



№ 3 (30)
липень 2014 р.
20 000 примірників
Передплатний індекс 37638

Педіатрія



Доктор медичних наук,
професор
Олег Шадрин

**Детская гастроэнтерология:
настоящее и будущее**

Читайте на сторінці **16**



Доктор медичних наук,
професор
Маргарита Денисова

**Особенности течения
хронических вирусных
гепатитов у детей на
современном этапе**

Читайте на сторінці **28**



Доктор медичних наук,
професор
В'ячеслав Березний

**Кишкові кольки у дітей та
методи їх корекції**

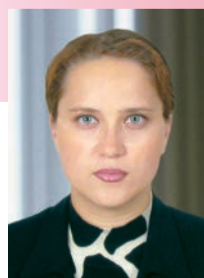
Читайте на сторінці **32**



Доктор медичних наук,
професор
Юрій Марушко

**Транзиторна лактазна
недостатність у дітей**

Читайте на сторінці **38**



Доктор медичних наук,
професор
Ольга Белоусова

**Хронические энтериты у
детей**

Читайте на сторінці **41**



Завод во Франции,
50 лет опыта
в производстве
пробиотиков

*Лучшее из Франции
для наших женщин!*

PRE
PRO BIOTIC
POST

ИННОВАЦИОННЫЙ ТРИБИОТИК
Лактожиналь[®]
быстрое и стойкое восстановление
микробиоты влагалища за счет 3-х компонентов



Лактожиналь[®] – инновационный трибиотик

- Быстрый и выраженный эффект
- Подавление роста Gardnerella vag. и Candida albicans
- Резистентность к основным АБ и противогрибковым препаратам
- Ниже риск рецидивов БВ

NEW
в Украине
с апреля
2014 года!

Инновации для женского здоровья!

УТРОЖЕСТАН[®]
Когда беременность
становится материнством...

Прожестожель[®]
гель для лечения
масталгии и мастопатии

**BESINS
HEALTHCARE**
Innovating for Well-being

Профилактика инфекций респираторного тракта у детей с помощью бактериального лизата ОМ-85

Инфекции респираторного тракта (ИРТ) являются одними из наиболее распространенных заболеваний у людей всех возрастных групп и представляют серьезную медицинскую и экономическую проблему.

ИРТ включают инфекции верхних и нижних дыхательных путей и могут вызываться широким спектром микроорганизмов. Основной причиной заболевания являются вирусы, прежде всего вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус и риновирус. В то же время этиологическим фактором рецидивирующих ИРТ (РИРТ) могут выступать различные виды бактерий, включая *Acinetobacter* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Nocardia asteroides*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*.

В эпидемиологических исследованиях получены убедительные доказательства того, что ИРТ являются наиболее значимой причиной заболеваемости и смертности у детей. В отчете Всемирной организации здравоохранения за 1998 г. указывается, что острые инфекции нижних дыхательных путей занимают 19% в структуре смертности детей до 5 лет и ежегодно вызывают около 2 млн летальных исходов в детской популяции. Кроме того, в многочисленных исследованиях было установлено, что эти инфекции развиваются чаще при наличии ряда предрасполагающих факторов, таких как курение, загрязненный воздух внутри помещений, искусственное вскармливание, посещение детских дошкольных учреждений и др. Заболеваемость ИРТ у детей уменьшается с возрастом, однако даже во взрослом возрасте ИРТ регистрируются в среднем два раза в год.

Большой проблемой является социально-экономический ущерб от ИРТ, включающий затраты на лекарства для облегчения симптомов и профилактики осложнений, расходы на временную нетрудоспособность, затраты на врачебную помощь, госпитализацию, больничные листы для родителей по уходу за ребенком и т.д.

Учитывая накопленный массив эпидемиологических и социально-экономических данных, указывающих на необходимость использования альтернативных (без назначения антибиотиков) методов контроля ИРТ, все большую актуальность приобретает перспективный фармакологический подход к профилактике и лечению

ИРТ — бактериальные лизаты, среди которых наиболее изученным и широко применяемым является препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85).

Иммуномодулирующие свойства бактериального лизата Бронхо-Мунал® (ОМ-85)

Одним из эффективных и безопасных подходов к профилактике и лечению острых и рецидивирующих ИРТ является повышение неспецифического иммунного ответа путем активации врожденных защитных механизмов. Именно так действуют бактериальные лизаты, которые представляют собой комбинацию бактериальных антигенов, производимых из инактивированных патогенных микроорганизмов.

ОМ-85 — бактериальный иммуностимулятор, получаемый методом химического лизиса грамположительных и грамотрицательных бактерий — наиболее частых возбудителей ИРТ (*Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* и *Staphylococcus aureus*). Этот лиофилизированный экстракт, предназначенный для перорального приема, содержит протеины, пептиды, а также следовые количества липотейхоевых кислот и детоксицированных липополисахаридов.

Детская лекарственная форма препарата Бронхо-Мунал® (ОМ-85) содержит 3,5 мг бактериального экстракта, взрослая форма — 7 мг.

При пероральном применении препарата Бронхо-Мунал® (ОМ-85) бактериальный лизат накапливается в пейеровых бляшках слизистой оболочки пищеварительного тракта. Клетки пейеровых бляшек поглощают антиген и презентуют его субэпителиальным лимфоидным клеткам, индуцируя таким образом гуморальный иммунный ответ, что приводит к повышенной продукции иммуноглобулинов, ингибирующих инвазию микроорганизмов. Кроме того, взаимодействие лизата с пейеровыми бляшками стимулирует лимфоидные клетки, которые мигрируют через регионарные лимфоузлы в грудной проток, а затем с кровотоком попадают в слизистые оболочки пищеварительного тракта, дыхательных путей и других органов, где выполняют защитную функцию, повышая возможности иммунной защиты против бактерий и вирусов.



