе), мазі з вітаміном А. Трофічні та відновлювальні властивості також притаманні засобам, що містять «ліпідне тріо»: кераміди, фітостероли, жирні кислоти.

Добре відомими на українському фармацевтичному ринку є програми трьох французьких лабораторій, що виробляють лінії лікувальної косметики «Біодерма» (програма «Атодерм»), «Дюкре» (програма «А-Дерма»), «Авен» (програма на основі термальної води). Перераховані програми призначені для догляду за шкірою новонароджених, дітей та дорослих усіх вікових категорій. Усі засоби даних ліній є гіпоалергенними та некомедогенними. Програми «А-Дерма», «Авен» і «Атодерм» побудовані на основі різноманітних компонентів: «А-Дерма» — на основі екстракту молочка віса Реальба, «Авен» — на основі термальної води «Авен», «Атодерм» — на багатокомпонентній основі.

Розглянемо властивості основних інгредієнтів перелічених програм. Екстракт віса Реальба збагачений пом'якшувальними, захисними компонентами, ліпідами, у тому числі жирними кислотами, антиоксидантами. Ці природні компоненти пом'якшують, зволожують, заспокоюють шкіру та зміцнюють її захисні властивості. Крем і молочко «Екзомега» використовують щоденно у комплексному догляді. Протизапальний ефект крему «Екзомега» обумовлений вбудовуванням жирних кислот у клітинні мембрани фосфоліпідів і міжклітинної речовини рогового шару епідермісу, а також пригніченням синтезу прозапальних цитокінів. Крем та молочко відновлюють гідроліпідний бар'єр шкіри, зволожують і пом'якшують її, створюючи приємне відчуття комфорту зволоженої шкіри в період загострення шкірного процесу.

Креми програми «Атодерм» включають вазеліно-гліцеринний комплекс, що сприяє відновленню бар'єрної функції шкіри та перешкоджає проникненню алергенів. До складу крему «Атодерм» входять речовини, що володіють протизапальною дією та нейтралізують дію алергенів (вітамін Е та інші), а також комплекс ЕДТА (натрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти), який нівелює вплив солей важких металів і ксенобіотиків. До складу крему «Атодерм РО Цинк» («Atoderm PO Zn») входять глюконат цинку, компонент з екстракту пальмової олії, що знижує гіперреактивність шкіри і забезпечує протисверб'яжну, заспокійливу та протизапальну дію, піроктоноламін, що нормалізує мікрофлору. Крем «Атодерм» рекомендовано використовувати в період ремісії двічі на день. Крем «Атодерм РО Цинк» пропонується для лікувального догляду і використовується при виразному алергічному запаленні один раз на день.

Усі засоби програми лабораторії «Авен» включають воду термальної джерела «Авен». Клінічні дослідження продемонстрували протизапальну, пом'якшувальну, трофічну та протисверб'яжну дію термальної води «Авен». Особливі властивості термальної води підтверджуються в експериментальних дослідженнях *in vitro*: термальна вода пригнічує процес дегрануляції опасистих клітин, стимулює продукцію інтерферону-Г, сприятливо впливає на трофіку епідермісу, кератиноцитів. Засіб рекомендується як основний по догляду за «проблемною» шкірою малюка, особливо при поганій переносимості звичайної води. Вода «Авен» шляхом розпилення з балону наноситься на шкіру, експозиція триває 1–2 хвилини, після чого залишки води слід промокнути, щоб запобігти випаровуванню, що висушує епідерміс.

Лінія з «Колд-Крем» призначена для щоденного догляду за шкірою в період ремісії алергічних проявів на ній. «Колд-Крем» — традиційна формула французької фармакопії, містить бджолиний віск, парафін, масло солодкого мигдалю, тряндову воду. «Колд-Крем» з термальною водою «Авен» являє собою емульсію «вода в маслі». Відновлюючи тонку гідроліпідну плівку та зменшуючи чутливість шкіри, він знімає відчуття «стягнення», болючості та зменшує почервоніння та лущення шкіри. Емульсія з термальною водою «Авен» найбільш зручна для нанесення на великі поверхні шкіри. Вона містить високу концентрацію термальної води «Авен» (59%), являє собою «масло у воді». Бальзам для губ з «Колд-Крем» володіє регенеруючою та пом'якшувальною дією і показаний при періорального дерматиті і хейлітахи.

Лінія «Триксера» містить інгредієнти для контролю над трьома основними симптомами АД: ксерозу, запалення та сверб'єжу. Сумісна дія трьох ліпідних компонентів («ліпідне тріо») рослинного походження, багатих на кераміди, жирні кислоти, включаючи лінолеву та ліноленову, а також рослинні стероли, сприяє відновленню міжклітинної речовини рогового шару епідермісу, гідроліпідної плівки та зменшенню проявів ксерозу.

Крем «Триксера» — це емульсія «масло у воді». Має високий вміст термальної води «Авен» (50%), активно впливає на запальний процес. Дозволяє швидко зняти подразнення. Пом'якшувальна ванна «Триксера» — це емульсія «вода-масло-вода», яка володіє протисверб'яжною та заспокійливою дією.

Догляд за шкірою включає два етапи. Перший етап — очищення шкіри (ванна, душ). Другий етап — застосування зволожувальних засобів. Застосовувати засоби догляду протягом дня необхідно з такою частотою, яка дозволить підтримувати вологість шкіри та комфортність відчуттів.

Правильний догляд за шкірою при АД дозволяє відновити гідроліпідну плівку шкіри, зменшити явища ксерозу та сверб'єжу, що, в свою чергу, є профілактикою вторинного

інфікування шкіри. Регулярний базисний догляд забезпечує значне покращення стану шкіри та поступове відновлення її функцій.

Наприкінці іще раз зазначимо, що успіху у лікуванні пацієнтів з АД можна досягнути лише при індивідуально-

му і комплексному підході, який включає елімінаційні заходи, дієтотерапію, правильно підібраний догляд за шкірою та низку реабілітаційних заходів. Догляд за дітьми з АД вимагає наполегливості і терпіння як з боку лікуючого лікаря, так і з боку батьків дитини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абелевич М. М. Атопический дерматит. Первая ступень в комплексном лечении и прогнозировании атопии / М. М. Абелевич // РМЖ. — 2014. — № 4. — С. 1048—1056.
2. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 640 с.
3. Аряев М. Л. Атопичний дерматит у дітей / М. Л. Аряев, В. А. Клименко, А. І. Кожем'яка, В. О. Фьоклін. — К., 2006. — 88 с.
4. Гуцин И. С. Эпидермальный барьер и аллергия / И. С. Гуцин // Рос. аллергологич. журн. — 2007. — № 2. — С. 13—16.
5. Детская дерматология / пер. с нем. под ред. А. А. Кубановой, А. Н. Львова. — М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. — С. 648.
6. Клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом / под ред. А. А. Кубановой. — М.: ДЭКС—ПРЕСС, 2010. — 40 с.
7. Кутасевич Я. Ф. Принципы лечения атопического дерматита / Я. Ф. Кутасевич // Клин. иммунол. Аллергол. Инфектол. — 2008. — № 3 (1). — С. 36—39.
8. Лукушкина Е. Ф. Современные подходы к профилактике и лечению болезней кожи у детей / Е. Ф. Лукушкина, М. М. Абелевич, Е. Ю. Баскакова // РМЖ. — 2014. — № 21. — С. 1502—1507.
9. Пухлик Б. М. Аллергология: навч. посібн. / Б. М. Пухлик. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 240 с.
10. Пухлик Б. М. Конспект аллерголога: научное издание / Б. М. Пухлик. — Винница: ІПІ, 2008. — 96 с.
11. Сучасні підходи до профілактики та терапії атопічного дерматиту у дітей (методичні рекомендації) / під ред. М. Л. Аряєва. — Київ, 2007. — 40 с.
12. Тяжка О. В. Атопичний дерматит у дітей // О. В. Тяжка, Ю. С. П'ятницький. — Вінниця, 2011. — 124 с.
13. Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 2003. Vol. 49. — P. 1088—1095.
14. Effect of rice starch as a bath additive on the barrier function on healthy but SLS-damaged skin and skin of atopic patients / De Paepe K., Hachem J. P., Vanpee E., Rogiers V. // ActaDermVenerol. — 2002. — Vol. 82. — P. 184—186.
15. Loden M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis with a moisturizing cream Canoderm / M. Loden, A. Andersson, M. Lindberg // Br. J. Dermat. — 1999. — Vol. 140. — P. 264—267.
16. Maes D. H. Main finished products: Moisturizing and cleansing creams / D. H. Maes // Textbook of Neonatal Dermatology. — 2001. — P. 19—32.
17. Optimization of physiological lipid mixtures for barrier repair / Man M., Feingold K., Thornfeldt C., Elias P. // Invest Dermatol. — 1996. — Vol. 106. — P. 1096—1101.

Принципы ухода за кожей детей с атопическим дерматитом

А.А. Горобец

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

ГУ «Дорожная клиническая больница №1, ст. Киев» ДТГО «Юго-Западная железная дорога»

Статья посвящена проблеме ухода за кожей детей, больных атопическим дерматитом (АД). Для понимания патологических процессов, имеющих место в коже ребенка при АД, приводятся ее анатомо-физиологические особенности и описываются патологические изменения, лежащие в основе клинических проявлений патологии. Показаны общие принципы ухода за кожей детей с АД с последующим тщательным освещением всех возможных средств, действие которых направлено на уменьшение и/или ликвидацию патологических изменений кожи в зависимости от характера этих изменений (экссудация с мокнутием или сухость, лихенификация). Детально описываются всевозможные направления ухода: от компрессов и примочек, фитотерапевтических средств до косметических линий по уходу за атопической кожей, разработанных ведущими косметологическими компаниями мира, а также медикаментозных средств. Обращается внимание на механизмы действия, показания и противопоказания к использованию того или иного вида средств.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, уход за кожей.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):111-115; doi10.15574/SP.2015.68.111

Skin care principles in children with atopic dermatitis

A.O. Horobets

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

SI «Road Clinical Hospital №1, Kiev station» SRBI «South-Western Railway»

The article is dedicated to the problem of skin care in children with atopic dermatitis. To understand pathological processes taking place in atopic skin, anatomic-and-physiological peculiarities of skin and pathological processes lying at the basis of main clinical manifestations are described. The author depicts main principles of taking care of atopic skin with following thorough reflection of all possible measures directed on reduction or liquidation of pathological changes of skin dependently on the character of these changes (exudation with moistures or dryness and lichenification). All existing directions of care from compresses and fomentation, phytotherapeutic measures to medicines and cosmetic lines of atopic skin care collaborated by world leading cosmetologic companies are described in details as well. Special attention is paid on mechanisms of action, indications and contraindications to using each group of the described measures.

Key words: children, atopic dermatitis, skin care.

Сведения об авторах:

Горобец Анастасия Александровна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии № 1 НМУ им. А.А.Богомольца, ГУ «Дорожная клиническая больница № 1, ст. Киев» ГТГО «Юго-Западная железная дорога». Тел. (044) 465-17-89.

Статья поступила в редакцию 18.04.2015 г.

Л.О. Левадна

Раціональне вигодовування як ефективний профілактичний захід при алергічному діатезі

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):116-118; doi10.15574/SP.2015.68.116

Вигодовування дітей першого року життя з обтяженим алергологічним анамнезом має бути виключно грудним молоком за умови гіпоалергенного харчування матері і нормального функціонування її шлунково-кишкового тракту. При змішаному та штучному вигодовуванні таких дітей доцільно використовувати молочні суміші з більшим або меншим ступенем гідролізу білка, збагачених галактоолігосахаридами і фруктоолігосахаїдами.

Ключові слова: алергічний діатез, атопія, профілактика, вигодовування.

Створення оптимальних умов для розвитку дітей су всіх вікових періодах є актуальним завданням системи охорони здоров'я. Важлива роль у забезпеченні здоров'я, резистентності до інфекцій та інших несприятливих факторів, здатності до повноцінного морфо-функціонального і психічного розвитку належить раціональному (здоровому) харчуванню. Особливе значення має характер харчування дитини протягом першого року життя. На думку І.М. Воронцова (1997), помилки у харчуванні дітей першого року життя знаходять відгук у всі подальші періоди життя людини, стійко закріплюються на рівні тканинних, клітинних і субклітинних структур, їх практично не можна виправити в інші вікові періоди.

Раціональне (від латинського *rationalis* — розумний) харчування передбачає, насамперед, відповідність харчування потребам організму. Найкращим продуктом харчуванням для дітей грудного віку є материнське грудне молоко, яке розглядається як «золотий стандарт» оптимального харчування, що створене у процесі тривалої еволюції людини. Однак частота природного вигодовування дітей на сьогодні є недостатньою, значна частина малюків від трьох місяців життя вигодовується різноманітними сумішами. В Україні дуже актуальною є проблема збереження грудного вигодовування, а в разі його неможливості важливим є забезпечення дітей першого року життя сучасними високоякісними молочними сумішами — так званими «адаптованими заміниками грудного молока».

Незважаючи на суттєвий прогрес у розробці і використанні дитячих сумішей, вигодовування дітей першого року життя залишається складним розділом педіатрії. Швидкі темпи росту і розвитку дитини передбачають не тільки достатнє кількісне надходження харчових речовин в організм, але і їх особливий якісний склад, що відповідає адаптаційним можливостям дитини, фізіологічним особливостям різних систем, стану обмінних і енергетичних процесів. Отримує усе нові підтвердження теорія збалансованого харчування А. Покровського (1971), яка свідчить про важливість раціонального вигодовування дитини раннього віку і його вплив на функціонування фізіологічних систем дитини у майбутньому. Доведено, що характер вигодовування є важливим фактором реалізації генетичного потенціалу морфологічного і функціонального розвитку дитини.

Згідно з принципами сучасної медицини, педіатри та сімейні лікарі акцентують увагу на двох завданнях: максимально підтримати грудне вигодовування і повноцінну лактацію у матерів, а в разі відсутності материнського молока застосовувати адекватне і повноцінне штучне вигодовування сумішами, які можуть оптимально забезпечити розвиток і потреби дитини першого року життя, нормальну адаптацію до умов середовища. Змішане та, особливо, штучне вигодовування має впроваджуватись лише в тому випадку, коли

весь арсенал засобів, скерованих на профілактику гіпогалакції та стимуляцію лактації, виявився неефективним, і відновити повноцінну лактацію не вдається. Слід зазначити, що малока слід обов'язково прикладати до грудей навіть за наявності у матері невеликої кількості молока з метою максимально продовжити вигодовування грудним молоком як найціннішим продуктом харчування для дітей грудного віку.

При змішаному і штучному вигодовуванні у значній частині дітей виникають «особливі потреби», що вимагають призначення не просто високоадаптованих заміників грудного молока, але й спеціальних сумішей зі зменшенням або збільшенням вмістом окремих нутрієнтів, введенням спеціальних домішків у вигляді згущувачів, олігосахаридів, гідролізованого білка тощо. Саме до такої групи дітей належать діти з обтяженою алергічною спадковістю і особливо ті, що вже на першому році життя мають прояви алергічного діатезу.

Алергічний діатез (АД) — це стан схильності до розвитку алергічних захворювань, можливості їхнього виникнення. За різними даними, він спостерігається у 20–35% дітей раннього віку. Поняття «алергічний діатез» запропонував німецький терапевт Кеммерер у 20-х роках ХХ ст. для визначення стану готовності формування підвищеної чутливості до неінфекційних алергенів. Нині деякі дослідники називають цей вид діатезу «атопічним», щоб наголосити на схильності організму до атопічних, анафілактичних реакцій негайного типу. Це фоновий стан, донозологічний і прихований, клінічно без- або мікросимптомний, що обумовлює готовність до розвитку алергічних захворювань. Це мінімальні відхилення, що не є рівноцінними захворюванню, а лише передують йому. Успадковується не конкретна алергічна хвороба, а схильність до аномальної імунної відповіді. Важливу роль у цьому відіграють: підвищена проникність слизових оболонок, судинних стінок, мембран тучних клітин; вегетативна дисфункція (домінування парасимпатичного її відділу); дисбаланс цАМФ і цГМФ.

Поява клінічних симптомів алергічних захворювань (різних варіантів алергодерматозів, респіраторних алергозів тощо) свідчить про реалізацію, маніфестацію алергічного діатезу, про трансформацію його у захворювання. У такому випадку говорити про діатез вже недоцільно, в діагнозі слід вказувати конкретну нозологічну форму алергозу. Чим молодша дитина, тим імовірніший перехід АД в алергічне захворювання. Найчастіше АД реалізується в атопічний дерматит, респіраторний алергоз. Однак і в подальшому, впродовж усього дитинства, існує така можливість.

Діагностика АД ґрунтується на виявленні алергічної обтяженої спадковості, легких транзиторних алергічних реакцій у дитини в анамнезі. Це найчастіше шкірні реакції на харчові продукти, вакцини, різкі запахи, медикаменти. При цьому самопочуття і загальний стан дитини не погіршують-

ся. Частині дітей притаманна сухість шкіри з невеликими ділянками лущення, поодинокими себорейними лусочками, еритеми на тлі загальної блідості. У інших дітей спостерігається посилене потовиділення, підвищена вологість шкіри, схильність до легкого виникнення запліlostей, пітниць, а також немотивоване нетривале підвищення температури тіла в межах 37,0–37,5°C, що пов'язане з недосконалістю терморегуляції. До проявів алергічно зміненої реактивності слід віднести також повторні явища стенозу гортані і бронхообструкції при вірусно-бактеріальних захворюваннях, а також особливості катарального синдрому при гострих респіраторних захворюваннях — нападоподібний кашель, фізикальні зміни в легенях, що швидко минають. У більшості дітей з таким діатезом відзначається «географічний» малюнок слизової язика, нестійкий апетит, схильність до зригувань і «нестійких» випорожнень (немотивовані проноси, які змінюються закрепамі). Характерною особливістю є частий дисбіоз ротоглотки та кишечника. Зазначені клінічні прояви переважно не є маніфестними, декілька ознак одночасно виникають рідко. Більшість з них виявляються лише при ретельному клініко-анамнестичному обстеженні дитини і не відповідають картині алергічного захворювання, що є підставою для трактування їх як діатезу.

При лабораторному обстеженні характерними є різного ступеня еозинофілія та підвищений рівень IgA крові і секретів із зівя, носа, мокротиння, слини. Типовими є також знижений порівняно з віковою нормою рівень IgE і Т-лімфоцитів (переважно за рахунок Т-супресорів), підвищена продукція IgG4, інтерлейкінів 5 і 10, переважання на клітинах Н1-гістамінових рецепторів при відносному зниженні Н2-рецепторів, незначне зниження функції кори надниркових залоз.

Слід зазначити, що трансформацію діатезу в захворювання здебільшого можна попередити, що значною мірою залежить від умов життя дитини та її сім'ї (рухова активність, достатнє перебування на свіжому повітрі, усунення тютюнопаління в помешканні тощо), харчування. Зважаючи на донозологічну сутність АД, доцільніше говорити не про лікування, а про реабілітаційно-профілактичні заходи, що сприятимуть попередженню переходу діатезу в хворобу. У сім'ях із високим рівнем алергічної обтяженості їх проведення слід починати ще до народження дитини і продовжувати протягом усього періоду дитинства.

Відомо, що серед значної кількості факторів довкілля, які сприяють розвитку алергічних захворювань у немовлят і дітей раннього віку, чільне місце посідають трофоалергени, тобто харчові алергени. Головними трофоалергенами у дітей першого року життя є білок коров'ячого молока, курячих яєць, сої, глютену, рідше м'яса.

Грудне вигодовування дітей з популяційним ризиком atopії та за наявності її у дитини є надзвичайно важливим. Міжнародні і національні рекомендації наголошують на необхідності виключно грудного вигодовування дітей перших шести місяців життя. Це пов'язане з унікальними властивостями жіночого молока, яке є ідеальним харчуванням для новонародженої дитини і дітей перших місяців життя, оптимально задовольняє усі їхні потреби, містить цілий ряд біологічно активних чинників, зокрема таких, як пре- і пробіотичні, імунологічні. При цьому важливо, що білок жіночого молока не має антигенних властивостей щодо організму дитини. Крім того, певний профілактичний антиалергічний ефект мають наявні у жіночому молоці довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти.

Завдяки численним властивостям жіночого молока, зокрема великій кількості ферментів, наявності імунних чинників, у тому числі імуноглобулінів, високій біфідоген-

ності та іншим факторам, грудне вигодовування дітей, особливо впродовж перших шести місяців життя, може забезпечити реалізацію atopії у захворювання. Однак у частині дітей, які вигодовуються виключно материнським молоком до шести місяців, можуть виникати клінічні atopічні прояви, що може бути пов'язане з дією побутових алергенів та недотриманням матерів-годувальниць гіпоалергенної дієти, як під час годування дитини, так і під час вагітності. Про користь елімінаційної дієти для матерів-годувальниць є численні повідомлення, зокрема публікації метаналізу Крамера у 2001 році, в яких вказується на суттєве зниження захворюваності дітей-atopіків на atopічний дерматит.

Здоровим дітям (з популяційним ризиком розвитку atopії) після 4–6 місяців годування виключно грудьми рекомендують продовжити вживання грудного молока (навіть в обмежених кількостях) протягом першого і другого року життя. За його відсутності або значної недостатності рекомендують гіпоалергенні адаптовані суміші відповідно до віку дитини. Коров'яче молоко не має застосовуватися у дітей з популяційним ризиком розвитку алергії не менш, як до трьох років життя.

Типові симптоми несприймання коров'ячого молока у дітей першого року життя: зригування, нестійкі випорожнення з невеликою кількістю слизу, стеаторея; блювання, здуття живота, кольки; пітниця, стійкі попріlostі навіть у разі гарного догляду; себорейні лусочки на волосистій частині голови, злущування епітелію на язиці; «молочний струп» на щоках і гнейс на голові; поліморфні шкірні висипання; повторні риніти, кон'юнктивіт, фарингіт, бронхіт.

Для штучного вигодовування дітей з АД, особливо з доведеним родинним ризиком алергії, рекомендують суміші з різним ступенем гідролізу білків. Вибір суміші проводиться індивідуально на підставі анамнезу, ступеня ризику розвитку алергії, толерантності суміші дитиною.

16 лютого 1996 була прийнята директива 96/4/ЄС «Зниження алергенності сумішей на основі білків коров'ячого молока» по дитячому харчуванню. Суміші зі зниженою алергенністю отримали назву гіпоалергенних. Ці суміші повинні відповідати наступним вимогам: кількість білка повинна становити 2,25–3 г/100 ккал, кількість таурину — ≥ 42 мкмоль/100 ккал, кількість L-карнітину — $\geq 7,5$ мкмоль/100 ккал.

Коефіцієнт ефективності білка повинен бути рівним коефіцієнту ефективності казеїну. Суміш повинна містити достатню кількість незамінних та умовно незамінних амінокислот, еквівалентну їхньому вмісту в грудному молоці: кількість імунологічно активних компонентів повинна бути менше 1% від кількості усіх азотовмісних компонентів суміші; пероральне введення суміші тваринам не повинно викликати сенсibiлізацію до інтактних білків суміші; товарний знак повинен містити вказівку, що продукт не може споживатися дітьми з алергією до білка, з якого приготувано суміш, доти, доки клінічні випробування не нададуть доказів толерантності у понад 90% дітей з гіперчутливістю до білка, з якого приготуванений гідролізат; щодо кожної суміші має бути надано певну кількість результатів досліджень, що доводять її ефективність і безпеку.

Гідролізати отримують шляхом розщеплення білків тепловою та/або ферментативною обробкою до вільних амінокислот і пептидів, що дозволяє знизити або усунути алергізуючі властивості суміші. Чим вищий ступінь гідролізу, тим нижча антигенність суміші. Після гідролізу суміш пептидів та амінокислот очищається від нерозщеплених молекул і їхніх фрагментів ультрафільтрацією та обробкою на сорбентах.

Усі гідролізовані суміші збагачені комплексом мікроелементів, вітамінів, незамінних амінокислот і задовольняють вимоги ВООЗ за складом нутрієнтів для вигодовуван-

ня дітей першого року життя. Таким чином, сучасні гідролізати є адаптованими і повноцінними заміниками грудного молока.

Гідролізати розрізняються за наступними параметрами: за субстратом і ступенем гідролізу, за вуглеводним і жировим складом.

Гідролізу можуть піддаватися казеїн або білки сироватки коров'ячого молока. Гідролізовані суміші поділяються на дві групи. Перша група — казеїнові гідролізати, які досить широко застосовуються у лікуванні дітей з харчовою алергією. Другу групу складають гідролізати сироваткового білка. Використання сумішей, заснованих на сироваткових гідролізатах, має ряд переваг порівняно із застосуванням казеїнових, з огляду на те, що вони більше співвідносяться зі стандартом грудного молока. Вигодовування дітей сумішами з переважанням сироваткового білка забезпечує утилізацію білка, наближену до такої при природному вигодовуванні. Вони в свою чергу поділяються на високогідролізовані і частково гідролізовані продукти.

При переведенні дитини на вигодовування сумішами гідролізатами необхідно враховувати наступне:

- Гідролізат, як будь-який новий харчовий продукт, потрібно вводити поступово, замінюючи попередню суміш.
- При кожному годуванні спочатку вводиться гідролізат, а потім дається попередня суміш. Це пов'язано з тим, що гідролізовані суміші менш смачні.
- На тлі вигодовування гідролізатами може спостерігатися деяке почастішання і розрідження випорожнень. Їх колір стає зеленуватим або темно-коричневим. Це обумовлено наявністю вільних амінокислот та не є підставою для відміни гідролізату.

- Тривалість вигодовування гідролізатами така сама, що і при вигодовуванні адаптованими молочними сумішами.

Прикорми при вигодовуванні лікувальними і профілактичними гідролізатами вводяться в звичайні терміни і готуються на воді та овочевих відварах. У якості м'ясного прикорму при алергії до білків коров'ячого молока рекомендується використовувати м'ясо кролика, індички, нежирну свинину. Продукти з високим алергізуючим потенціалом не повинні входити до страв прикорму, їх поступово можна починати вводити в харчування дітей після 2–3-х років. До таких продуктів належать яйця, риба, морепродукти, ікра, пшениця, морква, помідори, перець, полуниця, суниця, малина, цитрусові, ківі, ананас, гранати, манго, хурма, диня, кава, какао, шоколад, гриби, горіхи, мед. Доцільним є встановлення індивідуальної переносимості дитиною того чи іншого продукту.

Проаналізувавши світові та вітчизняні дані щодо профілактики розвитку алергічних захворювань у дітей з діатезами, можна зробити наступні **висновки**:

1. Вигодовування дітей першого року життя до 6 місяців має бути виключно грудним за умови гіпоалергенного харчування матері-годувальниці і нормального функціонування її шлунково-кишкового тракту.
2. Введення прикорму (підгодовування) після 6 місяців має бути поступовим і обережним, уникаючи продуктів з виразними антигенними властивостями.
3. При змішаному та штучному вигодовуванні дітей доцільно використовувати молочні суміші з більшим або меншим ступенем гідролізу білка, збагачені галакто- і фруктоолігосахаїдами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воронцов И. М. Актуальные проблемы естественного вскармливания / И. М. Воронцов // Педиатрия. — 1997. — № 3. — С. 38—41.
2. Диатезы. Medzone.ru. Медицинская помощь. Архив статей. — 5 с.
3. Ласица О. И. Атопический марш у детей перспективы профилактики и прогноза / О. И. Ласица // Кліні. імунол. Алергол. Інфектол. — 2006. — № 1 (01). — С. 42—46.
4. Няньковський С. А. Профілактичне і лікувальне харчування дітей раннього віку / С. А. Няньковський. — Л., 2005. — С. 76—85.
5. Патриція Квін Самур Харчування у педіатрії / Патриція Квін Самур, Кейті Кінг. — 4-е вид. — Л.: Медицина світу, 2012. — С. 127—146.
6. Тяжка О. В. Аномалії конституції (діатези) у дітей. Сучасні уявлення про патогенетичні механізми, прояви, реабілітацію / О. В. Тяжка // Мистецтво лікування. — 2003. — № 3. — С. 24—28.
7. Тяжка О. В. Реабілітація дітей з атопічним діатезом / О. В. Тяжка, Ю. С. П'ятницький // Мистецтво лікування. — 2001. — № 6. — С. 12—16.

Рациональное вскармливание как эффективный профилактический метод при аллергическом диатезе

Л.А. Левадная

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

Вскармливание детей первого года жизни с отягощенным аллергологическим анамнезом должно быть исключительно грудным молоком при условии гипоаллергенного питания матери и нормального функционирования ее желудочно-кишечного тракта. При смешанном и искусственном вскармливании таких детей целесообразно использовать молочные смеси с большей или меньшей степенью гидролиза белка, обогащенные галактоолигосахаридами и фруктоолигосахаридами.

Ключевые слова: аллергический диатез, атопия, профилактика, вскармливание.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):116-118; doi10.15574/SP.2015.68.116

Rational feeding as effective prophylactic measure in allergic diathesis

L.O. Levadna

National O.O. Bogomolets medical university, Kyiv, Ukraine

Feeding of children of the first year of life with complicated allergic anamnesis should be provided with the breast milk only in case of mother's hypoallergic diet and normal functioning of child's digestive system. Milk formulas with higher or lesser degree of protein hydrolysis enriched with galactooligosaccharides and fructooligosaccharides should be used.

Key words: allergic diathesis, atopy, prophylaxy, feeding

Сведения об авторах:

Левадная Людмила Александровна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии № 1 НМУ им. А.А.Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8а; тел. (044) 465-17-89.

Статья поступила в редакцию 19.04.2015 г.

УДК 577.112.7:616

Д.О. Мінченко^{1,2}

Експресія генів *TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1* та *THBS2* у клітинах крові підлітків за умов ожиріння з нормальною та порушеною чутливістю до інсуліну

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):119-122; doi10.15574/SP.2015.68.119

Мета: дослідити рівень експресії генів, що кодують протеїни позаклітинного матриксу (тканинних інгібіторів металопротеїдаз *TIMP1* та *TIMP2* і тромбоспондинів *THBS1* та *THBS2*), у клітинах крові підлітків з ожирінням, як за нормальною, так і порушеною чутливістю до інсуліну.

Пацієнти і методи. Дослідження проведені на трьох групах підлітків чоловічої статі віком біля 14 років — без ознак ожиріння (контроль) та з ожирінням, що мали як нормальну, так і порушену чутливість до інсуліну. РНК виділяли із клітин крові, і рівень експресії генів визначали методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції.

Результати. Встановлено, що рівень експресії генів *TIMP1* та *TIMP2* збільшується у два та чотири рази відповідно, а генів *THBS1* та *THBS2*, навпаки, знижується у клітинах крові підлітків за умов ожиріння і нормальної чутливості до інсуліну порівняно з контрольною групою. За умов розвитку резистентності до інсуліну на тлі ожиріння спостерігається подальше різке посилення експресії гена *TIMP1* та зниження рівня експресії генів *TIMP2*, *THBS1* і *THBS2* у клітинах крові, причому зміни в експресії генів *TIMP2* та *THBS1* були виразнішими порівняно з двома іншими генами.

Висновки. Рівень експресії групи генів поліфункціональних протеїнів позаклітинного матриксу, які задіяні у регуляції процесів проліферації, суттєво порушується у клітинах крові підлітків за умов ожиріння, як з нормальною, так і порушеною чутливістю до інсуліну, причому з резистентністю до інсуліну за умов ожиріння асоціюються зміни в експресії усіх досліджених генів, що свідчить про їх причетність до розвитку резистентності до інсуліну та інтолерантності до глюкози.

Ключові слова: ожиріння, підлітки, резистентність до інсуліну, експресія генів, *TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1*, *THBS2*, клітини крові.

Вступ

Розвиток ожиріння та його метаболічних ускладнень супроводжується численними порушеннями процесів метаболізму та проліферації, зокрема у жировій тканині і є однією з найважливіших проблем сьогодення в усьому світі [9,13]. Дослідження, проведені на молекулярному та клітинному рівнях, продемонстрували наявність взаємозв'язків між метаболічними порушеннями за ожиріння і його ускладнень (резистентності до інсуліну і діабету другого типу) та дисрегуляцією ключових регуляторних механізмів шляхом змін в експресії великої кількості генів [4,7,8]. Як і багато інших захворювань, ожиріння та його метаболічні ускладнення є результатом тісної взаємодії генетичних факторів і різноманітних зовнішніх чинників, хоча і дисрегуляція метаболізму може, у свою чергу, призводити до певних змін у функціонуванні регуляторних механізмів клітин на різних рівнях [3,6,7]. Відомо, що адипогенез, як і процеси транспорту та метаболізму глюкози і ліпідів, а також багато інших, включаючи процеси проліферації, контролюються низкою тісно взаємопов'язаних між собою регуляторних факторів [3,6,8]. Раніше було показано, що за умов ожиріння без порушення толерантності до інсуліну у клітинах крові дітей посилюється експресія генів альдолази *C* та *TIGAR*, який є залежним від *TP53* регулятором гліколізу та апоптозу, а з резистентністю до інсуліну за умов ожиріння асоціюються лише зміни в рівні експресії генів гліколізу *ENO1* та *ENO2* [1].

В центрі ожиріння є ріст жирової тканини, і накопичення жиру викликає локальне хронічне запалення та дисрегуляцію адипоцитокінів, що причетні до розвитку метаболічного синдрому і можуть порушувати експресію генів й у клітинах крові [2]. Тому встановлення детальних

механізмів порушення процесів метаболізму на молекулярному, клітинному та системному рівнях сприятиме з'ясуванню природи ожиріння та його метаболічних ускладнень, а також розробці нових стратегій лікування та профілактики цих захворювань.

Відомо, що ключові регуляторні фактори позаклітинного матриксу, такі як тканинні інгібітори металопротеїдаз (*TIMP1* і *TIMP2*) та тромбоспондини (*THBS1* і *THBS2*), є поліфункціональними, залежними від стресу, протеїнами і контролюють різні метаболічні шляхи, включаючи процеси проліферації та смерті клітин [5,11,14,15]. Так, тканинні інгібітори металопротеїдаз не лише проявляють інгібіторну функцію щодо більшості відомих металопротеїназ, але й здатні стимулювати проліферацію клітин та протидіяти апоптозу, а також контролюють адипогенез за умов ожиріння [11,15]. Важлива роль у регуляції міжклітинної взаємодії, ангіогенезу та проліферації була продемонстрована для двох тромбоспондинів (*THBS1* та *THBS2*), які також є поліфункціональними протеїнами [5,14].

Цікаво відмітити, що характерною ознакою як ожиріння, так і асоційованої з ним резистентності до інсуліну, а також ряду інших патологічних станів, є порушення дозрівання протеїнів у ендоплазматичному ретикулумі і накопичення в ньому незгорнутих або неправильно згорнутих протеїнів, що отримало назву «стресу ендоплазматичного ретикулуму» [6,10,13]. Саме цей стрес є важливим фактором виникнення резистентності до інсуліну, як і багатьох метаболічних порушень за ожиріння, оскільки за стресу ендоплазматичного ретикулуму порушуються сигнальні шляхи від рецептора інсуліну [1,6,9]. Стрес ендоплазматичного ретикулуму є чинником, який контролює експресію великої кількості генів, у тому

числі й тих, що контролюють метаболізм глюкози, і пов'язує між собою ожиріння та його ускладнення [6,9]. Молекулярні механізми участі різних генів у розвитку ожиріння та його ускладнень остаточно не з'ясовані і заслуговують на подальше вивчення.

Метою даної роботи було вивчити рівень експресії генів полі-функціональних протеїнів позаклітинного матриксу *TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1* та *THBS2* у клітинах крові підлітків з нормальною або порушеною чутливістю до інсуліну на фоні ожиріння у порівнянні з групою нормальних дітей для виявлення тих генів, зміна експресії яких може бути пов'язана як з розвитком ожиріння, так і резистентності до інсуліну.

Матеріали і методи досліджень

Дослідження проведені на дітях чоловічої статі віком біля 14 років, які були розподілені на три групи (по п'ять у кожній групі). Перша, контрольна, група включала дітей без ознак ожиріння з індексом маси тіла (ІМТ) $18,7 \pm 0,12$ кг/м². До другої групи були відібрані підлітки, що мали ожиріння і нормальну чутливість до інсуліну, а ІМТ дорівнював $31,0 \pm 0,40$ кг/м². Діти третьої групи мали ожиріння (ІМТ = $34,2 \pm 2,39$ кг/м²) і характеризувалися резистентністю до інсуліну. Обстеження пацієнтів і отримання біологічного матеріалу було проведено в ДЗ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» з дотриманням усіх біоетичних вимог.

Встановлено, що ІМТ був значно більшим в обох групах дітей з ожирінням (+66 та +83% відповідно для груп з нормальною чутливістю до інсуліну та з резистентністю до інсуліну; $p < 0,05$ в обох випадках) порівняно з контрольною групою дітей. Більше того, індекс резистентності до інсуліну був більшим у 3,7 разу ($p < 0,05$) у групі дітей з ожирінням і порушеною чутливістю до інсуліну порівняно з групою контролю та у 3,2 разу ($p < 0,05$) порівняно з групою дітей з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну. Подібні результати були отримані і при дослідженні рівня інсуліну у крові натщесерце: відсутність істотних змін у дітей з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну, але суттєве збільшення рівня інсуліну (у 3,3 разу; $p < 0,05$) у дітей, що мали ожиріння, ускладнене резистентністю до інсуліну, порівняно з дітьми контрольної групи.

РНК із крові виділяли за допомогою реагенту Trisol (Invitrogen, США) згідно з протокола виробника. Експресію генів *TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1* та *THBS2*, а також бета-актину, як контрольного гена, досліджували методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції (у реальному часі), яку проводили на апараті The 7900 HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems), використовуючи для проведення реакції Absolute QPCR SYBR-Green Mix (Thermo Scientific, Великобританія) та пари специфічних для кожного гена праймерів, які були отримані із компанії Sigma-Aldrich, США. Для синтезу комплементарної ДНК (кДНК) використовували тотальну РНК із клітин крові як матрицю та набір QuantiTect Reverse Transcription (QIAGEN, Німеччина), в якому передбачено етап, що забезпечує елімінацію можливих залишків геномної ДНК.

Дослідження експресії мРНК *TIMP1* (*TIMP* metalloproteinase inhibitor 1) проводили з праймерами 5'-AATTCGACSTCGTCATCAG-3' — прямий та 5'-TGCAGTTTTCCAGCAATGAG-3' — зворотний, *TIMP2* (*TIMP* metalloproteinase inhibitor 2) — прямий 5'-GATGCACATCACCSTCTGTG-3' і зворотний 5'-GTCCGAGAACTCCTGCTTGG-3', *THBS1* (thrombospondin 1) — прямий 5'-TTCTACGAGCTGTGGCAATG-3'

та зворотний 5'-TTTCTTGCAGGCTTTGGTCT-3', а *THBS2* (thrombospondin 2) — 5'-AGCGTCAGATGTGCAACAAG-3' — прямий та 5'-CTTGTCCSTTGCATGGGTTTT-3' — зворотний. Відносно кількість транскриптів досліджених генів нормалізували за рівнем експресії бета-актину (*ACTB*), для ампліфікації якого використовували наступні праймери: прямий — 5'-GGACTTCGAGCAAGAGATGG-3' та зворотний — 5'-AGCACTGTGTTGGCGTACAG-3'. Результати представляли у відсотках від контролю (100%) як $M \pm m$. Аналіз результатів виконували за допомогою спеціальної комп'ютерної програми Differential expression calculator, а статистичний аналіз — як описано раніше [12].

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження з вивчення експресії генів поліфункціональних протеїнів позаклітинного матриксу у клітинах крові підлітків з ожирінням, що мали як нормальну, так і порушену чутливість до інсуліну, були проведені для виявлення можливих молекулярних механізмів розвитку ожиріння та його метаболічних ускладнень, пов'язаних з порушенням чутливості до інсуліну. Встановлено, що рівень експресії генів *TIMP1* та *TIMP2* посилюється у клітинах крові дітей за умов ожиріння без ознак резистентності до інсуліну порівняно з контрольною групою (у 2,1 та 3,8 разу відповідно; $p < 0,001$ в обох випадках), але порушення чутливості до інсуліну на тлі ожиріння істотно призводило до ще виразніших змін у рівні експресії обох цих генів, причому у протилежних напрямках (рис. 1). Так, за умов резистентності до інсуліну рівень експресії гена *TIMP1* у дітей додатково зростав утричі ($p < 0,001$) порівняно з групою дітей з ожирінням без істотних змін у чутливості до інсуліну, а експресія гена *TIMP2* при цьому різко знижувалася (у 15 разів; $p < 0,001$).

Встановлено також, що рівень експресії гена *THBS1* у клітинах крові за умов ожиріння без порушення чутливості до інсуліну істотно знижувався (-28%; $p < 0,01$) порівняно з контрольною групою (рис. 2), а рівень експресії гена *THBS2* за цих умов знижувався більш виразно (-43%; $p < 0,001$). За ожиріння, ускладненого резистентністю до інсуліну, рівень експресії обох генів тромбоспонди-

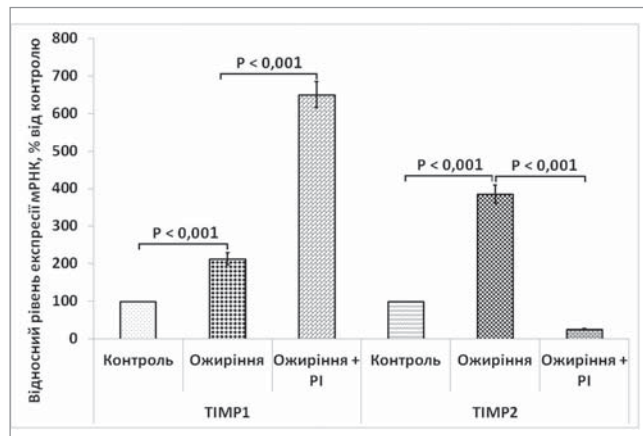


Рис. 1. Відносний рівень експресії генів *TIMP1* та *TIMP2* у клітинах крові дітей чоловічої статі з ожирінням без порушення чутливості до інсуліну (Ожиріння), а також з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну (Ожиріння + PI), за даними кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Контролем слугувала група підлітків без ожиріння (Контроль). Величину експресії цих генів нормалізували по експресії бета-актину, причому рівень експресії генів *TIMP1* та *TIMP2* у контролі був прийнятим за 100%; $n=5$

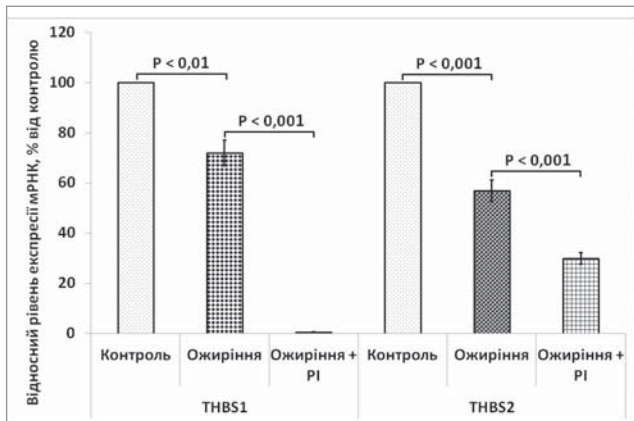


Рис. 2. Відносний рівень експресії генів *THBS1* та *THBS2* у клітинах крові підлітків з ожирінням без порушення чутливості до інсуліну (Ожиріння), а також з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну (Ожиріння + PI), за даними кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Контролем слугувала група підлітків без ожиріння (Контроль). Величини експресії генів *THBS1* та *THBS2* нормалізували по експресії бета-актину, причому рівень експресії цих генів у контролі був прийнятим за 100%; $n=5$.

ну додатково знижувався, причому у значно більшій мірі гена *THBS1*. Так, рівень експресії гена *THBS1* у клітинах крові за умов резистентності до інсуліну знижувався у 144 рази, а гена *THBS2* — лише вдвічі ($p < 0,001$ в обох випадках) порівняно з групою підлітків з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну (рис. 2).

Посилення експресії генів *TIMP1* та *TIMP2* у клітинах крові за умов ожиріння, як і виразні зміни їх експресії за резистентності до інсуліну на фоні ожиріння, свідчать про їх важливий внесок у розвиток ожиріння та метаболічних ускладнень, що узгоджується з даними інших авторів про участь цих протеїнів позаклітинного матриксу у регуляції численних процесів у клітинах не лише в нормі, але й за різноманітних патологій [11,15]. Більше того, подібні зміни в експресії генів *TIMP1* та *TIMP2* були виявлені також у підшкірній жировій тканині чоловіків з ожирінням, але за умов резистентності до інсуліну спостерігається різке посилення експресії обох цих генів [13].

Таким чином, зміни в експресії генів *TIMP1* та *TIMP2* у підшкірній жировій тканині за умов ожиріння з нормаль-

ною чутливістю до інсуліну корелюють зі змінами експресії цього гена у клітинах крові, що узгоджується з даними Yamaoka et al. [2] про те, що профіль експресії генів у клітинах периферичної крові певною мірою віддзеркалює процеси проліферації в адипоцитах за умов ожиріння.

Виявлене нами зниження рівня експресії генів *THBS1* та *THBS2* у клітинах крові підлітків з ожирінням при нормальній чутливості до інсуліну і ще більше зниження за умов резистентності до інсуліну також узгоджується з функцією тромбоспондинів [5,14], зміна експресії яких може бути причетна до розвитку як ожиріння, так і резистентності до інсуліну, оскільки ці протеїни контролюють процеси ангіогенезу та проліферації, взаємодіючи з іншими регуляторними факторами, а також рецепторами.