Рис. Механизмы действия ОМ-85

Защитный эффект бактериального лизата ОМ-85 достигается прежде всего благодаря его иммуномодулирующему действию в отношении как гуморального, так и клеточного ответа. В частности, в недавних исследованиях было установлено, что иммунопротекторные эффекты ОМ-85 опосредуются стимуляцией ответа Т-хелперов 1 типа (Th1) и индукцией синтеза В-клетками иммуноглобулинов, преимущественно IgA.

Параллельно с влиянием на клеточный ответ ОМ-85 также повышает врожденный иммунитет в легких посредством стимуляции активности фагоцитов и, следовательно, усиления деструкции патогенных микроорганизмов.

Стимуляция фагоцитирующих клеток под воздействием ОМ-85 осуществляется с помощью нескольких механизмов. В экспериментальных исследованиях было показано, что ОМ-85 усиливает так называемый респираторный взрыв — продукцию супероксида и нитрита альвеолярными макрофагами — и таким образом повышает микробицидную и цитолитическую активность. Кроме того, ОМ-85 повышает экспрессию молекул адгезии и стимулирует CD14-независимый путь активации фагоцитов. Основные механизмы действия ОМ-85 представлены на рисунке.

Эффективность и безопасность бактериального лизата Бронхо-Мунал® П (ОМ-85) у детей

Повышение специфического и неспецифического иммунного ответа является ключевым моментом в профилактике и лечении ИРТ. В этом отношении эффективность ОМ-85 как иммуностимулятора изучалась в многочисленных клинических исследованиях

и анализировалась в систематических обзорах. Некоторые из этих исследований представлены в таблице.

В большинстве рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных у детей с ИРТ, были продемонстрированы эффективность и безопасность препарата Бронхо-Мунал® (ОМ-85).

Collet и соавт. (1993) изучали эффекты терапии ОМ-85 у 423 детей в возрасте от 6 до 36 мес, посещающих детские дошкольные учреждения. На протяжении 3 мес терапии риск развития ≥ 3 эпизодов инфекций верхних дыхательных путей был на 48% ниже в группе детей, получавших ОМ-85, по сравнению с группой плацебо.

У детей в возрасте от 6 до 13 лет ИРТ являются самой частой причиной пропуска занятий в школе. В исследовании Jaga-Perez и соавт. (2000) был продемонстрирован превентивный эффект ОМ-85 в отношении острых ИРТ (ОИРТ) у 200 девочек, проживающих в доме ребенка; такие дети, как известно, имеют особенно высокую предрасположенность к микробной контаминации и, следовательно, развитию ИРТ. В конце исследования среднее количество ОИРТ в группе активной терапии ОМ-85 составило 1,0 (0,0-3,0; 5-й и 95-й перцентили), в группе плацебо — 3,0 (2,0-5,0; 5-й и 95-й перцентили) ($p < 0,05$). Авторы также установили, что лечение ОМ-85 значительно уменьшало количество пропущенных дней в школе, потребность в антибиотиках и длительность заболевания по сравнению с соответствующими показателями в случае приема плацебо ($p < 0,001$).

Продолжение на стр. 4.

Профілактика інфекцій респіраторного тракту у дітей с допомогою бактеріального лизата ОМ-85

Продолжение. Начало на стр. 3.

Таблица. Клинические исследования ОМ-85 у детей

Исследование, год	Количество пациентов в группах терапии	Возраст	Характеристика пациентов	Лечение	Наблюдение	Результаты
Collet J.P. et al., 1993	ОМ-85 n=210, плацебо n=213	6-36 мес	Девочки, посещающие детские дошкольные учреждения	1 капсула в день 10 дней в месяц в течение 3 мес	7,5 мес, включая период лечения	Во время периода терапии снижение риска ИРТ (ОР 0,52; 95% ДИ 0,31-0,86)
Jara-Perez J.V. et al., 2000	ОМ-85 n=99, плацебо n=100	6-13 лет	Девочки с ОИРТ, проживающие в доме ребенка	1 капсула в день 10 дней в месяц в течение 3 мес	6 мес, включая период лечения	Снижение частоты ОИРТ (p<0,001); уменьшение длительности заболевания, потребности в антибиотиках и пропущенных дней в школе (p<0,001)
Gutierrez-Tarango M.D. et al., 2001	ОМ-85 n=26, плацебо n=28	1-12 лет	Дети с РИРТ	1 капсула в день 10 дней в месяц в течение 3 мес; через 6 мес такой же курс	12 мес, включая период лечения	Уменьшение количества ОИРТ, потребности в антибиотиках и длительности ОИРТ (p<0,001)
Schaad U.B. et al., 2002	ОМ-85 n=120, плацебо n=100	26-96 мес	Дети с РИРТ	1 капсула в день 1 мес; 1 капсула в день 10 дней 3-й, 4-й и 5-й месяцы	6 мес, включая период лечения	Снижение частоты РИРТ (p<0,05); максимальная эффективность у детей с ≥3 РИРТ в год
Del Rio Navarro B.E. et al., 2003	ОМ-85 n=20, плацебо n=20	3-6 лет	Дети с ОИРТ и низким уровнем IgG	1 капсула в день 10 дней в месяц в течение 3 мес	6 мес, включая период лечения	Снижение частоты ОИРТ (p<0,001) и уровня IgG4 (p<0,05)
Razi C.H. et al., 2010	ОМ-85 n=35, плацебо n=40	1-6 лет	Дети с визингом (свистящим дыханием)	1 капсула в день 10 дней в месяц в течение 3 мес	12 мес	Снижение частоты приступов визинга (p<0,001) и риска ОИРТ (p<0,001)
Karaca N.E. et al., 2011	ОМ-85 n=37, отсутствие лечения n=213	12-156 мес	Дети с дефицитом IgA	1 капсула в день 10 дней в месяц в течение 3 мес; отсутствие лечения следующие 9 мес. 26 детей получили 1 курс терапии, 11 – два и более курса	50 мес	Ни одного случая аутоиммунных заболеваний

Эффективность в профилактике ИРТ у детей дошкольного и школьного возраста была подтверждена в исследовании Gutierrez-Tarango и соавт. (2001). В этом клиническом испытании, помимо уменьшения количества ИРТ в группе ОМ-85 по сравнению с группой плацебо ($5,04 \pm 1,99$ vs $8,0 \pm 2,55$ соответственно), авторы наблюдали значительное снижение курсов антибиотиков ($p < 0,001$ в обоих случаях).

В исследовании Schaad и соавт. (2002) у детей в возрасте от 3 до 8 лет с повторными ОИРТ применение ОМ-85 обеспечило достоверное снижение частоты заболеваний. Терапия ОМ-85 значительно уменьшала среднюю заболеваемость инфекциями верхних дыхательных путей на 16% ($p < 0,05$ по сравнению с группой плацебо). Различия между двумя группами нарастали на протяжении 5-месячного периода лечения и несколько уменьшились в периоде наблюдения. Следует отметить, что частота ОИРТ в данном исследовании снижалась хотя и статистически значимо, но в меньшей степени, чем в исследованиях Jara-Perez и соавт. и Gutierrez-Tarango и соавт. Тем не менее в этих двух клинических испытаниях принимали участие дети, проживающие в доме

ребенка и в регионе с высоким уровнем загрязнения внешней среды соответственно, – популяции, особенно подверженные РИРТ. Таким образом, можно предположить, что эффективность ОМ-85 тем больше, чем выше исходный риск ИРТ.

Высокая частота обострений, обусловленных инфекционными агентами, является значимым неблагоприятным предиктором у детей с визингом (свистящим дыханием) и бронхиальной астмой. Тем не менее в большинстве клинических исследований у детей с этими состояниями высокая частота обострений служила критерием исключения. В то же время на сегодня доказано, что обратимость тяжелых атопических заболеваний, в частности астмы, по мере их персистирования уменьшается. Базисные препараты, в том числе ингаляционные кортикостероиды, обладают недостаточной эффективностью в предотвращении вирус-индуцированных приступов визинга в детской популяции. Следовательно, такие дети нуждаются в более эффективных стратегиях первичной и вторичной профилактики. Эффективность ОМ-85 в снижении частоты приступов визинга изучалась в исследовании Razi

и соавт. (2010) у 75 детей дошкольного возраста. В этом рандомизированном двойном слепом клиническом испытании терапия ОМ-85 ассоциировалась со снижением частоты визинга на 37,9% по сравнению с плацебо. Это свидетельствует о том, что применение ОМ-85 является эффективной стратегией вторичной профилактики у детей с ИРТ-индуцированным визингом как атопической, так и неатопической природы.

В серии ранних исследований было продемонстрировано, что у взрослых пациентов ОМ-85 повышает уровни секреторного IgA, а также сывороточные уровни IgA, IgG и IgM. В то же время в небольшом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, выполненном у детей с РИРТ, было установлено значительное снижение субкласса IgG4 под действием ОМ-85. Учитывая достоверную роль IgG4 в развитии реакций гиперчувствительности I типа, эти данные позволяют рассматривать ОМ-85 в качестве перспективного препарата для снижения частоты РИРТ у детей с аллергическими заболеваниями.

Чтобы определить, может ли препарат Бронхо-Мунал® ОМ-85 индуцировать

аутоиммунные реакции, было проведено исследование этого препарата у детей с дефицитом IgA (Karaca et al., 2011). В данном 4-летнем проспективном исследовании приняли участие 63 ребенка с дефицитом IgA, рецидивирующими фебрильными инфекциями и ИРТ, из которых 37 получали ОМ-85. К концу исследования ни в основной, ни в контрольной группах не наблюдалось каких-либо клинических или лабораторных признаков аутоиммунного процесса.

Эффективность ОМ-85 в лечении ИРТ также изучалась в систематических обзорах и метаанализах. Чтобы оценить эффективность ОМ-85 в профилактике ИРТ у детей, в 2010 г. Schaad и соавт. провели систематический обзор, включивший 8 рандомизированных контролируемых исследований с участием детей в возрасте от 1 до 12 лет. Авторы установили, что ОМ-85 снижает частоту ИРТ в среднем на 26,2%. При этом чем выше был исходный риск ИРТ, тем большую эффективность демонстрировал ОМ-85.