Отже результати даної роботи вказують на те, що за умов ожиріння у клітинах крові дітей чоловічої статі змінюється рівень експресії групи генів (*TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1* та *THBS2*), які кодують протеїни позаклітинного матриксу і відіграють важливу роль у регуляції процесів проліферації і ангіогенезу. Більше того, з розвитком резистентності до інсуліну на тлі ожиріння корелюють зміни в експресії генів усіх досліджених генів, причому більшою мірою генів *TIMP1*, *TIMP2* та *THBS1*, хоча детальні молекулярні механізми розвитку ожиріння у підлітків і його метаболічних ускладнень, зокрема резистентності до інсуліну, заслуговують на подальше всебічне вивчення.

Висновки

1. Встановлено, що у клітинах крові підлітків за умов ожиріння і нормальної чутливості до інсуліну порівняно з контрольною групою дітей посилюється експресія генів *TIMP1* та *TIMP2*, а генів *THBS1* та *THBS2* — знижується, причому більш виразні зміни виявлені для гена *TIMP2*.

2. Розвиток резистентності до інсуліну за умов ожиріння призводить до подальшого підвищення рівня експресії гена *TIMP1* і до зниження експресії генів *TIMP2*, *THBS1* та *THBS2* у клітинах крові підлітків порівняно з групою дітей, що мали ожиріння і нормальну чутливість до інсуліну.

3. Отримані результати свідчать про те, що у клітинах крові за умов ожиріння порушується експресія групи генів, які кодують поліфункціональні протеїни позаклітинного матриксу і контролюють процеси ангіогенезу та проліферації, і що резистентність до інсуліну за умов ожиріння асоціюється зі змінами в рівні експресії усіх цих генів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Експресія генів *ALDOC*, *TIGAR*, *ENO1* та *ENO2* у крові дітей чоловічої статі з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну / Тяжка О. В., Мінченко Д. О., Молявко О. С. [та ін.] // Суч. педіатрія. — 2014. — № 6 (62). — С. 112—115.
2. A pilot investigation of visceral fat adiposity and gene expression profile in peripheral blood cells / Yamaoka M., Maeda N., Nakamura S. [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, № 10. — P. 47377.
3. Adipose hypothermia in obesity and its association with period homolog 1, insulin sensitivity, and inflammation in fat / Yamaoka M., Maeda N., Takayama Y. [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, № 11. — P. 112813.
4. Circadian rhythms, sleep, and metabolism / Huang W., Ramsey K. M., Marche V., Bass J // J. Clin. Invest. — 2011. — Vol. 121, № 6. — P. 2133—2141.
5. Complex brain malformations associated with chromosome 6q27 gain that includes *THBS2*, which encodes thrombospondin 2, an astrocyte-derived protein of the extracellular matrix / Burnside M. N., Pyatt R. E., Hughes A. [et al.] // Pediatr. Dev. Pathol. — 2015. — Vol. 18, № 1. — P. 59—65.
6. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes / Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E., Lee A. H. [et al.] // Science. — 2004. — Vol. 306, № 5695. — P. 457—461.
7. Impairment of peripheral circadian clocks precedes metabolic abnormalities in ob/ob mice / Ando H., Kumazaki M., Motosugi Y. [et al.] // Endocrinology. — 2011. — Vol. 152, № 4. — P. 1347—1354.
8. Kovac J. A time to fast, a time to feast: the crosstalk between metabolism and the circadian clock / J. Kovac, J. Husse, H. Oster // Mol. Cells. — 2009. — Vol. 282. — P. 75—80.
9. Lee J. Unfolded Protein Response Signaling and Metabolic Diseases / J. Lee, U. Ozcan // J. Biol. Chem. — 2014. — Vol. 289, № 3. — P. 1203—1211.
10. Manie S. N. Cellular mechanisms of endoplasmic reticulum stress signaling in health and disease. 3. Orchestrating the unfolded protein response in oncogenesis: an update / S. N. Manie, J. Lebeau, E. Chevet // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2014. — Vol. 307, № 10. — P. 901—907.
11. MicroRNA-106a targets *TIMP2* to regulate invasion and metastasis of gastric cancer / Zhu M., Zhang N.,

- He S. [et al.] // FEBS Lett. — 2014. — Vol. 588, № 4. — P. 600—607.
12. Oxidized phospholipids stimulate angiogenesis via induction of VEGF, IL-8, COX-2 and ADAMTS-1 metalloprotease, implicating a novel role for lipid oxidation in progression and destabilization of atherosclerotic lesions / Bochkov V. N., Philippova M., Oskolkova O. [et al.] // Circ. Res. — 2006. — Vol. 99, № 8. — P. 900—908.
13. The expression of TIMP1, TIMP2, VCAN, SPARC, CLEC3B and E2F1 in subcutaneous adipose tissue of obese males and glucose intolerant / Minchenko D., Ratushna O., Bashta Y. [et al.] // CellBio. — 2013. — Vol. 2, № 2. — P. 25—33.
14. Thrombospondin-1-induced vascular smooth muscle cell migration and proliferation are functionally dependent on microRNA-21 / Stein J. J., Iwuchukwu C., Maier K. G., Gahtan V. // Surgery. — 2014. — Vol. 155, № 2. — P. 228—233.
15. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 (TIMP1) controls adipogenesis in obesity in mice and in humans / Meissburger B., Stachorski L., Roder E. [et al.] // Diabetologia. — 2011. — Vol. 54, № 6. — P. 1468—1479.

Экспрессия генов *TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1* и *THBS2* в клетках крови подростков с ожирением и нормальной или нарушенной чувствительностью к инсулину

Д.А. Минченко^{1,2}

¹Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, Киев

Цель: изучить уровень экспрессии генов, кодирующих протеины внеклеточного матрикса (тканевых ингибиторов металлопептидаз *TIMP1* и *TIMP2*, а также тромбоспондинов *THBS1* и *THBS2*), в крови подростков при ожирении с нормальной и нарушенной чувствительностью к инсулину.

Пациенты и методы. Исследования проведены на трех группах подростков мужского пола в возрасте около 14 лет: без признаков ожирения (контроль) и с ожирением, которые имели как нормальную, так и нарушенную чувствительность к инсулину. РНК выделяли из клеток крови, и уровень экспрессии генов определяли методом количественной полимеразной цепной реакции.

Результаты. Установлено, что в клетках крови подростков при ожирении и нормальной чувствительности к инсулину по сравнению с контрольной группой уровень экспрессии генов *TIMP1* и *TIMP2* увеличивается в два и четыре раза, соответственно, а генов *THBS1* и *THBS2*, наоборот, снижается. Развитие резистентности к инсулину на фоне ожирения приводит к дополнительному усилению экспрессии гена *TIMP1* и снижению экспрессии генов *TIMP2*, *THBS1* и *THBS2* в клетках крови при сравнении с группой детей с ожирением и нормальной чувствительностью к инсулину. Более того, изменения в экспрессии генов *TIMP2* и *THBS1* были более выраженными по сравнению с двумя другими генами.

Выводы. Уровень экспрессии группы генов полифункциональных протеинов внеклеточного матрикса, которые задействованы в регуляции процессов пролиферации, существенно нарушается в клетках крови подростков с ожирением и нормальной, а также угнетенной чувствительностью к инсулину. С развитием резистентности к инсулину при ожирении ассоциируются изменения в экспрессии всех изученных генов, что свидетельствует об их причастности к развитию резистентности к инсулину и интолерантности к глюкозе.

Ключевые слова: ожирение, подростки, резистентность к инсулину, экспрессия генов, *TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1*, *THBS2*, клетки крови.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):119-122; doi10.15574/SP.2015.68.119

Expression of *TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1* and *THBS2* genes in blood cells of the obese adolescents with normal and impaired insulin sensitivity

D.O. Minchenko^{1,2}

¹National O.O. Bohomolets Medical University, Kyiv, Ukraine

²Palladin Institute of Biochemistry National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

Objective: To study the expression of genes encoded proteins of extracellular matrix (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases *TIMP1* and *TIMP2* as well as thrombospondins *THBS1* and *THBS2*) in blood cells of obese adolescents with normal and impaired insulin sensitivity.

Materials and Methods: For this study were used three groups of adolescent boys with mean age 14 years: normal (control) and obese individuals with normal and impaired insulin sensitivity. RNA was extracted from blood cells and the levels of gene expressions were studied using quantitative real-time polymerase chain reaction.

Results: It was shown that the expression level of *TIMP1* and *TIMP2* genes is increased in two and four fold correspondingly, but *THBS1* and *THBS2* genes — decreased in the blood cells of obese adolescent boys with normal insulin sensitivity as compared to control group. Insulin resistance in obese boys leads to additional up-regulation of *THBS1* and down-regulation of *TIMP2*, *THBS1* and *THBS2* genes in the blood cells as compared to obese patients with normal insulin sensitivity. Moreover, the changes in *TIMP2* and *THBS1* were more robust as compared to two other gene expressions.

Conclusions: It was shown the expression levels of the group of polyfunctional proteins of extracellular matrix, which control cell proliferation, are significantly deregulated in blood cells in obese adolescents with normal and suppressed insulin sensitivity and that insulin resistance in obesity is associated with changes in the expression level of all studied genes, which can contribute to the development of insulin resistance as well as glucose intolerance.

Key words: obesity, adolescents, insulin resistance, gene expressions, *TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1*, *THBS2*, blood cells.

Сведения об авторах:

Минченко Дмитрий Александрович — к.мед.н., доц. каф. педиатрии № 1

Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Михаила Коцюбинского, 8-а; тел. (044) 465-17-89.

Статья поступила в редакцию 14.04.2015 г.

УДК 616.45-053.2-07-08

Н.Б. Зелінська¹, Н.Л. Погадаєва², Е.В. Глоба¹, І.Ю. Шевченко¹

Вроджена дисфункція кори надниркових залоз у дітей внаслідок дефіциту ферменту 21-гідроксилази: клінічні прояви, ускладнення і підходи до їх корекції

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):123-127; doi10.15574/SP.2015.68.123

При хронічній гормональній декомпенсації пацієнтів з вродженою дисфункцією кори надниркових залоз (ВДКНЗ) можливий розвиток ускладнень у вигляді прогресування вірилізації з раннім закриттям зон росту, розвитком непліддя у пацієнтів обох статей, появою пухлин яєчок у хлопчиків, що мають зворотний характер за нормалізації гормонального статусу. Серед дівчат більшість (35%) мають III ступінь вірилізації за Прадером. Коригувальна кліторопластика в Україні проведена лише 43% дівчаткам з ВДКНЗ. Підхід до патогенетичного лікування пацієнтів з ВДКНЗ з каріотипом 46XX, які з різних причин виховуються у чоловічій громадянській статі, повинен бути персоналізованим.

Ключові слова: вроджена дисфункція кори надниркових залоз, діти, гормональна компенсація, вірилізація, пухлини яєчок.

Вступ

Вроджена дисфункція кори надниркових залоз (ВДКНЗ), що обумовлена дефектом гена CYP21, супроводжується зниженням продукції кортизолу, збільшенням рівня адренокортикотропного гормону (АКТГ) і, як наслідок, гіперстимуляцією сітчастої зони надниркових залоз (НЗ), синтезом підвищеної кількості надниркових андрогенів, з вірилізацією зовнішніх статевих органів (ЗСО) новонароджених.

Внутрішньоутробна гіперандрогенія у плодів з каріотипом 46ХУ може призводити до макрогонітосомії — збільшення в розмірах статевого члена за нормальних розмірів яєчок. Ступінь вірилізації ЗСО у плодів з генотипом 46ХХ залежить від терміну гестації, в якому проявляються ферментні порушення стероїдогенезу і починається синтез великої кількості андрогенів [16]. Так, у разі ферментних порушень, які виникли до 8–12 тижня внутрішньоутробного розвитку, ЗСО формуються за чоловічим типом з повною інверсією статі, протягом 12–20 тижнів формується уrogenітальний синус і клітеромегалія, після 20–24 тижня — лише гіпертрофія клітора [3]. Надалі, за поганої гормональної компенсації, пацієнти обох статей з ВДКНЗ мають прояви гіперандрогенії, яка призводить спочатку до прискорення фізичного і статевого розвитку дітей, а надалі — до передчасного закриття зон росту та зменшення очікуваного кінцевого зросту дітей, порушення статевого розвитку та безпліддя [9,22,28]. У хлопчиків з ВДКНЗ з несвоєчасно встановленим діагнозом або неадекватною гормональною компенсацією є ризик розвитку одно- чи двобічних доброякісних пухлин яєчок (Testicular Adrenal Rest Tumor (TART)) та/або кальцифікатів у них. Виникнення TART обумовлено тим, що в ранньому ембріональному періоді розвиток НЗ і яєчок відбувається одночасно, і частина тканини НЗ може залишитися в яєчках [10]. Val та співавт. [27] знайшли в ембріональних і зрілих тканинах яєчок мишей нові клітини, які мають властивості і клітин Лейдига, і адреналової тканини та відповідають на стимуляцію АКТГ і хоріонічного гонадотропіну. Під час декомпенсації ВДКНЗ рівень АКТГ зростає, що може призводити до

розвитку TART у хлопчиків. Найчастіше TART формуються в яєчках, однак описані рідкісні випадки знаходження TART у печінці, сім'яному канатику, спинномозковому каналі, тканинах промежини [10]. За літературними даними, частота TART коливається від 0 до 95%, залежно від якості їх діагностики у хлопчиків з ВДКНЗ [4,6,11,14,17,21,23,27]. Вищевказані пухлини у хлопчиків з класичною формою ВДКНЗ можуть виявляти у віці від 2 до 18 років. Як правило, вони доброякісні, проте у разі прогресивного збільшення розмірів можуть призвести до обструкції сім'явивідних протоків, тотального фіброзу сперматогенного епітелію і розвитку безпліддя [4,6,10]. Патогенез TART остаточно не з'ясований. У тканинах пухлин було виявлено рецептори до АКТГ і ангіотензину II [12,24,25], тому зростанню і розвитку пухлин яєчок може сприяти не тільки підвищення рівня АКТГ, але й рівня ангіотензину II, що спостерігається у пацієнтів з ВДКНЗ і некомпенсованим дефіцитом альдостерону [26]. У 28–35% пацієнтів з ВДКНЗ за даними УЗД виявляють кальцифікати в тестикулярній тканині, сонографічними ознаками яких є гіперехогенні вклучення від 1 до 3 мм, які у разі значного поширення можуть зменшувати обсяг сперматогенного епітелію [7,10]. Деколи можливе поєднання TART і кальцифікатів у одного і того самого пацієнта.

Завдяки започаткованому в 2012 році в Україні неонатальному скринінгу (НС) на ВДКНЗ [2], нами було створено базу даних пацієнтів з ВДКНЗ, обумовленою дефіцитом 21-гідроксилази, віком від 0 до 18 років. Аналіз даних дозволив оцінити фізичний, статевий розвиток дітей, виявити у них ускладнення хвороби.

Матеріал і методи дослідження

База даних хворих з ВДКНЗ, обумовленою дефіцитом 21-гідроксилази, створена з використанням даних звітів обласних дитячих ендокринологів, даних генетичних центрів України та аналізу історій хвороби пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділеннях Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «ОХМАТДИТ» за період 2009–2014 років.

Таблиця 1

Розподіл дітей за статтю з різними формами ВДКНЗ, обумовленої дефіцитом 21-гідроксилази

| ВФ | | СФ | | НКФ | |
|------------|------------|-------------|------------|--------|---------|
| хлопці | дівчата | хлопці | дівчата | хлопці | дівчата |
| 56 (16,9%) | 74 (22,3%) | 105 (31,6%) | 87 (26,2%) | - | 10 (3%) |

Для оцінки кісткового віку проводилася рентгенографія кистей рук і променезап'ясткових суглобів, отримані рентгенограми оцінювалися за атласом Greulich and Pyle [13]. Фізичний розвиток дітей оцінювався відповідно до протоколу [1], в основу якого покладено нормативи ВООЗ (2007), стадію статевого розвитку оцінювали за Танером [1], ступінь вірилізації ЗСО дівчаток — за Прадером [19]. Ультразвукове дослідження яєчок хлопцям і органів малого тазу дівчатам проводилось відповідно для оцінки стадії статевого розвитку. Визначення рівня 17-гідроксіпрогестерону (17-ОНП) та активності реніну плазми (АРП) проводилось методом ІФА.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою стандартних методів статистичного аналізу з використанням програмного забезпечення для персонального комп'ютера: Microsoft Excel і Statistica 6.0. Для представлення отриманих даних використовувалися методи описової статистики. Виконана перевірка відповідності розглянутих змінних нормальному розподілу за критерієм Колмогорова—Смірнова. Розподіл досліджуваної ознаки вважали нормальним за умови $p > 0,05$. Дані аналізувалися за допомогою параметричних і непараметричних методів статистики. Оцінювалась частота наявності випадків у відсотках, результати представлені як середнє значення (М) ± стандартне відхилення (SD). Для порівняння двох вибірок застосували t-критерій Стьюдента (параметричний метод) і критерій Манна—Уїтні (непараметричний метод), різницю вважали вірогідною за умови $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

До бази даних пацієнтів з ВДКНЗ, обумовленою дефіцитом 21-гідроксилази, увійшло 332 дітей — 161 хлопчик і 171 дівчинка (табл. 1). У 5 (1,5%) дівчат з високим ступенем вірилізації ЗСО за Прадером [19] при народженні захворювання не було діагностовано, вони були зареєстровані в чоловічій статі, і їхні батьки відмовилися від зміни громадянської статі на жіночу через можливість соціальних проблем.

Із 332 дітей з ВДКНЗ вірильну форму (ВФ) діагностовано у 130 (39,2%) дітей, сільтратну форму (СФ) — у 192 (57,8%) дитини і некласичну форму (НКФ) — у 10 дівчат (3%) (табл. 1).

Найбільша кількість дівчат з ВДКНЗ мають III ступінь вірилізації (рис.).

У дівчат з III–V ступенем вірилізації за Прадером у стані тривалої гормональної компенсації проводять хірургічну корекцію аномально сформованих ЗСО. Традиційно корекція була двоетапною: I етап — кліторопластика у віці до 3–5 років, II етап — інтройопластика (формування входу в піхву) у пубертатному періоді або перед початком статевого життя. Сьогодні в світі відсутня єдина думка щодо оптимального терміну етапів оперативного лікування [1,9], немає чіткої вказівки про термін проведення оперативного лікування. Більшість авторів [1,9] рекомендують ранню кліторопластику у віці до трьох років, коли у дівчинки починає формуватися психологічне усвідомлення себе в жіночій статі. За остан-

німи даними [18], у разі високого ступеня вірилізації розглядаються переваги ранньої повної реконструкції ЗСО, оскільки шкіра клітора може бути використана для реконструкції піхви і формування малих статевих губ. Крім того, під час неонатального періоду вплив материнських естрогенів робить більш пружною тканину піхви і полегшує вагінальну реконструкцію [18]. У нашій базі даних 52 з 121 дівчини з III–V ступенем вірилізації була проведена кліторопластика. Середній вік дівчаток, у якому проведено зазначене оперативне лікування, склав $3,6 \pm 2,64$ року [1,12].

Усі пацієнти з ВДКНЗ і каріотипом 46XX при народженні мають ознаки вірилізації ЗСО різного ступеня. Загальноприйнятою є думка, що усі діти з ВДКНЗ і каріотипом 46XX повинні бути зареєстровані у жіночій статі, оскільки завдяки призначенню патогенетичного лікування та проведенню коригувальних пластичних операцій пацієнти можуть бути адаптовані у природній генетичній статі: мати фемінний вигляд, нормальну сексуальну орієнтацію та бути фертильними. Проте велике значення мають початок впливу внутрішньоутробної гіперандрогенії та рівень андрогенів, що прямо корелює зі ступенем вірилізації при народженні [9,16,22,28]. На жаль, непоодинокими є випадки, коли дівчатка з ВДКНЗ з високим ступенем вірилізації (IV–V ступенем) помилково реєструються як хлопчики. У сучасній літературі міститься обмежена інформація щодо особливостей адаптації у підлітковому та дорослому віці хворих з ВДКНЗ і каріотипом 46XX, які залишилися зареєстрованими у чоловічій громадянській статі [5,15,20]. Деякі дослідники вважають, що та стать, яку було встановлено при народженні у дитини з ВДКНЗ з аномальною будовою ЗСО, повинна бути визначальною під час подальшого статевого розвитку та сексуальної орієнтації [8].

У відділенні ендокринології НДСЛ «ОХМАТДИТ» було обстежено чотири пацієнти з ВДКНЗ з каріотипом 46XX, яких при народженні було зареєстровано у чоло-

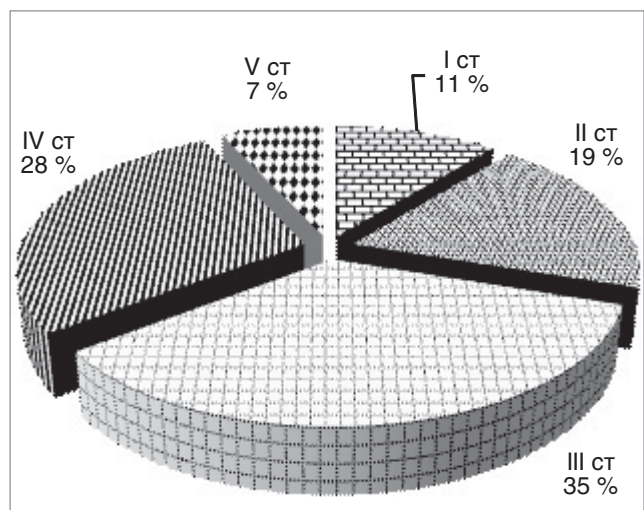


Рис. Розподіл дівчат з ВДКНЗ з різним ступенем вірилізації

Таблиця 2

Характеристика дівчат з ВДКНЗ, яких при народженні було зареєстровано у чоловічій статі

| Хворі | Вік (роки, місяці) | Вік встановлення діагнозу | Форма ВДКНЗ | Кістковий вік (роки) | Зріст (SD) | Ступінь вірилізації | 17-ОНР (нг/мл ¹) | Лікування | |
|-------|--------------------|---------------------------|-------------|----------------------|------------|---------------------|------------------------------|-----------|----|
| | | | | | | | | ГК | МК |
| 1 | 13,1 | 1 міс. | СФ | 18 | -1,5 | V | 55,6 | + | + |
| 2 | 8,10 | 3 роки | ВФ | 12 | +2,2 | V | 37,2 | + | - |
| 3 | 11,3 | 11 років | ВФ | 18 | +1 | III | 78,3 | - | - |
| 4 | 14 | 14 років | ВФ | 18 | -2,1 | III | 138,1 | - | - |

Примітки: ¹-норма рівня 17-ОНР: 0,07–1,7 нг/мл; ГК – глюкокортикоїди, МК – мінералокортикоїди.

Таблиця 3

Клініко-гормональні характеристики чотирьох хлопців з ВДКНЗ, у яких виявлено TART

| Характеристика хворих | | №1 | №2 | №3 | №4 |
|--|----------------------------|-------|-------|------|-------|
| Вік (роки, місяці) | | 3,5 | 11,6 | 14,5 | 12,6 |
| Зріст (SDS) | | +3,8 | +1,1 | -2,1 | +1,6 |
| Кістковий вік, роки | | 11 | 18 | 18 | 13,5 |
| Стадія пубертату | | II | III | IV | III |
| Форма ВДКНЗ | | СФ | ВФ | ВФ | СФ |
| 17-ОНР ¹ , нг/мл | | 88,4 | 153,5 | 236 | 36,5 |
| АРП ² , нг/л | | 100,9 | 8,1 | 13,9 | 70,8 |
| Стадія TART (за УЗД яєчок) | | 1 | 1 | 1 | 2 |
| Лікування | глюкокортикоїди | + | + | + | + |
| | мінералокортикоїди | + | - | - | + |
| Обстеження через 4 міс. після корекції лікування | 17-ОНР, нг/мл | 0,48 | - | - | 1,6 |
| | АРП, нг/л | 15,2 | - | - | 34,4 |
| | Стадія TART (за УЗД яєчок) | норма | - | - | норма |

Примітки: ¹ – норма рівня 17-ОНР: 0,07–1,7 нг/мл; ² – норма рівня АРП, зібраного у вертикальному положенні тіла: 7,54–42,3 нг/л.

вічій статі (табл. 2). Батьки пацієнта №1 відмовились від реєстрації дитини у жіночій статі, хоча діагноз дитині було встановлено у віці одного місяця. Пацієнту №2 діагноз встановлено у віці трьох років, і батьки відмовилися від зміни статі на жіночу у зв'язку з пізньою діагностикою, високим ступенем вірилізації та соціальними проблемами, пов'язаними зі зміною статі. Пацієнти №3 і №4 – рідні сестри, яким діагноз ВДКНЗ встановлено лише у віці 11,3 року і 14 років відповідно, і, хоча будова ЗСО цих дітей відповідала лише III ступеню вірилізації, вони зростали і виховувались як хлопчики за рішенням батьків, а надалі самі пацієнти прийняли рішення залишитися у чоловічій статі.

Під час проведення УЗД ОМТ у пацієнтів №2, №3 і №4 виявлено матку та яєчники, які були гіпоплазовані на тлі хронічної гіперандрогенії, але був наявним ендометрій до 2 мм. Пацієнти №1 і №2, які отримували замісну гормональну терапію, мали збільшення молочних залоз з 8 років. Пацієнта №1 з СФ ВДКНЗ було прооперовано у віці 10 років (екстирпація матки, яєчників, видалення залозистої тканини молочних залоз). Трьом іншим пацієнтам заплановане проведення аналогічного оперативного втручання в НДСЛ «ОХМАТДИТ». Внаслідок того, що діти не отримували адекватної замісної терапії, у них виникли клінічні ознаки несправжнього передчасного статевого розвитку (ПСР) з раннім закриттям зон росту та низьким прогнозом очікуваного кінцевого росту.

Дискусійним сьогодні залишається питання доцільності призначення патогенетичного гормонального лікування до проведення коригувальних хірургічних втручань дівчатам з ВФ ВДКНЗ, яких вирішено виховувати у чоловічій статі. З одного боку, за відсутності лікування таких хворих надниркові андрогени залишаються єдиним джерелом чоловічих гормонів і дають можливість статевого розвитку за обраною статтю, хоча за цих умов існує ризик формування аденоми гіпофіза на тлі постій-

ної гіперпродукції АКТГ внаслідок хронічної декомпенсації хвороби, небезпека розвитку гострої недостатності НЗ під час тяжких стресових ситуацій, а також зменшення кінцевого росту за рахунок передчасного закриття зон росту. З іншого боку, у разі досягнення гормональної компенсації до проведення дефемінізуючого хірургічного лікування (видалення яєчників та матки), у цих пацієнтів відбувається зменшення рівня надниркових андрогенів, що призводить до появи ознак фемінізації та може викликати психологічні проблеми у дитини, що виховується у чоловічій статі. Тому ми вважаємо, що підхід до лікування кожної дитини з ВДКНЗ повинен бути персоналізованим. Проте дитина з ВФ ВДКНЗ зі значним збільшенням рівня АКТГ, ознаками навіть помірної недостатності НЗ (артеріальна гіпотонія, ацетонурія під час інфекційних захворювань) повинна отримувати ГК у мінімальної дозі у постійному режимі або тільки під час приєднання гострих супутніх захворювань. Таким чином, хворим з ВДКНЗ і каріотипом 46XX, яких за різних причин було вирішено виховувати у чоловічій статі, для запобігання розвитку гострої недостатності НЗ, передчасного закриття зон росту та появи вторинних статевих ознак за жіночим типом, пропонується проводити видалення матки та яєчників у віці 8–9 років з кістковим віком не менше 11–12 років.

З метою виявлення ускладнень ВДКНЗ у хлопців у відділенні ендокринології НДСЛ «ОХМАТДИТ» нами було обстежено 26 хворих у середньому віці 8,4 року, 14 з них мали СФ, 12 – ВФ [2,6,21,24]. У 4 (15,4%) дітей – двох пацієнтів з ВФ і двох з СФ (табл. 3) – за допомогою УЗД було виявлено TART I–II ступеня (за класифікацією Claahsen-van der Grinten) [7].

Високі показники рівня 17-ОНР, АРП, прискорення пубертату та випередження кісткового віку свідчили про відсутність компенсації у цих хворих внаслідок неадекватної замісної гормональної терапії. Після обстеження

дітям було проведено корекцію терапії препаратами глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів. Повторне обстеження, яке було проведено через чотири місяці пацієнтам №1 і №3, визначило нормалізацію рівня 17-ОНР, а УЗД яєчок не виявило у них патологічних змін. Отримані дані підтверджують зворотність TART у хлопців з ВДКНЗ на тлі сталої гормональної компенсації.

Висновки

1. Найбільша кількість дівчат з ВДКНЗ в Україні (35%) мають ознаки вірилізації III ступеня за Прадером.
2. Всього у 43% випадках дівчатам з ВДКНЗ в Україні було проведено кліторопластику в середньому віці $3,6 \pm 2,64$ року.
3. Підходи до гормонального лікування дітей з ВДКНЗ з каріотипом 46XX, яких за різних причин

залишили виховуватись у чоловічій громадянській статі, повинні бути персоналізованими і залежать від проявів у них недостатності НЗ.

4. Оптимальним терміном проведення дефемінізуючого хірургічного лікування хворим з ВДКНЗ і каріотипом 46, XX, які залишаються зареєстрованими у громадянській чоловічій статі, пропонується вважати вік 8–9 років і кістковий вік не менш 10–12 років.
5. Для діагностики TART у хлопців обов'язковим є проведення УЗД яєчок один раз на рік.
6. TART у хлопців мають обернений характер за умови тривалої адекватної замісної терапії гормонами НЗ.
7. З метою визначення адекватної замісної терапії глюкокортикоїдами і мінералокортикоїдами та профілактики ускладнень хвороби, доцільним є дослідження рівня 17-ОНР та АРП усім пацієнтам з ВДКНЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060427_254.html. — Назва з екрану.
2. Про затвердження Тимчасового порядку проведення скринінгу новонароджених на адреногенітальний синдром та муковісцидоз і оцінки його результатів: наказ МОЗ України від 29.03.2012 № 221 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0604-12>. — Назва з екрану.
3. Уроджена дисфункція кори надниркових залоз: метод. реком. / НДІ ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренко АМН України. — К., 2010. — 31 с.
4. Avila N. A. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: comparison of MR imaging and sonographic findings / N. A. Avila, A. Premkumar, D. P. Merke // *American Journal of Roentgenology*. — 1999. — Vol. 172 (4). — P. 1003–1006.
5. Berenbaum S. A. Effect on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia / S. A. Berenbaum, J. M. Bailey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 1102–1106.
6. Cabrera M. S. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia / M. S. Cabrera, M. G. Vogiatzi // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 3070–3078.
7. Claahsen-van der Grinten H. L. Testicular Adrenal Rest Tumours in Congenital Adrenal Hyperplasia / H. L. Claahsen-van der Grinten, A. R. M. M. Hermus, B. J. Otten // *International Journal of Pediatric Endocrinology*. — Published online Feb 26, 2009. doi: 10.1155/2009/624823. <http://www.ijpeonline.com/content/2009/1/624823>
8. Cohen-Kettenis P. Psychological long-term outcome in intersex conditions / P. Cohen-Kettenis // *Horm Res.* — 2005. — Vol. 64 (Suppl. 2). — P. 27–30.
9. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95, Suppl. 9. — P. 4133–4160.
10. Falhammar Henrik Sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia / Henrik Falhammar, Nystrom Filipsson, Helena Fertility // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 166. — P. 441–44.
11. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia / Claahsen-van der Grinten H. L., Stikkelbroeck N. M., Sweep C. G. [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 19. — P. 677–685.
12. Gonadal and adrenal catheterization during adrenal suppression and gonadal stimulation in a patient with bilateral testicular tumors and congenital adrenal hyperplasia / Combes-Moukhovsky M. E., Kottler M. L., Valensi P. [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 1994. — Vol. 79 (5). — P. 1390–1394.
13. Greulich W. W., Pyle S. I. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist* / W. W. Greulich, S. I. Pyle. — 2nd ed. — Stanford: Stanford University Press, 1959.
14. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia / Stikkelbroeck N. M. M. L., Otten B. J., Pasic A. [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2001. — Vol. 86 (12). — P. 5721–5728.
15. Hines M. Androgen and psychosexual development: core gender identity, sexual orientation, and recalled childhood gender behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH) / M. Hines, C. Brook, G. S. Conway // *J. Sex. Res.* — 2004. — Vol. 41. — P. 75–81.
16. Miller L. Walter *The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders* / Miller L. Walter, Auchus J. Richard // *Endocr. Rev.* — 2011. — Vol. 32. — P. 81–151.
17. Otten B. J. Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia / B. J. Otten, M. M. L. Stikkelbroeck, H. L. Claahsen-van der Grinten // *Endocrine Developmen.* — 2005. — Vol. 8. — P. 54–66.
18. Pilot studies of estrogen-related physical findings in infants / Bernbaum J. C., Umbach D. M., Ragan N. B. [et al.] // *Environ Health Perspect.* — 2008. — Vol. 116. — P. 416–420.
19. Prader A. Nebenniereninsuffizienz bei kongenitaler Lipoidhyperplasie der Nebennieren / A. Prader, R. E. Siebenmann // *Helv. Paediat. Acta.* — 1957. — Vol. 12, № 6. — P. 569–595.
20. Prenatal androgenization affects gender-related behavior but not gender identity in 5–12-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia / Meyer-Bahlburg H. F., Dolezal C., Baker S. W. [et al.] // *Arch Sex Behav.* — 2004. — Vol. 33. — P. 97–104.
21. Prevalence of testicular adrenal rest tumours in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency / Claahsen-van der Grinten H. L., Sweep F. C., Blickman J. G. [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 157. — P. 339–344.
22. Sperling M. *Pediatric Endocrinology* / M. Sperling. — Third edition. — Saunders E. I. Sevier, 2008. — 889 p.
23. Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia / Martinez-Aguayo A., Rocha A., Rojas N., Garcia C. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 4583–4589.
24. Testicular adrenal rest tumours in salt wasting congenital adrenal hyperplasia (in vivo and in vitro studies) / Bercovici J. P., Fiet J., Gibault L. [et al.] // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. — 2005. — Vol. 93 (1). — P. 67–72.
25. Testicular tumors in congenital adrenal hyperplasia: steroid measurements from adrenal and spermatic veins / Blumberg-Tick J., Boudou P., Nahoul K., Schaison G. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 1991. — Vol. 73 (5). — P. 1129–1133.

26. Testicular tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency show functional features of adrenocortical tissue / Claahsen-van der Grinten H. L., Otten B.J., Sweep F.C.G.J., [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2007. — Vol. 92 (9). — P. 3674–3680.
27. Val P. Identification of a novel population of adrenal-like cells in the mammalian testis / P. Val, K. Jeays-Ward, A. Swain // Developmental Biology. — 2006. — Vol. 299 (1). — P. 250–256.
28. Witchel S. F., Azziz R. Congenital adrenal hyperplasia / S. FWitchel, R. Azziz // J. Pediatr Adolesc Gynecol. — 2011. — Vol. 24 (3). — P. 116–126.

Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей вследствие дефицита фермента 21-гидроксилазы: клинические проявления, осложнения и подходы к их коррекции

¹Н.Б. Зелинская, ²Н.Л. Погадаева, ¹Е.В. Глоба, ¹И.Ю. Шевченко

¹ Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

² Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев

При хронической гормональной декомпенсации пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН) возможно развитие осложнений в виде прогрессирования вирилизации с ранним закрытием зон роста, развитием бесплодия у пациентов обоих полов, появлением опухолей яичек у мальчиков, которые имеют обратимый характер при нормализации гормонального статуса. Среди девочек большинство (35%) имеют III степень вирилизации по Прадеру. Корректирующая клиторопластика в Украине проведена лишь 43% девочек с ВДКН. Подход к патогенетическому лечению пациентов с ВДКН с кариотипом 46XX, которые по разным причинам воспитываются в мужском гражданском поле, должен быть персонифицированным.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, дети, вирилизация, опухоли яичек.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):123-127; doi10.15574/SP.2015.68.123

Congenital adrenal hyperplasia in children due to 21-hydroxylase deficiency: clinical features, complications and approaches to their correction

¹N. Zelinska, ²N. Pogadaeva, ¹E. Globa, ¹I. Shevchenko

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of endocrine organs and tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kiev

² Natsion Children's Specialized Hospital «Okhmatdet», Kiev

In patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH) with chronic hormonal decompensation may develop such complications as progression of virilization with an early closure of growth zones, infertility, the appearance of testicular adrenal rest tumors in boys, which can be cured with the normalization of hormonal status. The majority of girls (63%) have the III and IV stage of virilization of Prader scale. Corrective clitoroplasty was held in Ukraine only in 43% of girls with CAH. The approach to the pathogenetic treatment of patients with CAH with karyotype 46, XX, who are chosen to be brought up as a male must be individualized.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, children, hormone compensation, virilization, testicular adrenal rest testicular tumors.

Сведения об авторах:

Зелинская Наталья Борисовна — д.мед.н., ст.н.сотр., зав. отделом детской и подростковой эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины.

Адрес: г. Киев, Кловский спуск, 13а; тел. (044) 254-54-62.

Погадаева Наталья Леонидовна — зав. отделением эндокринологи НДСБ «Охматдет».

Адрес: г. Киев, ул. В. Чорновола, 28/1; тел. (044) 221-54-80; e-mail: pogadayeva@gmail.com.

Глоба Евгения Викторовна — к.мед.н., ст.н.сотр. отдела детской и подростковой эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины.

Адрес: г. Киев, Кловский спуск, 13а; тел. (044) 254-54-62.

Шевченко Ирина Юрьевна — научный сотрудник отдела детской и подростковой эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины.

Адрес: г. Киев, Кловский спуск, 13а; тел. (044) 254-54-62.

Статья поступила в редакцию 03.04.2015 г.

УДК 616.31-08-039.71:089.23

О.В. Деньга¹, Б.Н. Мирчук², И.В. Ходорчук³

Применение препарата «Кальциум-Д» при профилактике осложнений в процессе ортодонтического лечения детей

¹ ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины»,

² Одесский национальный медицинский университет, Украина

³ Городская детская больница им. Б.Я. Резника, г. Одесса

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):128-130

Цель: повышение эффективности профилактики и лечения кариеса зубов у детей в процессе ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий.

Пациенты и методы. В исследовании принимали участие 45 детей 12–14 лет. Дети основной группы дополнительно получали на разных этапах ортодонтического лечения адаптогенные, антиоксидантные и реминерализующие препараты («Кальциум-Д»). Дети группы сравнения кроме ортодонтического лечения получали только базовую терапию (санация полости рта и профессиональная гигиена).

Результаты. На фоне применения препарата «Кальциум-Д» существенно повысились содержание кальция и фосфора в ротовой жидкости, ферментативная активность каталазы и лизоцима, снизилась активность уреазы и содержание малонового диальдегида. За два года наблюдений кариеспрофилактическая эффективность комплекса с включением «Кальциум-Д» составила 56,7%.

Выводы. Включение в комплекс ортодонтического лечения препарата «Кальциум-Д» позволяет нормализовать фосфорно-кальциевый обмен в твердых тканях зубов и реминерализующую способность ротовой жидкости.

Ключевые слова: профилактический комплекс, Кальциум-Д, ортодонтическое лечение.

Введение

Резистентность зубов к кариесу во многом определяется такими регулируемыми факторами, как препараты, содержащие кальций, фториды, различные макро- и микроэлементы, гигиена полости рта, коррекция микробиоценоза и состава ротовой жидкости, ее функциональной активности. Ротовая жидкость должна обладать перенасыщенностью компонентами гидроксиапатита (соли кальция, фосфаты), высокими защитными свойствами, отсутствием значительных колебаний pH, и при этом должны быть достаточными ее объем и скорость саливации [4,7]. Дополнительным фактором риска возникновения кариеса зубов является длительное использование несъемных ортодонтических аппаратов при лечении зубочелюстных аномалий (ЗЧА) у детей [3].

В витальных зубах происходят динамические изменения, опосредованные как через ротовую жидкость, так и пульпу зуба [5,6]. Влияние макро- и микроэлементов на организм ребенка остается значительным во все возрастные периоды. Особое значение в процессах минерализации и реминерализации в твердых тканях зубов играют препараты кальция [2,6].

Целью настоящей работы было повышение эффективности профилактики и лечения кариеса зубов у детей в процессе ортодонтического лечения ЗЧА за счет включения в профилактический комплекс препаратов кальция и витамина ДЗ («Кальциум-Д»), препаратов, регулирую-

щих микробиоценоз полости рта и состояние неспецифической резистентности.

Материал и методы исследования

В клинических исследованиях принимали участие 45 детей 12–14 лет со сниженным уровнем функциональных реакций в полости рта (23 — основная группа, 22 — группа сравнения), направленные на ортодонтическое лечение. Дети основной группы дополнительно получали на разных этапах ортодонтического лечения адаптогенные, антиоксидантные и реминерализующие препараты. В качестве реминерализующих препаратов применялся «Кальциум-Д». Препарат «Кальциум-Д» в виде суспензии назначался через месяц после фиксации брекетов в течение четырех недель по 15 мл в сутки и повторно через полгода в той же дозировке. Препарат «Кальциум-Д», как источник кальция и витамина Д, обладает реминерализующим действием, оптимизирует остеогенез, регулирует обмен кальция и фосфора в организме, что необходимо для нормального созревания костной ткани, ее метаболизма, физиологической функции и минерализации твердых тканей зубов. Дети группы сравнения кроме ортодонтического лечения получали только базовую терапию (санация полости рта и профессиональная гигиена).

При этом у детей определялись в исходном состоянии, а также через 6, 12, 24 месяца интенсивность поражения кариесом зубов (индекс КПУ), прирост кариеса, изменения через 3 и 6 месяцев содержание в ротовой жидкости

Таблица 1

Показатели интенсивности поражения кариесом зубов (КПУ) в динамике наблюдения, M±m

| Срок / Группа | Исходное состояние | Через 6 месяцев после фиксации брекетов | Через год после фиксации брекетов | Через два года после фиксации брекетов | Прирост кариеса за два года |
|------------------|--------------------|---|-----------------------------------|--|-----------------------------|
| Основная (n=23) | 1,14±0,10 | 1,18±0,10 | 1,20±0,10 | 1,40±0,10 | 0,26±0,14 p<0,01 |
| Сравнения (n=22) | 1,0±0,10 | 1,20±0,10 | 1,40±0,10 | 1,60±0,11 | 0,6±0,14 |

Примечание: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения.

Таблица 2

Содержание кальция и фосфора в ротовой жидкости детей в процессе ортодонтического лечения, М±m

| Срок | Содержание кальция, ммоль/л | | Содержание фосфора, ммоль/л | |
|---|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------|
| | Группа сравнения (n=22) | Основная группа (n=23) | Группа сравнения (n=22) | Основная группа (n=23) |
| Исходное состояние | 0,35±0,02 | 0,40±0,03 p>0,05 | 3,51±0,12 | 3,44±0,08 p>0,05 |
| Через 3 месяца после фиксации брекетов | 0,41±0,02 | 0,54±0,03 p<0,05 | 3,97±0,12 | 4,53±0,15 p<0,05 |
| Через 6 месяцев после фиксации брекетов | 0,38±0,02 | 0,57±0,04 p<0,001 | 4,10±0,10 | 4,83±0,15 p<0,01 |

Примечание: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения.

кальция и фосфора, активность каталазы (маркер антиоксидантной защиты), лизоцима (маркер неспецифической резистентности полости рта), уреазы (интегральный показатель условно-патогенной и патогенной микрофлоры), содержание малонового диальдегида (показатель перекисного окисления липидов) [7,8].

Результаты исследования и их обсуждение

Клинические и клинико-лабораторные исследования показали, что за два года наблюдений кариеспрофилактическая эффективность комплекса («Кальциум-Д») составила 56,7% (табл. 1).

Применение профилактического комплекса позволило в основной группе детей снизить прирост кариеса зубов постоянного прикуса за счет оптимизации состава ротовой

жидкости, увеличения ее минерализующего потенциала, о чем свидетельствуют результаты биохимических исследований (табл. 2, 3, 4). Так, у детей основной группы содержание кальция в ротовой жидкости через три месяца увеличилось в 1,35 раза, а фосфора — в 1,31 раза и оставалось на этом уровне и через полгода наблюдения. В то же время в группе сравнения достоверных изменений содержания кальция и фосфора в ротовой жидкости в процессе лечения не наблюдалось. Это свидетельствует о позитивном влиянии профилактического комплекса на минерализующую функцию ротовой жидкости детей при ортодонтическом лечении (табл. 2).

Через три месяца после фиксации брекетов активность фермента каталазы в ротовой жидкости у детей основной группы в 2,4 раза превышала этот показатель в группе сравнения, а содержание малонового диальдегида

Таблица 3

Динамика изменений активности каталазы и содержания малонового диальдегида в ротовой жидкости детей при ортодонтическом лечении, М±m

| Срок | Активность каталазы, мкат/л | | Содержание малонового диальдегида, мкмоль/л | |
|---|-----------------------------|------------------------|---|------------------------|
| | Группа сравнения (n=22) | Основная группа (n=23) | Группа сравнения (n=22) | Основная группа (n=23) |
| Исходное состояние | 0,15±0,02 | 0,18±0,03 p>0,05 | 0,41±0,05 | 0,37±0,04 p>0,05 |
| Через 3 месяца после фиксации брекетов | 0,10±0,01 | 0,24±0,03 p<0,001 | 0,56±0,07 | 0,35±0,04 p<0,02 |
| Через 6 месяцев после фиксации брекетов | 0,14±0,02 | 0,27±0,03 p<0,001 | 0,38±0,04 | 0,23±0,02 p<0,002 |

Примечание: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения.