В систематическом обзоре «Иммуностимуляторы в профилактике инфекций респираторного тракта у детей» Del Rio Navarro и соавт. (2012) указывают, что в 35 проанализированных исследованиях (4060 пациентов в возрасте до 18 лет без бронхиальной астмы, аллергии, атопии и хронических респираторных заболеваний в анамнезе) частота ИРТ снижалась в среднем на 40%. В обзор вошли 9 клинических исследований, в которых изучался ОМ-85 (852 больных), при этом общий эффект терапии составил $Z = 5,19$ ($p < 0,001$).

Выводы

Профилактическая стратегия остается фундаментальным направлением в уменьшении заболеваемости ИРТ. На сегодня эффективность и безопасность бактериального лизата ОМ-85 (Бронхо-Мунал®) продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях и их метаанализах. В профилактике респираторных инфекций препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85) характеризуется выгодным соотношением «польза/риск». Учитывая достоверное снижение частоты ИРТ и ряд дополнительных благоприятных эффектов, таких как уменьшение потребности в антибиотиках, облегчение симптомов и уменьшение продолжительности заболевания, препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85) является рациональной альтернативой традиционному применению антибактериальных препаратов.

Список литературы находится в редакции.

De Benedetto F., Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate ОМ-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art. *Multidiscip Respir Med.* 2013; 8 (1): 33.

Сокращенный перевод с англ. Алексея Терещенко

4-12-БРМ-РЕЦ-0913

Детская аллергология: от науки к практике

Проблемы детской аллергологии с каждым годом приобретают все большую актуальность, так как за последние несколько десятилетий отмечается стремительный рост заболеваемости аллергической патологией. В Украине в успешной работе детской аллергологической службы принимает участие целая система медицинских учреждений, одним из ключевых и главенствующих звеньев которой является ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». О современном видении развития научной и практической детской аллергологии нашему изданию рассказал академик НАМН Украины, директор ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», президент Ассоциации педиатров Украины, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники, лауреат Государственной премии Юрий Геннадиевич Антипкин.

? Какова актуальность аллергических заболеваний в целом?

— За последние десятилетия во всем мире отмечен значительный рост аллергических заболеваний (АЗ), как у взрослых, так и у детей. На сегодняшний день аллергия, от которой лишь в Европе страдает более 150 млн человек, является для общественного здравоохранения проблемой пандемических масштабов. Если конкретизировать, распространенность таких наиболее часто встречающихся заболеваний, как атопический дерматит (АД), пищевая аллергия (ПА) и бронхиальная астма (БА), существенно увеличивается, особенно в индустриально развитых странах, где 20-30% людей страдают как минимум одним АЗ. По данным мировой статистики, 0,5 млрд людей страдают аллергическим ринитом и около 300 млн — БА. Все более частой проблемой, особенно у детей, с серьезными последствиями становится ПА. Так, в настоящее время эта патология — одна из главных причин анафилактических реакций у детей до 14 лет.

Говоря об актуальности аллергических заболеваний, нельзя забывать и о росте лекарственной аллергии. Кроме того, отмечается тенденция к утяжелению (часто со смертельным исходом) ответных реакций на укусы насекомых. Наконец, все чаще сообщается о новых аллергических синдромах, провоцируемых веществами, ранее считавшимися неаллергенными.

? Насколько актуальна ситуация с АЗ для детской популяции?

— Согласно данным эпидемиологических исследований АЗ страдают более 30% детского населения. Это в значительной степени связано с экологическим дисбалансом, повсеместной химизацией быта и сельского хозяйства, широким и часто бесконтрольным применением антибиотикотерапии, ранним прекращением грудного вскармливания и нерациональным питанием.

Формирование АЗ, как правило, начинается в раннем детском возрасте. Особенностью детского организма, в частности постнатального периода, является направленность иммунного ответа, определяющего развитие аллергической реакции. Детям раннего возраста

свойственны также лабильность и функциональная незрелость многих органов и систем, что во многом обуславливает особенности иммунорегуляторных процессов. Это предопределяет развитие сенсибилизации, резистентность к традиционной медикаментозной терапии и сложность выбора оптимальной тактики лечения аллергических заболеваний.

Для отражения существующих особенностей АЗ у детей в последнее время используется термин «аллергический, или атопический марш», означающий хронологическую последовательность формирования сенсибилизации и клинической трансформации симптомов аллергии в зависимости от возраста ребенка с атопической конституцией: атопического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита и др.

С современных позиций аллергопатология — это многофакторные заболевания, в реализации которых важную роль играет сочетанное воздействие как генетических факторов, так и факторов внешней среды. Известно множество генов, ассоциированных с развитием аллергии. Считается, что если один родитель в семье имеет АЗ, то риск развития аллергии составляет 50%, а если оба родителя — до 80%.

Аллергическая патология значительно влияет на качество жизни детей и их родителей. Проведенные научные исследования показывают, что качество жизни детей с тяжелыми проявлениями ПА значительно ниже, чем детей с ревматическими заболеваниями. Дети с аллергией часто страдают нарушениями сна. В результате сонливости, перепады настроения у детей приводят к уединению, неуспеваемости в школе и даже агрессии со стороны сверстников, нарушаются когнитивные функции. Многие пациенты, страдающие аллергией, имеют проблемы в личных отношениях и подвержены более высокому риску развития депрессии.

Важно отметить, что АЗ становятся частой причиной формирования хронической соматической патологии у детей и приводят к увеличению числа госпитализаций.

? Какие требования в настоящее время предъявляются к специалистам в области детской аллергологии?