Таблица 4

Динамика изменений активности лизоцима и уреазы в ротовой жидкости детей в процессе ортодонтического лечения, М±m

| Срок | Активность лизоцима, ед/мл | | Активность уреазы, мк-кат/л | |
|---|----------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------|
| | Группа сравнения (n=22) | Основная группа (n=23) | Группа сравнения (n=22) | Основная группа (n=23) |
| Исходное состояние | 0,035±0,003 | 0,031±0,005 p>0,05 | 0,58±0,07 | 0,61±0,06 p>0,05 |
| Через 3 месяца после фиксации брекетов | 0,027±0,003 | 0,049±0,006 p<0,002 | 0,79±0,06 | 0,54±0,05 p<0,002 |
| Через 6 месяцев после фиксации брекетов | 0,030±0,005 | 0,063±0,007 p<0,001 | 0,62±0,06 | 0,29±0,04 p<0,001 |

Примечание: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения.

(МДА) при этом через три и шесть месяцев было в 1,6 раза меньше, чем у детей группы сравнения (табл. 3).

Активность лизоцима, играющего основную роль в системе антимикробной защиты, в ротовой жидкости детей основной группы через три месяца увеличилась в 1,58 раза и превышала этот показатель в группе сравнения в 1,81 раза, а через шесть месяцев — в 2,1 раза. Активность уреазы в ротовой жидкости детей основной группы, характеризующая степень микробной обсемененности в полости рта, через шесть месяцев была в 2,14 раза меньше, чем в исходном состоянии, и в 2,16 раза меньше, чем в группе сравнения (табл. 4).

Выводы

Применение в комплексе ортодонтического лечения детей с ЗЧА со сниженной неспецифической резистентностью в полости рта препарата «Кальций-Д» позволило получить высокую кариеспрофилактическую эффективность, существенно повысить в ротовой жидкости детей содержание кальция и фосфора, ферментативную активность каталазы и лизоцима, снизить активность уреазы и содержание МДА, что свидетельствует о нормализации фосфорно-кальциевого обмена в твердых тканях зубов и реминерализующей способности ротовой жидкости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости : метод. реком. / Левицкий А. П., Денъга О. В., Макаренко О. А. [и др.]. — Одесса : КП «Одеська міська друкарня», 2010. — 15 с.
2. Возможности регуляции кариесрезистентности у детей подросткового возраста с помощью жевательных таблеток для профилактики кариеса / Л. П. Кисельникова, И. А. Алексеева, И. Г. Данилова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. — 2013. — № 3. — С. 64—70.
3. Денъга А. Э. Обоснование комплексного лечения начального кариеса зубов у детей с зубо-челюстными аномалиями : дис. ... канд. мед. наук. : 14.01.22 / Денъга Анастасия Эдуардовна ; Одесский национальный медицинский университет. — Одесса, 2014. — 170 с.
4. Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство / под ред. В. К. Леонтьева, Л. П. Кисельниковой. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 689—711. — (Серия «Национальные руководства»).
5. Кисельникова Л. П. Кариесогенная ситуация у детей школьного возраста и принципы ее устранения / Л. П. Кисельникова // Институт стоматологии. — 2005. — № 1. — С. 82—84.
6. Кобиясова И. В. Роль препаратов кальция в первичной и вторичной эндогенной профилактике кариеса зубов : пособие для студентов и врачей / И. В. Кобиясова, Н. А. Савушкина. — СПб. : СПбГМУ им. акад. Павлова, 2005.
7. Патент 47093 Україна. МПК (2009) G01N 33/487. Спосіб прогнозування стоматологічних захворювань / О. В. Денъга, Е. М. Денъга, А. Е. Денъга ; опубл. 11.01.10, Бюл. №1.
8. Стальная И. Д. Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. — М. : Медицина, 1977. — С. 66—68.

Застосування препарату «Кальций-Д» при профілактиці ускладнень у процесі ортодонтичного лікування дітей

О.В. Денъга¹, Б.М. Мирчук², І.В. Ходорчук³

¹ ДУ «Інститут стоматології НАМН України»

² Одеський національний медичний університет, Україна

³ Міська дитяча лікарня ім. Б. Я. Резника, Одеса

Мета: підвищення ефективності профілактики і лікування карієсу зубів у дітей у процесі ортодонтичного лікування зубощелепних аномалій.

Пацієнти і методи. У дослідженні взяли участь 45 дітей 12–14 років. Діти основної групи додатково отримували на різних етапах ортодонтичного лікування адаптогенні, антиоксидантні та ремінералізуючі препарати («Кальций-Д»). Діти групи порівняння крім ортодонтичного лікування отримували лише базову терапію (санация порожнини рота і професійна гігієна).

Результати. На тлі застосування препарату «Кальций-Д» суттєво підвищилися вміст кальцію і фосфору у ротовій рідині, ферментативна активність каталази і лизоциму, знизилася активність уреазы і вміст малонового діальдегіду. За два роки спостережень карієспрофілактична ефективність комплексу з включенням «Кальций-Д» склала 56,7%.

Висновки. Включення у комплекс ортодонтичного лікування препарату «Кальций-Д» дозволяє нормалізувати фосфорно-кальцієвий обмін у твердих тканинах зубів і ремінералізуючу здатність ротової рідини.

Ключові слова: профілактичний комплекс, Кальций-Д, ортодонтичне лікування.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):128-130

Use of «Calcium-D» in the prevention of complications during the orthodontic treatment of children

O.V. Den'ga¹, B.N. Mirchuk², I.V. Hodorchuk³

¹ SI «Institute of Stomatology of NAMS of Ukraine»

² Odessa National Medical University

³ B. Ya. Reznik City Children's Hospital.

Objective: to improve the prevention and treatment of dental caries in children in the process of orthodontic treatment of dentoalveolar anomalies.

Patients and methods. The study included 45 children in the age of 12-14 years. The children of the main group additionally received adaptogenic, antioxidant and remineralizing agents («Calcium-D») at different stages of orthodontic treatment. Children of the comparison group additionally with orthodontic treatment received only the basic therapy (oral hygiene and occupational health).

Results. Due to the application of «Calcium-D» was substantially increased the amount of calcium and phosphorus in the oral fluid, the enzymatic activity of catalase and lysozyme, while decreasing urease activity and the content of malondialdehyde. For two years of observations of caries prevention the efficiency of inclusion of complex with «Calcium-D» was 56.7%.

Conclusions. Inclusion of «Calcium-D» to the complex of orthodontic treatment allows normalizing phospho-calcium metabolism in the hard tissues of the teeth and remineralizes ability of oral fluid.

Key words: Prevention complex, Calcium-D, orthodontic treatment.

Сведения об авторах:

Денъга Оксана Васильевна — д.мед.н., проф., зав. каф. стоматологии детского возраста Одесского национального медицинского университета ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины».

Адрес: г. Одесса, ул. Ришельевская, 11; тел. (048) 728-24-60.

Мирчук Богдан Николаевич — д.мед.н., проф., зав. каф. ортодонтии Одесского национального медицинского университета. Адрес: м. Одеса, вул. Софіївська, 2; тел. (048) 717-89-19.

Ходорчук И.В. — Городская детская больница им. Б. Я. Резника.

Адрес: г. Одесса, ул. Дворянская, 10; тел.: (048) 726-74-48.

Статья поступила в редакцию 25.04.2015 г.

Сильніше! Вище! Здоровіше!

Кальциум-Д

Єдина в Україні суспензія кальцію з вітаміном D₃*



Кальцій

- зміцнює зуби та кістки
- сприяє повноцінному росту та розвитку



Вітамін D₃

- покращує засвоєння кальцію
- регулює роботу основних систем організму



Форма суспензії

- може застосовуватися у дітей раннього віку



А вашій дитині
вистачає кальцію?



* за даними ТОВ «Проксіма Рісерч» станом на 10.08.2012 р.

Інформація для професійної діяльності медичних працівників. РП № UA/2515/01/01. **Склад лікарського засобу:** 5 мл суспензії оральної містять кальцію карбонату 625 мг еквівалентно елементарному кальцію 250 мг, вітамін D₃ еквівалентно холекальциферолу 125 МО; **Лікарська форма.** Суспензія оральна. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні домішки. Кальцій у комбінації з іншими препаратами. Код АТС А12АХ. **Показання для застосування.** Лікування та профілактика дефіциту кальцію та вітаміну D₃. **Противопоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату. **Побічні ефекти.** З боку шлунково-кишкового тракту: запор, метеоризм, нудота, болі у животі, діарея. **Виробник:** Індокор Ремедіс Лімітед.



03680, Україна, м. Київ, пр. Ак. Глушкова, 42В
Тел./факс: +38 044 526-64-86, 526-74-69
www.eurolifecare.com.ua

М.А. Гавриленко

Цитологічне дослідження осадової частини слини у дітей з обмеженими можливостями

Запорізький державний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):132-134; doi10.15574/SP.2015.68.132

Мета: провести цитологічне дослідження осадової частини слини у дітей з обмеженими можливостями, що страждають на генералізований пародонтит (ГП).

Пацієнти і методи. У дослідження було включено 54 дитини віком від 12 до 18 років, що проходили лікування основного захворювання на базі КУ «Запорізька обласна дитяча клінічна лікарня». Досліджувалася нестимульована ротова рідина (змішана слина), яку збирали вранці натщесерце шляхом спльовування у стерильну пробірку. Осадову частину слини переносили на стерильне знежирене скло, висушували, фарбували за Романовським—Гімзе, переглядали під мікроскопом у 10 полях зору.

Результати. У дітей, що хворіють на ГП, по відношенню до групи порівняння (практично здоровий пародонт) виявлено зростання кількості лейкоцитів у середньому у шість разів та зменшення кількості епітеліальних клітин у середньому вдвічі. Це свідчить про наростання запальних та деструктивних процесів у тканинах пародонта, незважаючи на проведення місцевої протизапальної терапії та покращення гігієнічного догляду за порожниною рота.

Висновки. Вивчення ротової рідини необхідно проводити в динаміці, з періодичністю 6 та 12 місяців після призначеного лікування, для контролю ефективності терапії та її корекції.

Ключові слова: діти з обмеженими можливостями, генералізований пародонтит, ротова рідина.

Вступ

Дослідження ротової рідини є цінним неінвазивним методом оцінки стану ротової порожнини. Аналіз літературних даних показує, що дослідження морфології ротової рідини дозволяє одержати важливу інформацію про стан імунних властивостей порожнини рота [4–6]. За даними цитологічних досліджень можна оцінити характер запальних, деструктивних та регенеративних процесів у тканинах пародонта [1–3]. Тому нам було цікаво провести цитологічне дослідження стану ротової рідини у дітей з обмеженими можливостями віком від 12 до 18 років, що хворіли на генералізований пародонтит (ГП) різного ступеня важкості, для використання даних обстеження в обґрунтованні схем лікування.

Мета дослідження: провести цитологічне дослідження осадової частини слини у дітей з обмеженими можливостями віком від 12 до 18 років, що проходили лікування основного захворювання на базі КУ «Запорізька обласна дитяча клінічна лікарня» та страждають на генералізований пародонтит різного ступеня важкості.

Матеріал і методи дослідження

Об'єкт дослідження: нестимульована ротова рідина (змішана слина), яку збирали вранці натщесерце шляхом спльовування у стерильну пробірку. Надалі ротову рідину в пробірках центрифугували, використовували осадову частину рідини. Зразки зберігали при температурі -18°C , використовували для аналізу після їх розморожування.

Матеріал переносили на стерильне знежирене скло та висушували. Проводили фарбування за Романовським—Гімзе і переглядали під мікроскопом у 10 полях зору. Вивчали популяції епітеліальних та сполучнотканинних клітин.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного клінічного обстеження 54 дітей віком від 12 до 18 років з обмеженими можливостями було виявлено запальні захворювання тканин пародонта у 42 дітей (ГП I ступеня — у 16 дітей, II ступеня — у 14 дітей, III ступеня — у 12 дітей) та інтактний пародонт у 12 дітей. Усім хворим було проведено санацію порожнини рота під загальним знеболенням та цитологічне дослідження через 6 та 12 місяців після лікування. Дітям з ГП було призначено стандартні протокольні схеми місцевого протизапального лікування та гігієнічний догляд лікувально-профілактичними зубними пастами.

Хворих було розподілено на групи. Діти з обмеженими можливостями, що хворіли на ГП I ступеня важкості, склали контрольну групу №1; діти із захворюванням на ГП II ступеня важкості — контрольну групу №2; діти з III ступенем важкості ГП — контрольну групу №3. Діти з обмеженими можливостями, що мали практично здоровий пародонт, склали групу порівняння — 12 осіб (табл. 1).

За результатами обстеження можна відмітити очевидні зміни клітинного складу осадової частини слини у дітей з обмеженими можливостями та захворюваннями пародонта. Так, у дітей групи контролю з ГП I ст. до санації

Таблиця 1

Розподіл дітей з обмеженими можливостями за основними захворюваннями

| Група | Захворювання центральної нервової системи (n=15) | Психічні розлади (n=13) | Захворювання крові (n=14) | Хвороби системи дихання (n=12) |
|----------------------------|--|-------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Контрольна група №1 (n=16) | 5 | 4 | 4 | 3 |
| Контрольна група №2 (n=14) | 3 | 4 | 4 | 3 |
| Контрольна група №3 (n=12) | 3 | 2 | 4 | 3 |
| Група порівняння (n=12) | 4 | 3 | 2 | 3 |

Таблица 2

Цитология осадочной части слюны

| Группа | Термин обстеження | Відносний склад клітин, % | | |
|--------------------------------|----------------------|---------------------------|-----------|-----------|
| | | лейкоцити | лімфоцити | епітелій |
| Группа порівняння (n=12) | до санації | 5,2±0,01 | 4,3±0,01 | 84,3±0,03 |
| | через 6 міс. | 6,7±0,03 | 5,2±0,03 | 81,8±0,04 |
| | через 12 міс. | 6,9±0,02 | 5,9±0,04 | 91,3±0,03 |
| Контрольна група № 1 (n=16) | до санації | 29,3±0,03 | 9,4±0,03 | 40,3±0,02 |
| | через 6 міс. | 30,4±0,02 | 10,2±0,02 | 55,6±0,01 |
| | через 12 міс. | 36,5±0,01 | 11,2±0,02 | 67,6±0,03 |
| Контрольна група № 2 (n=14) | до санації | 41,3±0,03 | 11,3±0,03 | 37,5±0,03 |
| | через 6 міс. | 46,2±0,02 | 12,6±0,01 | 42,3±0,04 |
| | через 12 міс. | 39,3±0,03 | 14,3±0,01 | 35,7±0,03 |
| Контрольна група № 3 (n=12) | до санації | 40,6±0,04 | 15,4±0,03 | 42,3±0,01 |
| | через 6 міс. | 42,0±0,01 | 16,2±0,01 | 37,5±0,03 |
| | через 12 міс. | 45,2±0,04 | 16,4±0,02 | 26,5±0,02 |

кількість лейкоцитів становила 29,3±0,03%, через 6 місяців після санації — 30,4±0,02%, через 12 місяців — 36,5±0,01%. Кількість лейкоцитів у дітей контрольної групи з ГП II ст. до санації становила 41,3±0,03%, через 6 місяців 46,2±0,02%, через 12 місяців 39,3±0,03%. У контрольній групі з ГП III ст. кількість лейкоцитів до санації становило 40,6±0,04%, через 6 місяців — 42,0±0,01%, через 12 місяців 45,2±0,04%. У групі порівняння кількість лейкоцитів до санації становила 5,2±0,01%, через 6 місяців — 6,7±0,03%, через 12 місяців — 6,9±0,02%.

Кількість епітеліальних клітин у контрольній групі з ГП I ст. до санації становила 40,3±0,02%, через 6 місяців 55,6±0,01% та через 12 місяців — 67,6±0,03%. У дітей з ГП II ст. кількість епітеліальних клітин до санації становила 37,5±0,03%, через 6 місяців — 42,3±0,04, через 12 місяців — 35,7±0,03. Кількість епітеліальних клітин у контрольній групі з ГП III ст. до санації становила 42,3±0,01%, через 6 місяців — 37,5±0,03% та через 12 місяців — 26,5±0,02%. У групі порівняння кількість епітеліальних клітин до санації становила 84,3±0,03%, через 6 місяців — 81,8±0,04%, через 12 місяців 91,3±0,03%.

Таким чином, у дітей з обмеженими можливостями, що хворіють на ГП, відмічається зростання кількості

лейкоцитів по відношенню до групи порівняння в середньому у шість разів та зменшення кількості епітеліальних клітин у середньому в два рази відносно групи порівняння. Це свідчить про наростання запальних та деструктивних процесів у тканинах пародонта у контрольних групах, незважаючи на проведення місцевої протизапальної терапії та покращення гігієнічного догляду за порожниною рота.

Висновки

Вивчення ротової рідини є одним із головних джерел інформації про стан запалення чи іншої патології тканин пародонта.

Відсутність суттєвих змін результатів цитологічного дослідження через 6 та 12 місяців проведеного місцевого лікування пародонтиту свідчить про вторинний імунодефіцит, обумовлений кількісними та функціональними порушеннями у системному та місцевому імунітеті у дітей з обмеженими можливостями.

Вивчення ротової рідини необхідно проводити в динаміці, з періодичністю 6 та 12 місяців після призначеного лікування, для контролю ефективності терапії та її корекції.

ЛІТЕРАТУРА

- Данилевский Н. Ф. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевский, Е. А. Магид, Н. А. Мухин, В. Ю. Миликевич. — М. : Медицина, 1993. — 320 с.
- Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий // Одеса, 2005. — 74 с.
- Машенко И. С. Особенности патогенеза, клиники и лечения пародонтита у больных с аутоиммунизацией организма : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. С. Машенко. — К., 1980. — 37 с.
- Мельничук Г. М. Цитокиновый профиль слюны у больных генерализованным пародонтитом / Г. М. Мельничук // Совр. стоматол. — 2005. — № 3. — С. 71—73.
- Содержание лизоцима в различных биологических жидкостях организма у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / Ю. Г. Чумакова, А. И. Перова, О. В. Мороз, Н. Н. Запорожец // Вісн. стоматол. — 2001. — № 2. — С. 26—28.
- Якобисяк М. Імунологія / М. Якобисяк ; переклад за ред. проф. В. В. Чоп'як. — Вінниця : Нова книга, 2004. — 672 с.

Цитологическое исследование осадочной части слюны у детей с ограниченными возможностями

М.А. Гавриленко

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель: провести цитологическое исследование осадочной части слюны у детей с ограниченными возможностями, которые страдают генерализованным пародонтитом (ГП).

Пациенты и методы. В исследование были включены 54 ребенка в возрасте от 12 до 18 лет, проходившие лечение основного заболевания на базе КЗ «Запорожская областная детская клиническая больница». Исследовалась нестимулированная ротовая жидкость (смешанная слюна), которую забирали утром натощак путем сплевывания в стерильную пробирку. Осадочную часть слюны переносили на стерильное обезжиренное стекло, высушивали, окрашивали по Романовскому—Гимзе, просматривали под микроскопом в 10 полях зрения.

Результаты. У детей, болевших ГП, по отношению к группе сравнения (практически здоровый пародонт) обнаружено увеличение количества лейкоцитов в среднем в шесть раз и уменьшение количества эпителиальных клеток в среднем вдвое. Это свидетельствует о нарастании воспалительных и деструктивных процессов в тканях пародонта, несмотря на проведение местной противовоспалительной терапии и улучшение гигиенического ухода за полостью рта.

Выводы. Изучение ротовой жидкости необходимо проводить в динамике, с периодичностью 6 и 12 месяцев после назначенного лечения, для контроля эффективности терапии и ее коррекции.

Ключевые слова: дети с ограниченными возможностями, генерализованный пародонтит, ротовая жидкость.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):132-134; doi10.15574/SP.2015.68.132

Cytological examination of the sedimentary part of saliva in children with disabilities

M.A. Gavrilenko

Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine

Objective: To conduct cytological study of the sedimentary part of saliva in children with disabilities accompanied with generalized periodontitis (GP).

Patients and methods. The study included 54 children in the age from 12 to 18 years who were under the treatment of underlying disease on the base of CI «Zaporizhzhya Regional Children's Hospital.» In the study was investigated unstimulated oral fluid (saliva mixed), which was collected by the way of spitting into a sterile tube at morning. Sedimentary part of saliva was transferred to a sterile glass skim, dried, stained by Romanowsky-Giemsa and viewed under a microscope at 10 fields of view.

Results. In children with GP in relation to the comparison group (practically healthy periodontal) was found the increasing of the number of leukocytes in average six times and reducing of the number of epithelial cells on average twice. This indicates about the increase of inflammatory and destructive processes in periodontal tissues, in spite of the application of the local anti-inflammatory therapy and improvement of hygienic oral care.

Conclusions. The study of oral liquid should be carried out in dynamics, with a periodicity of 6 and 12 months after the prescribed treatment with the aim of effectiveness of therapy and its correction.

Key words: children with disabilities, generalized periodontitis, oral fluid.

Сведения об авторах:

Гавриленко Марина Аркадиевна — к.мед.н., ассистент каф. терапевтической, ортопедической и детской стоматологии Запорожского государственного медицинского университета.

Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел. (061) 233-33-18; e-mail: zpstomat@bk.ru.

Статья поступила в редакцию 27.04.2015 г.

НОВОСТИ

Дорогі друзі!

Напередодні Всесвітнього дня захисту дітей запрошуємо вас поринути у барвистий світ дитячої творчості та відвідати **урочисту церемонію нагородження переможців Шостого Всеукраїнського конкурсу малюнка серед дітей з цукровим діабетом!**

Під час заходу відбудеться офіційне підписання **Меморандуму про взаєморозуміння між Міністерством охорони здоров'я та Санофі в Україні**. До участі в заході також запрошені Ален Ремі, Надзвичайний і Повноважний Посол Франції в Україні, та Жиль Лерно, Старший віце-президент з корпоративної соціальної відповідальності Санофі. Документ підпишуть **Міністр охорони здоров'я України Олександр Квіташвілі та Генеральний директор Санофі в Україні Жан-Поль Шоер**. Мета Меморандуму — об'єднання зусиль заради розширення доступу українських пацієнтів до високоякісних медичних послуг та лікарських засобів.

Дата: 29 травня 2015 року (п'ятниця) об 11.45

Місце: парк ім. Тараса Шевченка (вхід з бульвару Шевченка).

За допомогою малюнку маленькі художники пускають нас, дорослих, у свій неймовірний світ мрій та фантазій. Діти, які мають цукровий діабет, особливо добре розуміють, яку важливу роль для здійснення мрій відіграє здоров'я, адже вони вже прийняли виклик, що поставила перед ними хвороба, демонструючи свій оптимізм та віру у власні сили.



Цього року герої дитячих малюнків, що надійшли на Конкурс протягом 2010–2014 років, оживають у мультфільмі **«Історія про мрію. Від дітей з діабетом до світу дорослих»**, звертаючись із важливим повідомленням, — «Дбайте вчасно про своє здоров'я, щоб ваші мрії збувалися». Мультфільм створений за участі відомого українського мультиплікатора Степана Ковалю.

В церемонії нагородження візьмуть участь:

- **Наталія Зелінська**, головний дитячий ендокринолог МОЗ України і президент Асоціації дитячих ендокринологів України
- **Павло Шилько**, генеральний директор музичної премії «YUNA»

Долучайтесь до події! Підтримаймо разом маленьких художників, які дарують нам свою яскраву творчість!

Стежте за новинами Конкурсу в соціальній мережі **Facebook: www.facebook.com/DopomozhemoRazom**

Для акредитації звертайтеся, будь ласка, за тел. **495-29-60** до **Ірини Чуйко (ichuiko@prp.com.ua)**

або **Світлани Суховерської (sukhoverska@prp.com.ua)**.

УДК: 616.89-06:616.1/6-053.2

Л.В. Пипа, Ю.М. Лисиця, Р.В. Свістільнік**Соматоформні (психосоматичні) розлади у дітей. Актуальність проблеми в сучасній педіатричній практиці (частина II)**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):135-139; doi10.15574/SP.2015.68.135

Проведено аналітичний огляд світової літератури, у якій висвітлено актуальність, сучасні погляди на патогенез, клініку, діагностичні критерії соматоформних розладів у дітей і підлітків та соціальне значення цих захворювань. Розглянуто методи лікування і профілактики соматоформних розладів у дітей та підлітків згідно з останніми світовими рекомендаціями, заснованими на принципах доказової медицини.

Ключові слова: соматоформний розлад, невроз, вегетативна дисфункція, діти.

Діагностика і класифікація соматоформних розладів

Згідно з МКХ-10 до соматоформних розладів (СР) віднесені: соматизований розлад — F 45.0, недиференційований соматоформний розлад — F 45.1, іпохондричний розлад — F 45.2, соматоформна вегетативна дисфункція — F 45.3, хронічний соматоформний больовий розлад — F 45.4, інші соматоформні розлади — F 45.8, соматоформний розлад, не уточнений — F 45.9 [37].

Головна ознака соматизованого розладу — наявність множинних та неодноразових соматичних симптомів, що часто видозмінюються, тривають не менше двох років, супроводжуються занепокоєнням хворого всупереч негативним результатам медичних обстежень і запевненням лікарів про відсутність фізичної основи для симптоматики.

Недиференційований СР підпадає під критерії А, В і D, але за винятком, що тривалість складає щонайменше шість місяців та не повністю відповідає одному з обох критеріїв В-С для соматизованого розладу [35,37].

Іпохондричний розлад за багатьма критеріями схожий на соматизований розлад. На відміну від нього, хворі на іпохондрію переживають надмірний страх наявності в них якогось ще не винайденого тяжкого захворювання, яке загрожуватиме життю. Характерними є монотонні, емоційно невиразні скарги, які підкріплюються великою кількістю документів, що накопичені за період обстежень. Для діагностики іпохондричного розладу необхідні наступні критерії [37]:

1) відмічається або а) стійке, не менше 6 місяців, переконання в наявності в себе одного або більше тяжких соматичних захворювань, щонайменше одне з яких чітко окреслюється пацієнтом, або б) стійке занепокоєння виявляюмою пацієнтом дисморфофобічною вадою;

2) присутні критерії В-Е соматизованого розладу.

У класифікації МКХ-10 порушення, що відповідають СВД, розглядаються в рубриках G 90 «Розлади вегетативної нервової системи» як G 90.9 «Розлади вегетативної

Таблиця 2

Діагностичні критерії соматизованого розладу за МКХ-10 [37]

- А.** Виникнення і наявність упродовж не менше двох років множинних і варіабельних соматичних симптомів, яким не знайдено адекватного соматичного пояснення; відсутність об'єктивних даних про структурне або функціональне порушення даного органа чи системи.
- В.** Наявність постійного переконання про існування одного або декількох важких захворювань. Занепокоєність симптомами хвороби викликає постійну тривогу і спонукає хворого шукати повторних консультацій (три та більше) або різноманітних досліджень, а також множинні консультації і лікування у місцевих «цілительів».
- С.** Постійна невдоволеність різними лікарями і їх переконанням про відсутність патології.
- Д.** Наявність не менше 6 симптомів з щонайменше двох різних груп:
- 1) шлунково-кишкові симптоми: а) біль у животі; б) нудота; в) відчуття тяжкості в животі, переповнення, здуття; г) поганий присмак у роті або незвичайно обкладений язик; д) блювота або регургітація їжі; е) частий пронос або рідкі виділення;
 - 2) серцево-судинні симптоми: ж) ядуха без навантаження; з) біль у грудній клітці;
 - 3) сечостатеві симптоми: і) дизурія або часте сечовипускання; к) неприємні відчуття в статевих органах або навколо них; л) незвичайні або надмірні вагінальні виділення;
 - 4) шкірні і больові симптоми: м) поява плям або зміна кольору шкіри; н) біль у кінцівках або суглобах; о) неприємні оніміння або парестезії.
- Е.** Виключені синдроми з групи шизофренічних, афективних і тривожних захворювань.

Таблиця 3

Діагностичні критерії соматоформної вегетативної дисфункції за МКХ-10 [4]

- 1) Симптоми вегетативного збудження, які пацієнт приписує до фізичного розладу, в одному або більше органів чи систем: ССС, ШКТ, дихальній системі, уrogenітальній системі.
- 2) Два і більше з наступних вегетативних симптомів: серцебиття, пітливість, сухість у роті, дискомфорт в епігастрії або печія.
- 3) Один або більше з наступних симптомів: біль у грудній клітці або дискомфорт у перикардіальній ділянці, задишка або гіпервентиляція, сильна втома на незначне навантаження, відрижка повітрям або кашель, відчуття печії у грудній клітці або в епігастрії, підвищена перистальтика, збільшення частоти сечовипускання або дизурія.
- 4) Відсутність ознак розладів структури і функції органів та систем, якими занепокоєний хворий.
- 5) Симптоми виникають не тільки за наявності фобічних розладів (F40.0–F40.3) або панічних розладів (F41.0).

Критерії комплексного симптому соматичних порушень (CSSD) за новою класифікацією хвороб DSM-V**А. Соматичні симптоми:**

один або більше соматичних симптомів, які непокоять і/або значно порушують якість життя.

В. Надмірні думки, відчуття і поведінка, що мають відношення до цих соматичних симптомів або пов'язані з медичними проблемами, які мають відповідати щонайменше двом з наступних критеріїв:

1. Високий рівень пов'язаного зі здоров'ям занепокоєння.
2. Непропорційне і персистуюче занепокоєння проблемою медичної важкості симптомів.
3. Надмірний час і енергія, присвячена цим симптомам або медичній проблемі.

С. Хронічність стану: будь-який симптом може бути не безперервно наявний, однак триває не менше 6 місяців.

Для хворих, які відповідають критеріям CSSD, використовують наступні додаткові специфікатори для встановлення даного діагнозу:

XXX.1. Переважаючі соматичні скарги (раніше «соматизоване порушення»)

XXX.2. Переважаюче медичне занепокоєння (раніше «іпохондрія»). Якщо хворі мають виключно пов'язане зі здоров'ям занепокоєння з мінімальними соматичними симптомами, вони можуть більше відповідати діагностичним критеріям тривожного розладу.

XXX.3. Переважаючий біль (раніше «больові порушення»). Ця класифікація зберігається для людей, у яких переважають скарги на больові відчуття, і в яких також наявні симптоми, описані в критеріях В.

нервової системи неуточнені», а також F45.3 «Соматоформна вегетативна дисфункція» з категорії F45 «Невротичні, пов'язані зі стресом соматоформні розлади». Термін «соматоформний» замінив раніше використовуваний термін «психосоматичний» [4].

У МКХ-10 класифікуються окремі розлади цієї групи, визначаючи орган або систему, що непокоїть хворого: F45.30 «Серце і ССС», F45.31 «Верхні відділи ШКТ», F45.32 «Нижні відділи ШКТ», F45.33 «Дихальна система», F45.34 «Урогенітальна система», F45.38 «Інші органи і системи» [4].

Згідно з проектом, виданим 18 квітня 2011 року для впровадження DSM-V, є група порушень під назвою «Симптоми соматичних порушень» (Somatic Symptom Disorders — SSD), запропонований Американською психіатричною асоціацією (APA 2011). Дане порушення поділяється на простий симптом соматичних порушень (Simple Somatic Symptom Disorder (SSSD), наприклад біль, і складний, або комплексний, симптом соматичних порушень (Complex Somatic Symptom Disorder (CSSD)). Останній розподіляється на декілька підтипів: з переважанням соматичних скарг (у DSM-IV це відповідає соматизованому розладу), з переважанням занепокоєння станом здоров'я (у DSM-IV це відповідає іпохондрії) та з переважанням больового синдрому (у DSM-IV це відповідає больовим порушенням). Також CSSD включає наявність когнітивних порушень. Так, лише наявність соматичних симптомів не є достатньою для встановлення цього діагнозу. Постійні думки, відчуття і поведінка, пов'язана із соматичними симптомами, є обов'язковими діагностичними критеріями [27].

Для встановлення CSSD потрібна наявність критеріїв А, В і С (табл. 2) [27].

Хронічний соматоформний больовий розлад характеризується наявністю стійких мономорфних патологічних алгій, постійних за локалізацією, інтенсивністю, що не супроводжуються психовегетативною симптоматикою. Діагностичні критерії хронічного соматоформного больового розладу наступні: а) стійкий (не менше шести місяців), тяжкий або нестерпний біль у різних частинах тіла, який не може бути пояснений адекватно наявністю фізіологічного процесу або фізичного розладу, і на якому постійно фіксує свою увагу пацієнт; б) виключені синдроми з групи шизофренічних, афективних і тривожних захворювань [37].

Лікування

Немає чітких рекомендацій з доказовою базою для лікування дітей на СР. Підходи до лікування повинні бути індивідуальними для кожного хворого і включа-

ти координовані дії лікарів різного профілю, особливо психіатрів [34,37].

Не слід піддавати сумніву дійсність існування симптомів у хворого, потрібно визнати, що хворий дійсно переносить хворобу, яка значно порушує якість життя і відносини в сім'ї. Необхідно обговорити результати додаткових методів обстеження та завірити батьків у відсутності органічної причини захворювання; слід зазначити, що для позбавлення від симптомів хвороби необхідний певний час, і що хворі видужують після лікування [35,37].

Часто батьки дітей з такими проблемами відмовляються від консультації психіатра, тому педіатр повинен пояснити дитині та її батькам відсутність важкого соматичного захворювання і походження її симптомів та переконати сім'ю у необхідності консультації вузького спеціаліста [33–35].

Сім'я відіграє ключову роль у допомозі дитині, тому психотерапевтичні методики роботи із залученням батьків можуть краще сприяти послабленню симптомів захворювання та подоланню певних поведінкових реакцій, які підтримують дані симптоми [37].

Госпіталізація таких хворих потрібна тоді, коли спостерігається прогресивне погіршення самопочуття, є необхідність у спостереженні за дитиною (у випадку пароксизмального перебігу захворювання), наявні значні ознаки психопатології або амбулаторне лікування не мало успіху. Стаціонарне лікування зазвичай проводиться на базі педіатричного або психіатричного відділень [37].

Результати досліджень показали, що біологічно зворотний зв'язок (БЗЗ) є ефективним методом лікування СР. Його мета полягає в тому, щоб збільшити добровільний контроль над фізіологічними процесами, які відбуваються поза свідомістю, використовуючи інформацію про них у формі зовнішнього сигналу. Методики БЗЗ можуть бути розподілені на периферичні (на основі електроміографії з показниками електричного спротиву шкіри, пульсу, температури, частоти дихання) або центральні (на основі електроенцефалографії) [29,35]. Ефективними можуть бути такі методики, як раціональна психотерапія, когнітивно-поведінкова психотерапія [34].

Психофармакотерапевтичне втручання виправдане у випадках наявності депресії або тривожних розладів та коли симптоми захворювання призводять до значного і тривалого погіршення стану хворого [35].

Лікування СВД розпочинають з методів, спрямованих на нормалізацію показників вегетативного статусу. Широко використовуються немедикаментозні методи: корекція

режиму дня і харчування, лікувальна фізкультура, загартовування та фізіотерапевтичні процедури. Важливо дотримуватися режиму дня, чергувати розумові і фізичні навантаження, тривалість сну має відповідати віковим потребам (8–10 годин). Необхідно підтримувати нормальний психологічний клімат у сім'ї дитини, уникати конфліктних ситуацій і нервово-психічних перевантажень у сім'ї та школі. Слід регламентувати час перегляду телепередач, роботи за комп'ютером для запобігання перевтомі [4].

Кожна форма СВД потребує спеціальних підходів, і лікування повинно проводитися як з урахуванням особливостей основних клінічних симптомів, так і розладів в емоційній сфері (тривоги і депресії), які можуть мати маскований характер у дитячому віці [4].

Патогенетична терапія СР має враховувати не тільки депресію, як основний фактор патогенезу, але й інші, як ендогенні, так і екзогенні фактори. У зв'язку з тим, що основним фактором патогенезу СВД, СР та різних больових відчуттів є депресія, основне місце у лікуванні таких хворих повинні займати антидепресанти і/або інші засоби з антидепресивною активністю [1].

Деякі автори вказують на ефективність антидепресантів групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) у лікуванні дітей та підлітків з СР [25]. В окремих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях у дітей віком 6–18 років з тривожними розладами (соціальна фобія, сепаративний тривожний розлад, селективний мутизм, генералізований тривожний розлад) було показано ефективність флуоксетину в середній дозі 20 мг/добу, флувоксаміну 50–250 мг/добу, сертраліну 50 мг/добу і пароксетину 10–40 мг/добу [31].

Повідомлялось про ефективність лікування СР у дітей 11 і 17 років новим антидепресантом з групи селективного інгібітору зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСН) — дулоксетином в дозі 30 і 60 мг/добу відповідно [25].

Бензодіазепіни не були ефективними в контрольованих дослідженнях при тривожних розладах у дітей. Клінічно вони використовуються в якості додаткового короткочасного лікування в комбінації з СІЗЗС для досягнення швидкого скорочення важких симптомів тривоги [31].

Ефективним методом лікування гіпервентиляційного кризу та інших, пов'язаних з порушенням дихання, симптомів є дихання в паперовий або целофановий мішок. При цьому хворий дихає власним видихуваним повітрям з підвищеним вмістом CO₂, що призводить до зменшення дихального алкалозу і послаблення симптоматики. За наявності тривожного розладу лікування слід доповнити антидепресантами групи СІЗЗС, іноді в поєднанні з анксиолітиками [17].

Ключовим методом лікування ГВС та його еквівалентів є дихальна гімнастика, яка має на меті формування нормального патерну дихання. Основними принципами дихальної гімнастики є: а) перехід на діафрагмальне дихання, яке викликає гальмівний рефлекс Геринга—Брейера (включення рецепторів на розтягнення в легенях), що призводить до зниження активності ретикулярної формації мозку, неокортексу та стабілізації психічних процесів; б) формування співвідношення між тривалістю вдиху і видиху, відповідно 1:2; в) уповільнення дихання; г) використання психологічної регуляції дихання [2].

З медикаментозних засобів для лікування ГВС використовують засоби, які зменшують нервово-м'язову збудливість, — препарати кальцію в комбінації з вітаміном D, препарати магнію, при виразних тривожних і депресив-

них станах використовують антидепресанти і транквілізатори [2].

Огляд бази Cochrane, який включав шість експертиз, проведених у дітей віком 5–18 років з рекурентним болем в животі і синдромом подразненого кишечника, виявив ефективність використання когнітивно-поведінкової терапії (КПТ) при цих патологічних станах у дітей [32].

У лікуванні СПК має враховуватись і дієтичний фактор. Використання їжі з підвищеною кількістю клітковини ефективно в лікуванні закрепів, при діарей слід обмежувати їжу, яка викликає підсилення перистальтики (з вмістом клітковини, бобів тощо) [3,28].

Спазмолітичні засоби, такі як мебеверін, можуть призначатися у випадках, коли діарея виступає в якості основного симптому СПК. Інші класи спазмолітичних засобів (наприклад, блокатори кальцієвих каналів) не були ефективними, однак використовуються в деяких країнах [21,28]. При метеоризмі можна використовувати симетикон по 1–2 капс. 3–4 рази на добу [3].

При закрепах використовують послаблюючі засоби, наприклад засіб осмотичної дії з високомолекулярних полімерів макрогіль 4000 (Форлак), який полегшує просування калових мас без здуття і болю. Призначається натще вранці з розрахунку 5 г на 35 кг маси тіла дитини (1/2 пакетика), розчинених в 200 мл води, курсом до 15 діб. Препарат не має побічних ефектів. За кордоном використовується засіб з оболонки насіння подорожника *Plantago ovata* (Псіллійум), відомим представником якого є мукофальк. До осмотичних послаблюючих також належить лактулоза — по 5–15 мл на добу, одноразово, вранці. При закрепах широко використовують прокінетики, які посилюють перистальтику і покращують випорожнення. У дітей слід використовувати домперідон по 5–10 мг тричі на добу, до їжі, курсом 3–4 тижні [3].

Антидіарейні засоби мають обмежене використання у дітей, однак можуть бути апробовані при СПК з переважанням діарей. Одним із таких засобів є агоніст периферичних опіоїдних рецепторів у стінці кишечника лоперамід, який призводить до уповільнення перистальтики і кишкової секреції та здатний зменшувати прояви діарей при СПК, однак не впливає на больовий синдром. У дітей зазвичай використовується в дозі 2–4 мг на добу [3, 21,28].

Ефективними засобами в лікуванні СПК та покращення якості життя хворої дитини є антидепресанти групи ТЦА в низьких дозах (амітриптилін у дозі 10–50 мг/добу) і СІЗЗС у стандартних дозах [9,21,24]. Механізм їхньої дії передусім пов'язаний зі зменшенням сприйняття болю через активацію антиноціцептивних механізмів ЦНС і не пов'язаний у більшості випадків з власне антидепресивним ефектом [28]. Так, антидепресант СІЗЗС циталопрам був ефективний у лікуванні рекурентного болю в животі у дітей [21,22].

При диспептичних проявах можливе використання H₂-блокаторів та інгібіторів протонної помпи [34].

Важливу стратегію лікування СПК у дітей становить використання пробіотиків, які включають *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* [21,28].

У лікуванні іпохондричного розладу слід використовувати психотерапію, наприклад КПТ, також можливе використання антидепресанту СІЗЗС флуоксетину по 10–20 мг/добу [34].

Прогноз

Рецидивні СР у дитинстві зазвичай пов'язані із розвитком психопатологічних станів у дорослому житті та збільшенням поширеності психіатричних порушень.

Більшість дітей з СР після лікування у спеціаліста одужують, однак у деяких хворих симптоми можуть зберігатися і згодом проявитись у вигляді інших психіатричних по-

рушень (наприклад, розлади харчової поведінки, тривожні розлади). У невеликій кількості хворих симптоми проявлятимуться і у дорослому віці [35,37,38].

ЛІТЕРАТУРА

1. Антропов Ю. Ф. Психосоматические расстройства и патологические привычные действия у детей и подростков / Ю. Ф. Антропов, Ю. С. Шевченко. — 2-е изд., испр. — М. : Издательство Института Психотерапии, Издательство НГМА, 2000. — 320 с.
2. Вегетативные расстройства. Клиника, лечение, диагностика / под ред. А. М. Вейна. — М. : Медицинское информационное агентство, 2000. — 752 с.
3. Денисов М. Ю. Синдром раздраженного кишечника у детей: современные принципы реабилитации / М. Ю. Денисов, Т. И. Рябиченко. — Новосибирск, 2004. — 75 с. : ил.
4. Заваденко Н. Н. Клинические проявления и лечение синдрома вегетативной дисфункции у детей и подростков / Н. Н. Заваденко, Ю. Е. Нестеровский // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 2. — С. 93—101.
5. Исаев Д. Н. Эмоциональный стресс, психосоматические и соматопсихические расстройства у детей / Д. Н. Исаев. — СПб. : Речь, 2005. — 400 с.
6. Корень Е. В. Клиническая типологизация ипохондрических расстройств детским и подростковом возрасте / Е. В. Корень, А. М. Марченко // Соц. и клин. психиатрия. — 2010. — Т. 20, № 4. — С. 9—14.
7. Кравцова Н. А. Роль детско-родительских отношений в формировании психосоматических нарушений у детей и подростков (динамическая модель психосоматического дизонтогенеза) / Н. А. Кравцова // Сибирский психологи. журн. — 2005. — № 22. — С. 13—18.
8. Кулаков С. А. Основы психосоматики / С. А. Кулаков. — СПб. : Речь, 2003. — 288 с. : ил.
9. Маев И. В. Синдром раздраженного кишечника: пособие для врачей / И. В. Маев, С. В. Черёмушкин. — М. : Форте принт, 2012. — 52 с. : ил. — (Практическая гастроэнтерология).
10. Марушкин Д. В. Неврозы у детей и подростков: учебн.—метод. пособ. / Д. В. Марушкин, Н. Я. Оруджев. — Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2007. — 45 с.
11. Неудахин Е. В. К вопросу о вегетативных расстройствах у детей (в порядке дискуссии по поводу проблем, затронутых в статье А. А. Курочкина с соав.: «Нейроциркуляторная дистония у детей и подростков — болезнь или пограничное состояние? / Е. В. Неудахин // Педиатрия. — 2003. — № 2. — С. 101—103.
12. Обухов С. Г. Курс лекций по психиатрии. Пособие для студентов лечебного факультета медицинских ВУЗов / С. Г. Обухов. — Гродно. : ГрГМУ, 2006. — 137 с.
13. Синдром раздраженного кишечника у детей в свете Римских критериев III и роль иммуномодулирующей терапии в коррекции основных проявлений болезни / Ю. М. Спиваковский, Е. Н. Шульгина, А. С. Эйберман [и др.] // РМЖ. — 2010. — Т. 18, № 4. — С. 1—6.
14. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / под ред. В. Н. Штока, О. С. Левина. — М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 520 с.
15. Факторы и механизмы развития психосоматических расстройств / Н. А. Кравцова, А. В. Катасонова, А. Ю. Довженко [и др.] // Тихоокеанский мед. журн. — 2013. — № 4. — С. 48—55.
16. Факторы риска и структура психосоматических расстройств у высокоинтеллектуальных школьников / А. Н. Родионова, В. В. Долгих, Л. И. Колесникова, Л. В. Рычкова // International journal of experimental education. — 2014. — № 1. — С. 90—95.
17. Филатова Е. Г. Гипервентиляционный синдром: этиопатогенез, диагностика и лечение / Е. Г. Филатова // Фарматека. — 2006. — № 7. — С. 1—4.
18. Шевченко Ю. С. Концепция комплексной многоуровневой терапии детей и подростков (на модели психогенных психосоматических расстройств) / Ю. С. Шевченко // Вопросы психического здоровья детей и подростков. — 2010. — № 1. — С. 19—29.
19. A controlled study of alexithymia in adolescent patients with persistent somatoform pain disorder / B. Burba, R. Oswald, V. Grigaliunien [et al.] // Can. J. Psychiatry. — 2006. — Vol. 51. — P. 468—471.
20. Berntsson L. T. Long-term illness and psychosomatic complaints in children aged 2—17 years in the five Nordic countries. Comparison between 1984 and 1996 / L. T. Berntsson, L. Kohler // Eur. J. Public Health. — 2001. — Vol. 11. — P. 35—42.
21. Challenges in Management of Irritable Bowel Syndrome in Children / S. Prosad paul, P. Barnard, C. Bigwood, D. C. Candy // Indian pediatrics. — 2013. — Vol. 50. — P. 1137—1143.
22. Citalopram treatment of pediatric recurrent abdominal pain and comorbid internalizing disorders: an exploratory study / J. V. Campo, J. Perel, A. Lucas [et al.] // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. — 2004. — Vol. 43. — P. 1234—1242.
23. Clinical Profile of Pediatric Somatoform Disorders / J. Bisht, N. Sankhyan, R. K. Kaushal [et al.] // Pediatrics. — 2008. — Vol. 45. — P. 111—115.
24. Irritable bowel syndrome. Information about NICE. Clinical guideline 61. London, UK : NICE, 2008. — P. 12.
25. Garcia-Martin I. Duloxetine in the treatment of adolescents with somatoform disorders: a report of two cases / I. Garcia-Martin, E. M. Miranda-Vicario, C. A. Soutullo // Actas Esp. Psiquiatr. — 2012. — Vol. 40. — P. 165—168.
26. Garralda M. E. Chronic fatigue syndrome in childhood / M. E. Garralda, T. Chalder // Journal of Child Psychology and Psychiatry. — 2005. — Vol. 46. — P. 1143—1151.
27. Ghanizadeh A. A review of somatoform disorders in DSM-IV and somatic symptom disorders in proposed DSM-V / A. Ghanizadeh, A. Firoozabadi // Psychiatria Danubina. — 2012. — Vol. 24, № 4. — P. 353—358.
28. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management / R. Spiller, Q. Aziz, F. Creed [et al.] // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 1770—1798.
29. Jordanova N. P. Biofeedback application for somatoform disorders and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children / N. P. Jordanova // International Journal of Medicine and Medical Sciences. — 2009. — Vol. 1. — P. 17—22.
30. Muris P. Children's somatization symptoms: correlations with trait anxiety, anxiety sensitivity, and learning experiences / P. Muris, C. Meesters // Psychol. Rep. — 2004. — Vol. 94. — P. 1269—1275.
31. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Anxiety Disorders // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. — 2007. — Vol. 46, № 2. — P. 267—283.
32. Psychosocial interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood / A. A. Huertas-Ceballos, S. Logan, C. Bennett, C. Macarthur // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2008, Issue 1. Art. No. : CD003014.
33. Psychosomatic disorders in pediatrics / S. R. Brill, D. R. Patel, E. MacDonald // The Indian Journal of Pediatrics. — 2001. — Vol. 68. — P. 597—603.