— Особенности течения АЗ у детей предопределяются, прежде всего, анатомо-физиологическими особенностями детского организма. Поэтому теоретическая подготовка детского аллерголога подразумевает получение фундаментальных знаний, прежде всего, по педиатрии, а затем по аллергологии, иммунологии и смежным специальностям (дерматология, отоларингология, пульмонология, лабораторная диагностика и др.). Сегодня специалист обязан владеть необходимым объемом современных знаний в области аллергологии, клинической иммунологии и генетики. В обязанности детского аллерголога входит умение обследовать детей на респираторную, медикаментозную, пищевую аллергию, а главное — овладеть навыками проведения аллерген-специфической иммунотерапии, как единственного этиотропного метода лечения.

Следует отметить, что настоящее время характеризуется стремительным ростом инновационного направления — молекулярной аллергологии. Это требует от практического врача — детского аллерголога освоения новых знаний в области IgE-компонентной сенсибилизации детей к различным аллергенам.

? В ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» вы возглавляете отдел заболеваний органов дыхания у детей (в состав которого входит научная группа проблем аллергии и иммунореабилитации), расскажите об основных направлениях его работы?

— Сотрудники нашего отделения работают по различным направлениям как научной, так и клинической деятельности. Проводится изучение особенностей клинического течения и патогенетических механизмов развития АЗ у детей, разрабатываются новые информативные технологии диагностики и программы иммунореабилитации с применением медикаментозных и немедикаментозных методов, исследуется эффективность различных методов аллерген-специфической иммунотерапии, изучается состояние питания детей и разрабатываются программы диетотерапии с применением специальных пищевых продуктов у детей с АЗ, ведется научная разработка фенотип-специфического лечения детей с АЗ, большое внимание уделяется изучению психоэмоционального состояния детей с аллергической патологией и новым методам психокоррекции, изучаются индивидуальные реакции организма (в том числе иммунологического ответа) на действие преформированных физических факторов. Специалисты нашего отдела активно сотрудничают с международными университетами США и Англии, подразделениями Национальной академии медицинских наук и МЗ Украины, принимают активное участие в международных и национальных конгрессах и семинарах, совещаниях для областных и городских специалистов в таких областях, как педиатрия, детская пульмонология, детская аллергология, семейная медицина. Кроме того, участвуют в работе комиссии по аттестации врачей, оказывающих медицинскую помощь детскому населению Украины.

В 2013 г. рабочей группой, в состав которой входили и специалисты нашего института, разработаны адаптированное клиническое руководство по БА у детей, основанное на данных доказательной медицины, и унифицированный клинический протокол оказания медицинской помощи детям с БА, в котором предусмотрен и стандарт первичного этапа оказания медицинской помощи. В настоящее время разрабатываются клинические руководства «Ведение детей с аллергией на белки коровьего молока», «Медикаментозная аллергия», которые будут основой для создания протоколов оказания медицинской помощи детям с данными проблемами. Сотрудники нашего отделения принимают участие в качестве экспертов рабочей группы совместно с Государственным экспертным центром МЗ Украины в разработке индикаторов качества оказания медицинской помощи детям с АЗ и заболеваниями органов дыхания.



Ю.Г. Антипкин

В рамках образовательной программы для семейных врачей сотрудниками отделения осуществляются выездные лекции по детской пульмонологии и аллергологии, выступления на телевидении и радио, участие в ежегодных научно-практических конференциях, съездах, конгрессах по вопросам педиатрии, семинары с использованием современных информационных технологий (интернет-конференции, консультации и разборы клинических случаев в режиме онлайн и т.д.)

Были подготовлены и изданы: «Справочник по детской пульмонологии» (2011), «Справочник по детской пульмонологии и аллергологии» (2012), методические рекомендации по вопросам ингаляционной небулайзерной терапии при заболеваниях органов дыхания у детей (2012).

? Какие направления детской аллергологии необходимо развивать в ближайшем будущем?

— Для успешного развития специализированной медицинской помощи детям с заболеваниями органов дыхания и АЗ необходимо внедрять высокотехнологичные методы диагностики и лечения. В области диагностики АЗ речь может идти о следующих направлениях: развитие молекулярной аллергологии; внедрение в практику рекомбинантных аллергенов для диагностики и лечения, новых иммунологических тестов, бодиплетизмографии, функциональных методов оценки легочной функции для детей раннего возраста; эндоскопические, цитологические и иммуногистохимические методы исследования.

Также необходимо создавать стандарты и рекомендации по диагностике и лечению АЗ в соответствии с современными данными доказательной медицины и международными стандартами.

Одним из важных разделов детской аллергологии является профилактическое направление, которое должно постоянно быть в центре внимания не только врачей и ученых, но и широкой общественности. На общегосударственном уровне к таким мерам можно отнести снижение воздействия факторов риска, улучшение экологической обстановки, уменьшение загрязнения окружающей среды, контроль качества и использование экологически чистых продуктов питания и т.д.

Раннее выявление детей с высоким риском развития АЗ может предотвратить развитие данной патологии и впоследствии снизить экономическое бремя родителей и государства в целом.

Немаловажным фактором развития отечественной детской аллергологии является проведение эпидемиологических исследований с привлечением ученых различных регионов Украины. Это даст возможность систематизировать данные по заболеваемости, распространенности и оценить качество оказания медицинской помощи детскому населению.