34. Sauer N. Somatoform and Functional Disorders / N. Sauer, W. Eich // Dtsch Arztebl. — 2007. — Vol. 104 (1—2). — P. 45—53.
35. Silber T. J. Somatization Disorders: Diagnosis, Treatment, and Prognosis / T. J. Silber // *Pediatr. Rev.* — 2011. — Vol. 32. — P. 56—64.
36. Sitholey P. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pediatric Somatoform Disorders / P. Sitholey, V. Agarwal // *Indian Journal Psychiatry.* — 2008. — P. 157—167.
37. Somatoform disorders / O. Fiertag, S. Taylor, A. Tareen, E. Garralda // *IACAPAP e Textbook of Child and Adolescent Mental Health* / Rey J. M. (ed). — Geneva : International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2012. — P. 21.
38. Somatoform syndromes and disorders in a representative population sample of adolescents and young adults. Prevalence, comorbidity and impairments / R. Lieb, H. Pfister, M. Mastaler [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* — 2000. — Vol. 101. — P. 194—208.

Психосоматические расстройства у детей. Актуальность проблемы в современной педиатрии (часть II)

Л.В. Пыпа, Ю.Н. Лисица, Р.В. Свистильник

Винницкий национальный медицинский университет им. М. И. Пирогова, Украина

Проведен аналитический обзор мировой литературы, в которой освещена актуальность, современный взгляд на патогенез, клинику, диагностические критерии соматоформных расстройств у детей и подростков и социальное значение этих заболеваний. Рассмотрены методы лечения и профилактики соматоформных расстройств согласно последним рекомендациям, основанным на принципах доказательной медицины,

Ключевые слова: психосоматические расстройства, невроз, вегетативная дисфункция, дети.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):135-139; doi10.15574/SP.2015.68.135

Psychosomatic frustration at children. The problem urgency in modern pediatrics (part II)

L.V. Pypa, J.N. Lisitsa, R.V. Svistilnik

Vinnitsa national medical university of M.I. Pirogova, Vinnitsa, Ukraine

The resume. It is spent the state-of-the-art review of the world literature in which the urgency, a modern view on патогенез, clinical displays, diagnostic criteria соматоформных frustration at children and social value of these diseases is shown. Key recommendations about their treatment and preventive maintenance are considered agree last recommendations which are considered from positions доказательной medicine.

Keywords: psychosomatic frustration, a neurosis, vegetative dysfunction, children.

Сведения об авторах:

Пыпа Лариса Владимировна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии ФПО Винницкого национального университета им. Н.И.Пирогова. Адрес: г. Хмельницкий, Старокостянтиновское шоссе, 26/3; тел.: (+0382)221037; e-mail: pipa_l_v@ukr.net.

Лисица Юлия Николаевна — ассистент каф. педиатрии ФПО Винницкого национального университета им. Н.И.Пирогова. Адрес: г. Хмельницкий, Старокостянтиновское шоссе, 26/3; тел.: (+0382)224166; e-mail: 777uliya@gmail.com.

Свистильник Руслан Владимирович — к.мед.н., ассистент каф. неврологии Винницкого национального университета им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Хмельницкий, Старокостянтиновское шоссе, 26/3; тел.: (+0382)650228; e-mail: rus80ua@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 15.02.2014 г.

«Медико-социальные аспекты диагностики, лечения и реабилитации заболеваний у детей»

**19–20 апреля 2015 г.
г. Киев**

**С.П. Дубина, О.С. Евтушенко, Н.В. Яновская,
С.К. Евтушенко, Е. М. Фомичёва**

Диагностика и терапия различных форм энуреза у детей

Областной детский клинический Центр нейрореабилитации, г. Донецк

В статье рассматриваются вопросы диагностики и комплексного лечения энуреза у детей, включающего режим, диету, медикаментозное лечение, специальный комплекс ЛФК, рефлексотерапию, физиотерапию, массаж, психотерапию. Представлены результаты лечения энуреза различной степени выраженности у 64 детей в возрасте от 5 до 15 лет. У 14 детей стойкий положительный эффект наблюдался уже после первого курса лечения, у 18 детей отмечалось существенное улучшение, у 27 детей — улучшение, частичный эффект достигнут у 5 детей. Итоги лечения оценивались по специально разработанной шкале динамического наблюдения детей с нарушением функции выделения.

Ключевые слова: энурез, акупунктура, минирин, субутин.

Проблема лечения энуреза является по-прежнему актуальной и до конца не решённой [1]. Это связано с достаточно большой распространённостью данной патологии (частота энуреза у детей колеблется от 2,5% до 30%) и её социальной значимостью (снижение качества жизни ребёнка, отрицательное влияние на формирование личности и характера, что затрудняет адаптацию больных в обществе) [2,5]. Всё чаще приходится сталкиваться с энурезом как проявлением миелодисплазии [6,9,10]. В последнее время участились случаи энурез-эпилепсии [3].

Общие принципы лечения энуреза включают в себя, прежде всего, комплексность, учёт этиологии и формы энуреза, определённый режим и диету, медикаментозное лечение, немедикаментозные воздействия (психотерапия, физиотерапия, массаж, ЛФК, иглорефлексотерапия, фитотерапия, заинтересованность и активное участие в процессе лечения ребёнка и родителей) [7,8].

В Центре выделены специализированные стационарные койки для лечения детей с энурезом. В течение последних трех лет в Центре пролечено 64 человека с энурезом в возрасте от 5 до 15 лет (основную группу составили дети до 10 лет — 58 чел.), из них у 42 детей диагностирован невротический энурез, у 12 детей — невротический энурез, в 10 случаях энурез был проявлением миелодисплазии.

До начала курса реабилитации дети были тщательно обследованы. Клинический осмотр включал анализ соматического статуса, оценку психофизического развития детей.

Анализ неврологического статуса основывался на анамнезе, определении характера нарушений мочеиспускания, оценки характера сна.

В рамках неврологического обследования детей выполняли электроэнцефалографию, доплерографию сосудов головного мозга, обзорную рентгенографию пояснично-крестцового отдела позвоночника; детям с миелодисплазией проводили ЭМГ и МРТ спинного мозга. Оценка эффективности лечения проводили по специально разработанной шкале динамического наблюдения детей с нарушением функции выделения (С.К. Евтушенко, С.П. Дубина, 2007), которая предусматривает суммарную оценку ощущения наполнения в мочевом пузыре и функцию детрузора.

Все дети осматривались психиатром, психологом, урологом и нефрологом, девочки — гинекологом.

Лабораторно-диагностическое обследование включало общую схему обследования детей с нефро-урологической патологией (повторные, неоднократные анализы мочи; общий анализ крови; кал на яйца глистов и соскоб на энтеробиоз; УЗИ почек, мочевого пузыря и мочевыводящих протоков).

По клиническому течению: в 40% случаев энурез отмечался почти каждую ночь (0 баллов по шкале),

в 32% случаев — два раза в неделю (1 балл по шкале), в 25% — 4–5 раз в месяц, в 3% — 2–3 раза в месяц (2 балла по шкале). Все дети не просыпались после мочеиспускания из-за очень крепкого сна; родители обращали внимание на учащение энуреза при утомлении. «Не переживали» из-за случившегося мочеиспускания 15% детей.

При исследовании неврологического статуса у 18% детей изменений не выявлено, у 12% выявлены симптомы церебрастении, у остальных отмечалась рассеянная микроорганическая симптоматика.

Изменения на ЭЭГ (неспецифического характера) выявлены у 13% обследуемых. В частности, при проведении видеомониторинга ночного сна у двоих детей (не вошедших в разработку) были выявлены эпилептические феномены на ЭЭГ и диагностирована энурез-эпилепсия.

При проведении УЗДГ сосудов головного мозга и шеи у 16 детей выявлены незначительные изменения в виде дистонии, у 10 — затруднение венозного оттока, у 6 — асимметрия кровотока по позвоночным артериям.

По результатам УЗИ почек, мочевого пузыря и мочевыводящих протоков у 7 детей обнаружены признаки нейрогенной дисфункции мочевой системы.

При проведении обзорной рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника у троих детей выявлен S-образный сколиоз нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника, у 27 детей выявлена *shina bifida* в пояснично-крестцовом отделе позвоночника.

При проведении стимуляционной ЭМГ у шестерых больных отмечено незначительное снижение скоростей распространения возбуждения по нервам нижних конечностей.

При исследовании спинного мозга методом МРТ у восьмерых детей патологии со стороны спинного мозга не выявлено. У одного больного выявлено расширение спинномозгового канала на уровне Th12-L4. Симптоматика ювенильного остеохондроза выявлена у семерых детей.

Всем детям проводили комплексное лечение энуреза. Ребёнка и родителей информировали о необходимости глубокой заинтересованности и активного участия

в лечебном процессе. Методика лечения включала в себя: режим, диету, специальный комплекс ЛФК, рефлексотерапию (с использованием биологически активных точек, находящихся на меридианах мочевого пузыря (V23, 28, 31,40, 60, 62), почек (R2,3,7), желудка (E36), переднесрединного (I2,3,4,6), заднесрединного (T4,14,20) меридианов селезенки (RP6)). При миелодисплазии стимуляция спинальных рефлексов осуществлялась электроакупunkturой точек переднесрединного и заднесрединного меридианов (I1T1) с подключением на иглы постоянного электрического тока силой, вызывающей подпороговые ощущения (5–10 микроампер), в течение 3–5–7–10 минут в зависимости от возраста, с помощью аппарата Laspeg (Япония). Физиотерапию назначали (амплипульс, «Миотон» №10–12) при гипорефлекторном мочевом пузыре, также назначались специально разработанный сегментарный массаж и психотерапия. Медикаментозное лечение: при первичном энурезе использовали минирин, начиная с 0,2 мг на ночь, с последующим постепенным увеличением дозы при необходимости до 0,6 мг; при гиперрефлекторном нестабильном мочевом пузыре применяли сибутин в возрастных дозах; для улучшения метаболических и биоэнергетических процессов в нервных клетках использовали препараты, влияющие на нейромедиаторные системы мозга, — когнум, ноофен, гамалете-В6 и др.; при невротическом недержании мочи назначались седативные мягко действующие препараты — киндинорм, тенотен, персен и др., при неэффективности в отдельных случаях использовали нейролептики (сонапакс) в малых дозах и короткими курсами.

Большинство детей проходили повторные курсы лечения (один раз в 3–4 месяца) в зависимости от тяжести состояния. Эффективность лечения зависела от причины возникновения энуреза. У 14 детей стойкий положительный эффект наблюдался уже после первого курса лечения, у 18 детей — существенное улучшение, у 27 детей — улучшение, частичный эффект достигнут у 5 пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Агапов Е. В. Эффективность десмопрессина у детей с первичным ночным энурезом / Е. В. Агапов, В. В. Длин, И. М. Османов // Вестн. педиатрич. фармакол. инутрициол. — 2006. — Т. 3, № 6. — С. 15–19.
- Евтушенко С. К. Восстановительная терапия нарушенных выделительных функций у детей / С. К. Евтушенко, С. П. Дубина // Актуальные вопросы неврологии. — Тернополь, 2007. — С. 147–149.
- Казанская И. В. Энурез: классификация, причины, диагностика и лечение / И. В. Казанская, Т. В. Отпущенкова // Вопр. совр. педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 6. — С. 58–66.
- Павлов А. Ю. Дисфункции мочевого пузыря у детей: некоторые вопросы диагностики и пути эффективной терапии / А. Ю. Павлов, В. В. Ромих, Н. Г. Москалёва // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 5. — С. 51–53.
- Ситко Л. А. К патогенезу некоторых форм нарушения функции тазовых органов у детей / Л. А. Ситко, А. В. Писклаков // Педиатрия. — 2001. — № 2. — С. 32–34.
- Маслова О. И. Лечение первичного энуреза у детей / О. И. Маслова, В. М. Студеникин, В. И. Шелковский. — М.: Ферринт, 2007.
- Длин В. В. Сравнительная эффективность двух форм минирина у детей с первичным энурезом / В. В. Длин, Е. Г. Агапов, С. Л. Морозов // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии 2012. — № 5. — С. 125–129.
- Гаткин Е. Я. Эффективность применения лазеротерапии в лечении детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря / Е. Я. Гаткин // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2009. — № 3. — С. 66–71.
- Сеймівський Д. А. Урологічні захворювання в дітей / Д. А. Сеймівський // Сімейна медицина. — 2008. — № 3. — С. 46–49.
- Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients / Dik P., Klijn A. J., van Gool J. D. [et al.] // Eur. Urol. — 2006. — Vol. 49 (5). — P. 908.
- Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida / de Jong T. P., Chrzan R., Klijn A. J., Dik P. // Pediatr Nephrol. — 2008. — Vol. 23 (6). — P. 889.

Діагностика і терапія різних форм енурезу у дітей

С.П. Дубина, О.С. Євтушенко, С.К. Євтушенко, Н.В. Яновська, Є.М. Фомічова

У статті розглядаються питання діагностики та комплексного лікування енурезу, що включає режим, дієту, спеціальний комплекс ЛФК, рефлексотерапію, фізіотерапію, масаж, психотерапію, медикаментозне лікування. Наведені результати лікування енурезу різного ступеня у 64 дітей віком від 5 до 15 років. У 14 дітей стійкий позитивний ефект спостерігався вже після першого курсу лікування, у 18 дітей відзначалося істотне поліпшення, у 27 дітей — поліпшення, частковий ефект досягнутий у 5 дітей. Результати лікування оцінювалися за спеціально розробленою шкалою динамічного спостереження дітей з порушенням функції виділення.

Ключові слова: енурез, акупунктура, мінірин, сібутін.

Diagnosis and treatment of various forms enuresis in children

S.P. Dubina, O.S. Yevtushenko, S.K. Yevtushenko, N.V. Yanovskaya, E.M. Fomichyova

The article examines the complex treatment of enuresis, including rest, diet, a special set of physical therapy, reflexology, physiotherapy, massage, psychotherapy, medication. Results of treatment of enuresis in 64 children aged 5 to 15 years. In 14 children a stable positive effect was observed after the first course of treatment in 18 children showed a significant improvement, improvement — in 27 children achieved a partial response — in 5 children. Results of treatment were assessed by a specially developed scale dynamic observation of children with impaired excretion.

Key words: enuresis, acupuncture, minirin, sibutin.

Е.П. Здыбская, О.Б. Хмиль, Н.А. Показий, А.В. Гринюк
Оценка состояния взрослых пациентов с фенилкетонурией, не прошедших неонатальный скрининг

Харьковский специализированный медико-генетический центр,
 Украина, e-mail: mgc@ukr.net

Введение

Фенилкетонурия (ФКУ) является наследственно обусловленным нарушением обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина (ФА), развивающимся в результате дефицита фермента фенилаланин-4-гидроксилазы (ПАН) или его кофактора тетрагидробиоптерина.

По данным неонатального скрининга, который проводится в Харьковском специализированном медико-генетическом центре (ХСМГЦ), частота выявления ФКУ в Северо-Восточном регионе Украины составляет 1:6600. Наиболее часто встречаются классические формы ФКУ, при которых диетотерапия является единственным эффективным методом лечения. На долю «атипичных» форм заболевания приходится 1–3% случаев. Но даже у пациентов, которым проводилось лечение с раннего возраста, могут возникать неврологические и психиатрические проблемы, учитывая, что не всегда ФКУ является единственным обменным нарушением, не говоря уже о больных с поздно установленным диагнозом. Высказано предположение о возможности повышения эффективности лечения пациентов с ФКУ за счет аналитической оценки показателей аминокислот крови и органических кислот мочи (Е.Я. Гречанина, 2013 г.)

Цель. Оценить целесообразность мониторинга аминокислот крови и органических кислот мочи для эффективности патогенетической коррекции.

Материалы и методы. В ХСМГЦ было проведено обследование 34 семей из 11 областей Украины, имеющих детей с ФКУ, которые не попали в программу неонатального скрининга. Контрольная группа составила 18 человек, диагноз ФКУ которым был установлен при проведении массового селективного скрининга. У 19 детей с гиперфенилаланинемией (ГФА), резистентной к лечению специальной диетой, был проведен поиск недостаточности кофактора тетрагидробиоптерина (ВН4).

Результаты и обсуждение. При данном обследовании было выявлено, что возрастной диапазон пациентов на

момент постановки им диагноза ФКУ составил от 6-ти месяцев до 4-х лет, наиболее часто — в 35% случаев — в возрасте от 1-го до 2-х лет. Диапазон уровня ФА в сухих пятнах крови составил 4,1–33,2 мг% (норма 0,1–2,5 мг%).

Всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование мутации R408W гена ПАН. Данная мутация встречалась в 29-ти семьях (85%), причем у 13-ти семей (38%) дети были гомозиготными носителями.

При исследовании биохимических показателей крови было установлено, что наиболее часто встречаемыми являются следующие изменения: повышение уровней кальция и лактатдегидрогеназы — у 29,4%, повышение уровня трансаминаз — у 26,6%, нарушение липидного обмена — у 23,5%; снижение глюкозы, мочевины и мочевой кислоты — у 17,6% пациентов.

В результате исследования полиморфных вариантов генов системы фолатного цикла были обнаружены различные варианты мутаций: компаунд Htzg MTHFR C677T / MTRR A66G, компаунд Htzg MTHFR C677T / MTR A2756G. Генотип Hmzg MTHFR C677T; Htzg MTR A2756G; Htzg MTHFR C677T были обнаружены в 15 %. Соответственно примерно у 30% было выявлено повышение уровня гомоцистеина крови более 12 мкмоль/л (у 2-х более 50 мкмоль/л). Полученные показатели позволили заподозрить, что в этих случаях мы имели дело с сочетанным нарушением обмена аминокислот — ФА и метионина (Мет). Данная синтропия указывает на необходимость более специфического подхода к диетотерапии — элиминации из рациона не только ФА, но и Мет.

Для поиска атипичных форм ФКУ у детей, которые не реагировали должным снижением цифр ФА при лечении специальными продуктами питания, был проведен забор крови для исследования недостаточности ВН4. Исследования были выполнены в лаборатории клинической химии и биохимии, проф. Нинад Блау (г. Цюрих (Швейцария)). Были получены следующие результаты:

- снижение активности дегидроптеринредуктазы (ДГПР) – 9 (40,91%)
- снижение уровня неоптерина – 10 (45,45 %);
- снижение уровня биоптерина – 2 (9,09 %);
- дефект ДГПР, редукция активности фермента – 2 (10,53%);
- частичная редукция активности, возможно, гетерозиготное носительство ДГПР – 4 (21,05%).

При оценке неврологического статуса обследуемых пациентов, были установлены следующие нарушения нервной системы: поражение черепно-мозговой иннервации – 26,5%, пирамидная недостаточность – 64,7%, тонусные нарушения – 41,2%, стереотипии – 11,7%, ликворно-гипертензионный синдром – 5,8%, подкорковый синдром – 2,9%, эхолалия – 2,9%. При обследовании контрольной группы, с ФКУ, были получены такие данные: поражение черепно-мозговой иннервации – 14,7%, пирамидная недостаточность – 32,3%, тонусные нарушения – 32,3%. Другие изменения не обнаружены.

Также проводилась сравнительная характеристика психических нарушений в обеих группах. Умственная отсталость различной степени тяжести была диагностирована у 73,5% пациентов с поздно диагностированной

ФКУ, причем тяжелая степень умственной отсталости (олигофрения) составила 26%. В контрольной группе умственной отсталости не выявлено. Психические нарушения в данной группе были представлены легкой задержкой психо-речевого развития у 29% пациентов. Кроме того, в основной группе были выявлены и другие нервно-психические нарушения, отсутствующие в контрольной группе: астено-невротический синдром, эписиндром, обсессивно-компульсивное расстройство, эмоционально-волевое нарушение, дефицит внимания.

Выводы. Поздняя диагностика ФКУ приводит к полной манифестации нарушения обмена веществ и к инвалидизации. Благодаря введению массового скрининга стала возможна ранняя диагностика ФКУ, а значит и адекватное лечение, которое позволяет предотвратить или свести к минимуму обнаруженные в данном обследовании патологические проявления. Выявление атипичных форм обязывает проводить лечение с помощью предшественников нейротрансмиттеров либо препаратами ВН4. Учитывая сочетание нарушения обмена нескольких аминокислот – ФА и Мет, необходимо создавать новое специальное лечебное питание – смесь без содержания данных аминокислот.