Подвійна відповідь дисбактеріозу

2 години
початок дії⁵



Дорослим по 2–3 капсули на добу
Дітям від 5 років по 1–2 капсули на добу



Дітям від 28 днів життя по 1 флакону 1–2 рази на добу
Дорослим по 1 флакону 2–3 рази на добу

ЕНТЕРОЖЕРМІНА — СУЧАСНИЙ ПРОБІОТИК-БІОЕНТЕРОСЕПТИК подвійної дії, що усуває патогенну та відновлює нормальну мікрофлору кишечника^{1,2,4}

- ✓ Швидко усуває діарею у пацієнтів з кишковим дисбактеріозом³
- ✓ Має протимікробну та імуномодулюючу дію⁴
- ✓ Можна застосовувати одночасно з антибіотиками^{1,2}

UA-ECL-3-2-02

¹ Інструкція для медичного застосування препарату «Ентерожерміна» капсули.
№кака ЦОЗ України № 596 від 16.09.2011, Р.Д. ЦОЗ України № У-14234/02/01 від 16.09.2011.
² Інструкція для медичного застосування препарату «Ентерожерміна» суспензія для перорального застосування.
№кака ЦОЗ України № 632 від 02.10.2011, Р.Д. ЦОЗ України № У-14234/01/01 від 01.09.2010.
³ Адашкова О. Крижан А. Пробиотичська активність Bacillus clausii при дисбактеріозі // Сорезименція і дисбактеріоз. — 2008. — № 4 (21). — С. 166–169.
⁴ Звєніцька Т.І., Сердюк О.І., Черобай А.І., П'ячород І.І., Іванюк Я.К.
Лінійна імуногенна дисбактеріозу // Методичні рекомендації. — Харків, 2012.
⁵ Адашкова О., Крижан А., П'ячород І.І. Роль і місце сорезименції пробиотика «Ентерожерміна» в лінійній дисбактеріозі // Збірник Української асоціації гастроентерологів. — 2009. — № 11 (216).

Інформація призначена для медичних установ та лікарів

Збірник медичної літератури для дітей та підлітків. Підприємство: «Санофі Україна».
ТОВ «Санофі Україна», Київ, 01023, вул. Житомирська, 48–50г,
телефон: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01, www.sanofi.ua

SANOFI

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Детская аллергология: от науки к практике	
Ю.Г. Антипкин	5
Современные представления о бронхиальной астме у детей	
В.Ф. Лапшин	9
Из первых уст: детская аллергология	
Т.Р. Уманец	10
Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе патологии почек	
В.Г. Майданик	14-16
Аллергические заболевания кожи у детей:	
мультидисциплинарность глазами дерматолога	
Л.Д. Калюжная	22-23
Выбор тактики лечения при боли в горле	23
Сучасні можливості зовнішньої терапії atopічного дерматиту у дітей – чи щось змінилося?	
Л.В. Беш	24-25
Хронічний тонзиліт. Підсумки впровадження першого етапу Всеукраїнської програми «Здорове дитинство»	
А.Л. Косаковский та співавт.	34-35
Сублингвальная иммунотерапия: позиция Всемирной аллергологической организации	
Т.Р. Уманец	40-41
Особливості патоморфозу та сучасного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту	
О.А. Ошлянська, Л.І. Омельченко, І.В. Дудка	46-48

ПЕДІАТРІЯ

Современные витаминно-минеральные комплексы и иммунорезистентность у детей	
Г.В. Бекетова	7
Оцінка ефективності препаратів інтерферону в лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей, які часто хворіють	
Л.В. Беш	12-13
Лечение острого ринита у детей: в фокусе оксиметазолин	17
Место цефиксима в лечении инфекций мочевыделительной системы у детей	19
Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей	
М.В. Эрман	26-27
Эффективность использования препарата Афлубин в комплексной терапии детей с ОРВИ	
С.А. Крамарев, Л.В. Закордонцев, В.В. Евтушенко и др.	28-29
Карбоцистеин при респираторных заболеваниях в педиатрической практике	30
Тактика дій при судомках у дітей	
Ю.В. Марушко, Г.Г. Шеф	31, 33
Особливості харчування дітей зі спадковою схильністю до розвитку алергічної патології та дітей з алергічними захворюваннями	
О.В. Тяжка	36-37
Современные аспекты применения фитопрепаратов в педиатрической практике	
А.Е. Абатуров, С.П. Кривопустов, В.И. Попович и др.	38-39
Цефподоксим проксетил в лечении заболеваний дыхательной системы у детей	43
Особенности терапевтической тактики при остром бронхите у детей	
В.Н. Буряк	44-45
Глистные инвазии у детей: клиническое значение, диагностика и лечение	
Д.В. Печуров, А.А. Тяжева	49-50
АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ	
Профилактика инфекций респираторного тракта у детей с помощью бактериального лизата OM-85	3-4

Современные витаминно-минеральные комплексы и иммунорезистентность у детей

В преддверии осени, сезона дождей и простудных заболеваний, большинство людей становятся уязвимыми перед различными вирусными и бактериальными инфекциями. Особенно это касается детей и подростков, повышенная восприимчивость которых к инфекционным заболеваниям может служить предпосылкой для формирования нарушений в процессе роста, интеллектуального и физического развития организма.

Дефицит витаминов и минералов в рационе особенно негативно отражается на состоянии здоровья детей, поскольку период роста организма отличается высокими темпами всех видов обмена веществ, реализуемых за счет сложного каскада биохимических реакций, коферментами в которых выступают именно витамины. Обеспечение физиологической потребности в витаминах, макро- и микроэлементах является важнейшим условием правильного формирования детского организма и поддержания его гомеостаза – гармоничного физического, нервно-психического и полового развития, биологической и социальной адаптации ребенка.



Актуальность данной темы в педиатрии подтверждается в том числе и большой активностью со стороны медицинской общественности. Важность коррекции микронутриентной недостаточности у детей и подростков 24 сентября 2014 г. на XVI Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (Сидельниковские чтения) в Запорожье в своем докладе подчеркнула **главный педиатр МЗ Украины, заведующая кафедрой детских и подростковых заболеваний, доктор медицинских наук, профессор Галина Владимировна Бекетова.**

Многочисленные исследования показывают, что в период роста, на фоне различных заболеваний и неблагоприятного действия факторов внешней среды (плохая экологическая обстановка, психоэмоциональные и физические перегрузки, стрессы) потребность организма в витаминах и минералах значительно возрастает. У детей, страдающих от гипо- и авитаминозов, формируется дисфункция иммунной системы, на фоне которой легче возникают инфекционные заболевания, наблюдаются недомогание, быстрая утомляемость, раздражительность, рассеянность внимания, плохое самочувствие. Повторные эпизоды инфекций приводят к развитию нарушений компенсаторно-адаптационных механизмов, усугубляющих изменения в иммунной системе и снижающих иммунорезистентность. Это способствует хронизации патологического процесса и играет значительную роль в формировании контингента часто и длительно болеющих детей. Согласно данным последних исследований дефицит различных витаминов, в том числе с антиоксидантной активностью (А, С и Е), макро- и микроэлементов (I, Fe, Ca, F, Se) наблюдается у 90% детского населения Украины.

В настоящее время оптимальным методом восполнения пула витаминов, макро- и микроэлементов, а также расширения адаптационных резервов организма считается включение в ежедневный рацион витаминно-минеральных комплексов. Среди обилия подобных препаратов на рынке высоким уровнем качества, эффективностью и безопасностью, подтвержденными многолетним опытом их

использования в различных странах мира, отличаются препараты серии Витрум® компании «Юнифарм, Инк.» (США). Состав витаминно-минеральных комплексов Витрум® разработан в соответствии с физиологическими потребностями детского организма в витаминах и минералах. В частности, для детей в возрасте 3-7 лет специалистами компании «Юнифарм, Инк.» создан Витрум® Кидз, 6 лет и старше – Витрум® Юниор.

Витрум® Кидз (содержащий 12 витаминов и 10 минералов) и Витрум® Юниор (включающий 13 витаминов и 10 минералов) отличаются сбалансированным составом, необходимым для восполнения дневной нормы этих нутриентов у детей в период интенсивного роста, физического и интеллектуального развития, а также подверженных неблагоприятному влиянию различных факторов внешней среды и у часто болеющих детей. Многокомпонентная формула препаратов Витрум® Кидз и Витрум® Юниор способствует гармоничному росту и процессу формирования костно-мышечной системы у детей за счет влияния комбинации кальция, магния и фосфора, улучшает концентрацию, память, повышает способность к обучению, расширяет адаптационные резервы к нагрузкам и стрессам у школьников благодаря действию йода, цинка и витаминов группы В. В то же время витамины с антиоксидантной активностью (А, С, Е) и селен позволяют увеличить сопротивляемость организма инфекциям и ускорить процесс реконвалесценции после перенесенных заболеваний. Как отмечалось в докладе профессора Бекетовой Г.В., витаминные комплексы Витрум® являются наиболее предпочтительной витаминной формой для детей, благодаря включению в их состав йода (часто отсутствует в других комплексных витаминных препаратах), что улучшает интеллект ребенка и влияет на нормализацию работы щитовидной железы. Докладчик также обратила особое внимание на присутствие в препаратах компании Витрум® витамина С в виде аскорбата натрия, как наиболее усвояемой и безвредной формы, что дает возможность безопасно применять данные детские комплексы даже при сопутствующих заболеваниях, таких как сахарный диабет и аллергические патологии. Также в выступлении была представлена обширная доказательная база клинических исследований по препаратам Витрум® Кидз и Витрум® Юниор.

Точное дозирование и разнонаправленность действия активных компонентов препаратов Витрум® Кидз и Витрум® Юниор делают их незаменимыми средствами в коррекции гипо- и авитаминозов, устранении дефицита макро- и микроэлементов у детей, при несбалансированном и неполноценном питании, для восполнения повышенной потребности в витаминах в периоды интенсивного роста, высоких интеллектуальных и физических нагрузок, для повышения резистентности организма, особенно в группе часто и длительно болеющих детей, в периоде реконвалесценции заболеваний различной этиологии, а также для улучшения общего состояния детей, перенесших хирургическое вмешательство.

Подготовил **Антон Пройдак**



Рл. МОЗ України: № UA/0151/40/01 від 21.11.2008

Рл. МОЗ України: № UA/1574/01/01 від 19.09.2014

Інформація про лікарські засоби. Інформація для використання виключно у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкції для медичного застосування.



ISM/G01/UA/24.02.2014/6344

ІСМІЖЕН

полівалентний бактеріальний лізат для профілактики та застосування в схемах комплексної терапії інфекцій дихальних шляхів

Щоб застуди не боятись – треба вміти захищатись!