В.І. Козявкін, О.О. Качмар

Реабілітаційна комп'ютерна ігротерапія із використанням танцювального килимка

Міжнародна клініка відновного лікування

Добре відомо, що відновлення рухових функцій залежить від пластичності нервової системи, яку стимулює багаторазове повторення необхідних рухів, інтенсивність тренувань та позитивна мотивація до тренувань.

Зацікавити дитину в процесі реабілітації, мотивувати її до активного включення в процес фізичної реабілітації допомагають спеціально розроблені реабілітаційні комп'ютерні ігри. Виконуючи ту чи іншу вправу, пацієнт одночасно грає у комп'ютерну гру, яка мотивує його до тренування рухів, сприяє розвитку швидкості реакції, координації і рівноваги.

Реабілітаційні ігри можуть застосовуватися як в умовах лікувального закладу, так і вдома. Вони не потребують дорогого обладнання, а комп'ютер з доступом до Інтернету є у більшості сімей.

Важливо, що всі реабілітаційні ігри мають можливість індивідуального налаштування параметрів складності для кожного пацієнта відповідно до рівня його моторного розвитку. Адже ігрове тренування може бути ефективним лише при адекватній складності завдань.

Для тренування рівноваги та крокових рухів розроблено реабілітаційні ігри, які керуються через танцювальний мат. Танцювальний мат (Dance Mat) – це ігровий контролер у вигляді килимка, розділеного на дев'ять секторів із сенсором дотику у кожному з них. Для керування грою необхідно наступати ногою на відповідний сектор. Килимок можна вільно придбати в Інтернет-магазинах комп'ютерних ігор.

Під час гри необхідно слідувати за зображенням на екрані та наступати на відповідні квадрати на килимку. Танцювальний килимок широко використовується для танцювальних ігор, проте наявні у продажу ігри занадто

складні для пацієнтів з руховими порушеннями. Саме тому було розроблено ряд спеціальних реабілітаційних степ-ігор для осіб з обмеженими можливостями.



Рис.1. Дитина з церебральним паралічем грає в комп'ютерну гру на танцювальному килимку

Таблиця

Результати оцінювання рівноваги у пацієнтів з церебральними паралічами

| Пацієнт | Дитяча шкала рівноваги | | | «Вставай та йди» | | | «4-квадрати» | | | Стабілометрія | | |
|---------|------------------------|-------|---------|------------------|-------|---------|--------------|-------|---------|---------------|-------|---------|
| | до | після | різниця | до | після | різниця | до | після | різниця | до | після | різниця |
| НВ | 41 | 44 | 3 | 18 | 12 | -6 | 30 | 28 | -2 | 10 | 14 | 4 |
| ЛА | 52 | 53 | 1 | 10 | 8 | -2 | 18 | 13 | -5 | 5 | 9 | 4 |
| ГЕ | 47 | 49 | 2 | 11 | 9 | -2 | 12 | 10 | -2 | 11 | 12 | 1 |
| СА | 52 | 54 | 2 | 6 | 5 | -1 | 5 | 5 | 0 | 18 | 28 | 10 |
| АІ | 53 | 53 | 0 | 7 | 7 | 0 | 6 | 6 | 0 | 29 | 30 | 1 |
| Середнє | 49 | 50.6 | 1.6 | 10.4 | 8,2 | -2.2 | 14.2 | 12.4 | -1.8 | 14.6 | 18.6 | 4 |

Метою даного дослідження було оцінити вплив домашніх занять спеціальними комп'ютерними іграми із використанням танцювального килимка. Попереднє оцінювання розроблених степ-ігор для тренування рівноваги проводили на п'яти пацієнтах з дитячими церебральними паралічами віком 9–13 років. Більшість пацієнтів були віком 9–10 років, переважно зі спастичним тетрапарезом, та за моторним розвитком відповідали II рівню за GMFCS.

Усі пацієнти дали попередню згоду на участь у дослідженні. Реабілітаційні заняття проводились вдома, усі учасники грали у спеціальні комп'ютерні ігри на танцювальному килимку впродовж двох тижнів щоденно 15–20 хвилин. Реабілітаційні заняття передбачали попередній детальний інструктаж батьків щодо правильності вихідних положень, відповідності рухових дій та техніки безпеки під час проведення занять. Надавалась повна технічна підтримка із відповідним обладнанням (танцювальний килимок).

Дослідження включало двохетапне обстеження: до застосування спеціальних комп'ютерних ігор вдома та через два тижні після домашніх реабілітаційних занять. Оцінка результатів застосування реабілітаційних ігор проводилася на основі аналізу даних стабілометрії

пацієнта, дитячої шкали рівноваги (Pediatric Balance Scale); тесту для визначення функції ходьби «Вставай та йди» («Up and go»); степ-тесту «4-квадрати» («Four Square step test»).

Результати оцінювання учасників при повторному обстеженні за зазначеними шкалами та тестами наведені у таблиці. Після двох тижнів щоденних тренувань вдома спостерігалось значне покращання рівноваги у чотирьох із п'яти пацієнтів. Результати оцінювання за дитячою шкалою рівноваги покращились в середньому на 1,6 бала; час виконання тесту «Вставай та йди» знизився в середньому на 2,2 секунди. Показники степ-тесту «4-квадрати» також знизились у середньому на 1,8 секунди. За даними стабілометрії, площа стабілограми знизилася в середньому на 4 бали під час курсу занять реабілітаційними іграми вдома.

Висновки

Розроблені степ-ігри є корисним ігровим реабілітаційним компонентом для осіб з руховими порушеннями. Попередні результати вказують на покращання рівноваги у хворих з церебральними паралічами після курсу реабілітаційних ігор.

О.В. Старостюк

Організація роботи лікаря ЛФК в умовах реабілітаційного відділення будинку дитини

лікар з лікувальної фізкультури, лікар-педіатр II категорії
лікар ЛФК КЗ «Рівненський обласний спеціалізований будинок дитини»

Відповідно до Державної цільової соціальної програми реформування системи закладів для дітей-сиріт та дітей, позбавлених батьківського піклування, затвердженої постановою Кабінету Міністрів України від 17.10.2007 р. № 1242, та наказу МОЗ України від 02.02.2010 р. № 70 «Про заходи щодо розвитку будинків дитини», на базі Рівненського обласного спеціалізованого будинку дитини працює відділення медичної та психолого-педагогічної реабілітації для дітей з органічними ураженнями нервової системи та порушенням психіки. Відділення включає фізіотерапевтичний кабінет, кабінет теплотікування, басейн, спелеотерапію, масаж, ЛФК, механотерапію, мануальну терапію, артикуляційного масажу, також є педагогічні кабінети логопедичні, арт-терапії, музичної

терапії, кабінет терапії за технологією М. Монтесорі, казкотерапії, сенсорний, релаксації.

Відділення реабілітації створювалось поступово з двох груп в межах загальної чисельності працівників та в межах фонду оплати праці. Проводилась перепідготовка кадрів будинку дитини для роботи у новостворених реабілітаційних кабінетах.

Відділення реабілітації працює з 2009 року, кількість бажаючих проходити курс реабілітації показує, що потрібно далі розширюватись. У 2014 році збільшилась потужність відділення до 100 дітей з денним перебуванням. Відкриті групи зі стаціонарним перебуванням дітей-інвалідів, які проживають у районах, що мають статус постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. Приймаються діти від 1 до 6 років.

Одне з провідних місць у комплексному лікуванні займає масаж і лікувальна фізкультура, які є природними методами, що сприяють відновленню порушених функцій ЦНС, опорно-рухового апарата і спрямовані на активацію компенсаторних можливостей організму, зменшення спастичності м'язів і контрактур.

Перед призначенням процедур масажу, механотерапії, лікувальної фізкультури і стоунтерапії проводиться первинний огляд лікарем ЛФК. Під час первинного огляду лікар ЛФК оцінює стан дитини, рівень розвитку великих моторних функцій, наявність контрактур, порочних установок і визначає методику занять. На кожному дитину заводиться картка, у якій лікар записує висновок про стан фізичного і моторного розвитку, складає мету реабілітації і описує методи її досягнення. Інтенсивність навантаження визначається залежно від стану, віку дитини, курсу реабілітації. Враховується також те, яку активність мала дитина між курсами.

Лікар ЛФК керує роботою медсестер з масажу, лікувальної фізкультури, присутній на заняттях з хворими і здійснює лікарсько-педагогічний контроль за ними. Під час занять фізкультурою дуже важливо навчити батьків

правильно виконувати основні вправи, які їм потрібні на кожен день, оскільки лише безперервне тренування є запорукою досягнення результатів. Лікар проводить поточні огляди, щоб визначити ефективність реабілітації і внести корективи.

Успішно працюють кабінети артикуляційного масажу і стоунтерапії. Лікар корегує послідовність процедур: стоунтерапія призначається перед масажем і фізкультурою для розслаблення, розігріву м'язів, артикуляційний масаж іде в комплексі з парафіном на артикуляційну зону і призначається безпосередньо перед заняттями з логопедом.

Після закінчення терміну реабілітації проводиться заключний огляд, під час якого оцінюється ефективність лікування і даються рекомендації щодо занять дома на період між курсами.

Враховуючи зростання в Україні дітей з вадами розвитку та особливими потребами, необхідно використовувати кадрові потенціал, матеріально-технічну базу будинків дитини України, поступово переводити їх в центри медико-педагогічної та соціальної корекції дітей з особливими потребами, враховуючи регіональну складову та рівень захворюваності дітей на даних територіях.

Н.В. Яновская, С.К., Евтушенко, О.С. Евтушенко

Особенности патологии цнс у детей, рожденных с использованием экстракорпорального оплодотворения, и возможности медицинской реабилитации

Областной детский клинический Центр нейрореабилитации, Донецк

В тезисах описаны особенности патологии ЦНС у детей, рожденных с использованием экстракорпорального оплодотворения, а также опыт медицинской реабилитации данной категории детей.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, дети, этиология, органические заболевания ЦНС, реабилитация.

В последние годы активно развиваются новые репродуктивные и реанимационные перинатальные технологии, которые, с одной стороны, способствуют преодолению бесплодия и обретению материнства, сохранению жизни глубоко недоношенным детям, с другой — являются возможным источником неврологических органических заболеваний у детей, в том числе церебрального паралича (ЦП), а в дальнейшем, возможно, и инвалидности. В связи с этим возникла необходимость в разработке, прежде всего медицинской реабилитации, подобных детей.

В Центре прошли лечение 104 ребенка (56 мальчиков, 48 девочек), рожденных с использованием ЭКО (в возрасте от 3 мес.). По нозологическим группам дети распределились следующим образом: врожденные аномалии головного мозга — 56 детей; ЦП: двойная гемиплегическая форма — 21 человек, диплегическая форма — 4 ребенка; синдром двигательных нарушений, задержка стато-моторного и психоречевого развития отмечалась у 23 детей. Оценка психомоторного развития детей раннего возраста проводилась по стандартизированной шкале INFANIB (Infant Neurological International Battery, 1995), которая предусматривает тестирование по 20 пунктам с оценкой в

баллах от 0 до 5. Суммарная оценка может соответствовать одному из трех диапазонов — «патология», «транзиторное нарушение» или «норма». Цифровое значение диапазона зависит от возраста ребенка с учетом степени гестационной зрелости. Всем детям проводились МРТ головного мозга в сосудистом режиме, ЭЭК, ЭхоКГ, ЭКГ, ЭНМГ, генетическое обследование (при подозрении на хромосомную патологию). У матерей данной категории детей длительность бесплодного периода достигала пяти и более лет, отмечались хронические гинекологические и соматические заболевания, более чем у 50% случаев акушерский анамнез был отягощен предшествовавшими медицинскими абортами, самопроизвольными выкидышами, антифосфолипидным синдромом, внематочной беременностью и другими нарушениями. Настоящие беременности наступили в результате проведения ЭКО (от 2 до 5 попыток). В 65% случаев дети рождались от многоплодных беременностей (двойни, тройни).

Дети, рожденные с использованием ЭКО, отличались тяжестью по основному заболеванию, у них отмечались выраженные двигательные нарушения в виде спастических и смешанных тетрапарезов, выраженная задержка

моторного и психоречевого развития, чаще отмечались эпилептические синдромы. При проведении МРТ головного мозга у детей данной группы чаще отмечались выраженные патологические изменения, различные аномалии развития головного мозга, кортикальная дисплазия (лиссэнцефалия (агирия), пахигирия, микрополигирия, шизэнцефалия, изменения носили очаговый и генерализованный характер). Более трети от числа пролеченных детей имели серьезные зрительные нарушения, аномалии развития головного мозга сочетались с микроаномалиями со стороны сердца: у детей при проведении ЭхоКГ выявлены МАРС в виде ООО, абберантных хорд.

Учитывая особенности патологии со стороны ЦНС у детей, рожденных при помощи ЭКО, тяжесть состояния по основному заболеванию, резистентность к проводимой терапии, наличие выраженной задержки психомоторного развития, редукции примитивных рефлексов, наличие дистонических атак и эпилептического синдрома, в Центре разработана и внедрена специальная методика ранней реабилитации детей данной группы. Комплекс реабилитационных мероприятий включает в себя медикаментозные и немедикаментозные методы лечения; разработаны специальные методики физиотерапевтического лечения: щадящего массажа, комплекса ЛФК с элементами Войта, проводится мягкая мануальная терапия (по О.С. Евтушенко), электровакуумстимуляция мышц спины при помощи аппарата «ВакоТрон», мануальная кровать в мягких режимах, электромиостимуляция в щадящих режимах. Используются неинвазивные и безболезненные методы рефлексотерапии: чрезкожная электропунктура корпоральных точек на аппарате «Ласпер», лазеропунктура, магнитотерапия; проводится также синглетно-кислородная терапия. Медикаментозное лечение проводится по синдромологическому принципу, включая

ноотропную и нейротрофическую терапию: цераксон по 1 мл 2 раза в день, цереброкурин 0,5 мл в/м №10, дельта-лицин в н/х №5; при наличии эпилептического синдрома назначалась кешпра (раствор для перорального применения 20–60 мг/кг/в день), при корковых миоклониях дети получали ноотропил в сиропе в дозировке 7,2 г/с — 24 г/с; учитывая, что дети имели дефицит массы тела, назначалась трофическая терапия (агвантар в дозировке 30–75 мг/с, кудесан по 3–5 к/сут), проводилась также иммуностимулирующая терапия (бронхомунал П).

В результате проведенного лечения отмечается положительная динамика со стороны показателей психомоторного развития, после лечения по стандартизированной шкале INFANIB балльная оценка возросла на 7,4 балла ($p < 0,01$).

Таким образом, проведение реабилитационных мероприятий позволило уменьшить речевые, когнитивные и двигательные нарушения и тем самым улучшить качество жизни ребенка и его социальную адаптацию.

В заключение следует отметить, что обсуждавшиеся проблемы ни в коей мере не умаляют значимости вспомогательных репродуктивных технологий в преодолении бесплодия. Необходимо уделять первоочередное внимание профилактике бесплодия, оздоровлению подростков и воспитанию адекватного репродуктивного поведения. Необходимо усилить генетический контроль за качеством оплодотворенных яйцеклеток путем включения в обязательную программу преимплантационного скрининга на хромосомную патологию, иммуногенетического скрининга, направленного на выявление HLA-антигенов-агрессоров, которые играют роль своеобразных маркеров отдельных форм церебрального паралича и степени его тяжести, что отражено в кандидатской диссертации О.С. Евтушенко (1998 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кешишян Е. С. Состояние и здоровья детей, рожденных после корпорального оплодотворения / Е. С. Кешишян, А. Д. Царегородцев, М. И. Зиборова // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2014. — № 5. — С. 15–25.
2. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев. — М.: Триада-Х, 2001. — 640 с.
3. Евтушенко С. К. Гіпокстчні ушкодження головного мозку у новонароджених / С. К. Евтушенко, О. П. Шестова, Т. М. Морозова. — К.: Інтермед, 2003. — 101 с.
4. Журба Л. Т. Принципы ранних лечебно-коррекционных мероприятий у детей с факторами риска развития детского церебрального паралича / Л. Т. Журба, О. В. Тимонина // Детская и подростковая реабилитация. — 2004. — № 2 (3). — С. 58–60.
5. Реабилитация недоношенных детей с перинатальной патологией на протяжении первого года жизни / Яцык Г. В., Бомбардирова Е. П., Акоев Ю. С. [и др.] // Детская и подростковая реабилитация. — 2004. — № 2 (3). — С. 11–21.
6. Бомбардирова Е. П. Лечение и реабилитация перинатальных поражений нервной системы у детей первых месяцев жизни / Е. П. Бомбардирова, Г. В. Яцык, А. А. Степанов // Лечащий врач. — 2005. — № 2. — С. 1–5.
7. Скворцов И. А. Развитие нервной системы у детей (нейроонтогенез и его нарушения) / И. А. Скворцов. — М., 2000. — 200 с.

Особливості патології ЦНС у дітей, народжених з використанням екстракорпорального запліднення, та можливості медичної реабілітації

Н.В. Яновська, С.К. Євтушенко, О.С. Євтушенко

У тезах описані особливості патології ЦНС у дітей, народжених за допомогою екстракорпорального запліднення, а також досвід медичної реабілітації даної категорії дітей.

Ключові слова: екстракорпоральне запліднення, діти, етіологія, органічні захворювання ЦНС, реабілітація.

Peculiarities of CNS pathology of children born with the use of extracorporeal fertilization and possibilities of medical rehabilitation

N.V. Yanovskaya, S.K. Yevtushenko, O.S. Yevtushenko

Peculiarities of CNS pathology of children born with the use of extracorporeal fertilization and the experience of medical rehabilitation of this children category are described in the article.

Key words: extracorporeal fertilization, children, etiology, organic deceases of CNS, rehabilitation.



від **45** кг¹



від **15** кг²



від **5** до **14** кг³



Регістраційне посвідчення МДЗУ № 14/7234/02/2011 від 01.07.2010 р., № 01.07.2015 р.;
№ UN77234/03/02 від 14.12.2012 р., № 14.12.2017 р.; № UN77234/03/01 від 31.08.2012 р., № 31.08.2017 р.

АЗИМЕД®

Інфекції долає просто, незалежно від зросту

Азимед®, таблетки^{1, 5}

Діюча речовина: азитромицин (азитромицин); 1 таблетка містить азитромицину дигідрату, у перерахуванні на азитромицин, 500 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитромицин.

Код АТС J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитромицину:

- Інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- Інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- Інфекції шкіри та м'яких тканин: хронічна мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні пiodерматози;
- Інфекції, що передаються статевим шляхом; неускладнений уретрит/дизартрит;
- Інфекції шлунка та дванадцятипалої кишки, спричинені *Helicobacter pylori*, у складі комплексної терапії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків, через теоретичну можливість ерготизму азитромицин не слід призначати одночасно з похідними ріжків; дана лікарська форма не призначена для лікування дітей з масою тіла до 45 кг.

Побічні реакції. Свербіж, висипання на шкірі; нудота, діарея; головний біль (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування препарату)⁶.

¹ Азимед® 500 мг №3 від 45 кг

² Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл дітям від 15 кг

³ Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл дітям від 5 кг до 14 кг

⁴ Оцінка взаємозамінюваності Азимед® — біоеквівалентності доксицикліну

І. А. Зулявська, д. мед. н., професор, Н. П. Безупайко, к. мед. н., доцент; В. В. Лубина, к. біол. н., І. Н. Орлова, І. В. Куріш, к. ф. хімії, Київський національний університет імені Шевченка; Харків, ПІ – державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України; Корпорація «Артеріум», Київ, №1 (167) / 2013, «Ліки України».

⁵ Інформація надана в скороченому вигляді. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату Азимед®, таблетки.

⁶ Інформація надана в скороченому вигляді. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату Азимед®, порошок для оральної суспензії.

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139)

* Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ

Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників.

Для використання в професійній діяльності.

■ Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу⁴

■ Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день^{2, 3, 5, 6}

Азимед®, порошок для оральної суспензії^{2, 3, 6}

Склад. Діюча речовина: азитромицин (азитромицин).

1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл. порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитромицину дигідрату в перерахуванні на азитромицин 100 мг;

2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл. порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитромицину дигідрату в перерахуванні на азитромицин 200 мг;

Додаткові речовини: сахароза, натрію фосфат, гідроксипропілцелюлоза, ксантанова камінь, кремнію діоксид колоїдний безводний, ароматизатор вишня, ароматизатор банан, ароматизатор ваніль.

Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитромицин.

Код АТС J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитромицину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні пiodерматози.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитромицин не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Рідко з боку крові та лімфатичної системи, психіки, органів слуху, серцево-судинної системи, системні порушення; нечасто та рідко з боку нервової системи, шкіри; часто з боку травного тракту — нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування препарату)⁶.

Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл. порошок д/оральної суспензії:

- Для отримання 25 мл однорідної суспензії необхідно додати 11 мл дистильованої води у флакон з 400 мг азитромицину.

• Застосовують дітям з масою тіла більше 5 кг до 14 кг.

Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл. порошок д/оральної суспензії:

- Для отримання 35 мл однорідної суспензії необхідно додати 14,5 мл дистильованої води у флакон з 1200 мг азитромицину.

• Застосовують дітям з масою тіла більше 15 кг.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

АКВА МАРИС®

ПРОДУКТИ НА ОСНОВІ ВОДИ
АДРІАТИЧНОГО МОРЯ

ЗВОЛОЖЕННЯ¹

очищення¹

ВІДНОВЛЕННЯ¹

Бренд №1 в Україні²



«Ядран - Галенська Лабораторія д. д.», Хорватія. Представництво в Україні: Київ, вул. Інститутська, 28, блок Е. Тел. (044) 377-54-16.
www.aquamaris.com.ua

Спрей назальний Аква Маріс®, С.Р. ВМП №12659/2013. Застосовується: при гострих та хронічних запальних захворюваннях носоглотки, придаткових позух носа та носової порожнини різної етіології (риніти, синусити). Особливості застосування: не застосовувати при підвищеній чутливості до компонентів засобу. Медичний виріб. Не є лікарським засобом.

З приводу більш детальної інформації щодо препарату спреї назальний Аква Маріс® дивіться інструкцію для застосування.

Інформація призначена для використання в професійній діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

¹ Інструкція по застосуванню назального спрею Аква Маріс®

² За кількістю реалізованих упаковок серед сегменту сольових розчинів 2008-2013 р.р.(за даними компанії SMD).

Торговельна марка Аква Маріс® - переможець в номінації «Препарат від нежитю» конкурсу «Фаворит Успіху 2011», «Фаворит Успіху 2012», «Фаворит Успіху 2013». Торговельна марка Аква Маріс® - переможець в номінації «Препарат року» серед елімінаційних препаратів конкурсу «Панацея 2012», «Панацея 2014».