- до складу входять антигени збудників, які найчастіше спричиняють інфекції дихальних шляхів*
- бактеріальний лізат отримано шляхом механічного лізису – це забезпечує повноцінні антигенні властивості та повноцінну імунну відповідь
- випускається у формі таблеток для сублінгвального застосування – це оптимальний спосіб введення бактеріальних лізатів для формування потужної імунної відповіді



LALLEMAND
PHARMA

*Інструкція для медичного застосування препарату Ісміжен. Реклама. Лікарський засіб. Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників.
Склад: 1 таблетка містить 7 мг ліофілізованого бактеріального лізату, що відповідає: *Staphylococcus aureus* 6-10⁸ одиниць; *Streptococcus pyogenes* 6-10⁸ одиниць; *Streptococcus viridans* 6-10⁸ одиниць; *Klebsiella pneumoniae* 6-10⁸ одиниць; *Klebsiella ozaena* 6-10⁸ одиниць; *Haemophilus influenzae* B 6-10⁸ одиниць; *Neisseria catarrhalis* 6-10⁸ одиниць; *Streptococcus pneumoniae* 6-10⁸ одиниць (до останнього компоненту входять по 1-10⁸ одиниць бактерій наступних типів — TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ24). Форма випуску: таблетка сублінгвальна в упаковці, № 10 і № 30. Показання до застосування: гострі, підгострі, рецидивуючі або хронічні інфекції та захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату. Застосування у період вагітності та годування грудьми: рекомендується уникати застосування препарату протягом перших 3 міс підтверженої або передбачуваної вагітності. Застосування у дітей: застосовують у дітей віком від 2 років. Спосіб застосування та дози: по 1 таблетці 1 раз на добу розсмоктувати під язиком, тривалість курсу — щонайменше 10 днів. Можливі побічні реакції: зазвичай добре переносяться. Рідко можливе виникнення шкірних алергічних реакцій (свербіж, подразнення). Виробник: «Брусчеттіні с.р.л.». Адреса: Via Isonzo 6, 16147, Генуя, Італія; «BRUSCHETTINI S.r.l.». Address: Via Isonzo 6, 16147, Genova, Italy. Ексклюзивним дистрибутором препарату Ісміжен на території України є ТОВ «Глаксосміткліян Фармасьютикалс Україна». Сертифікат про державну реєстрацію медичного імунобіологічного препарату № 535/11-300200000 від 05.10.2011 р. Умови відпуску: без рецепта. Перед застосуванням лікарського засобу слід обов'язково проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з інструкцією для медичного застосування, що додається. Зберігати в місцях, недоступних для дітей.
Повідомити про небажані явища або скарги на якість препарату Ви можете в ДП «Державний експертний центр МОЗ України»: 03151, Київ, вул. Ушинського, 40; тел.: +38 (044) 393-75-86 та підприємству-виробнику — «Брусчеттіні с.р.л.». Адреса: Via Isonzo 6, 16147, Генуя, Італія.
Для отримання додаткової інформації про препарат Ісміжен Ви можете звернутися у ТОВ «Глаксосміткліян Фармасьютикалс Україна»: 02152, Україна, Київ, просп. Павла Тичини, 1В; тел.: +38 (044) 585-51-85; факс: (044) 585-51-86; www.gsk.com.

Современные представления о бронхиальной астме у детей

Патология органов дыхания занимает первое место в структуре распространенности заболеваний у детей. Большинство заболеваний традиционно составляют инфекции верхних дыхательных путей, грипп, пневмонии, хронический бронхит и бронхиальная астма. Бронхиальная астма (БА) как у взрослых, так и у детей остается актуальной медико-социальной проблемой.

По критериям распространенности, тяжести течения, сложности диагностики, терапии и реабилитации БА занимает ведущее место среди так называемых заболеваний века. Это обусловлено повышением заболеваемости, ранним началом болезни, поздней постановкой диагноза, многофакторностью патологии, риском инвалидизации и смертности. Большую часть среди детей-инвалидов от заболеваний органов дыхания составляют больные с бронхиальной астмой.

На вопросы нашего журналиста о проблемах, связанных с диагностикой и лечением детей с БА, ответил главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская пульмонология», заместитель директора по лечебной работе, руководитель научной группы проблем аллергии и иммунореабилитации детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Владимир Федорович Лапшин.

? Какова эпидемиологическая ситуация с БА у детей в Украине и мире?

По данным разных авторов, распространенность БА среди детского населения колеблется в пределах 5-10% и зависит от возраста и пола. В раннем возрасте БА чаще болеют мальчики (6,0% по сравнению с 3,7% девочек), однако в пубертатном возрасте заболеваемость среди детей становится одинаковой. Наибольшая распространенность регистрируется в школьном возрасте, при этом чаще у городских жителей (7,1% случаев), чем среди сельского населения (5,7% больных). В Украине, по данным унифицированных исследований (ISAAC), распространенность БА у детей колеблется от 5 до 22%, а согласно данным официальной статистики МЗ Украины на протяжении последних 5 лет этот показатель колеблется в пределах 0,56-0,60%, что свидетельствует о проблеме гиподиагностики заболевания в нашей стране. Ежегодно в Украине от БА становятся инвалидами до 300 детей.

? Что, по мнению ученых, является причиной роста заболеваемости БА?

Рост заболеваемости БА среди населения высокоразвитых западных стран объясняется так называемой гигиенической гипотезой. Суть этой гипотезы, предложенной Strachan в 1989 году, заключается в том, что контакт с бактериальными агентами, который происходит начиная с периода новорожденности, предупреждает развитие аллергических проявлений вследствие усиления Th1 иммунного ответа. Ранняя иммунизация, широкое применение антибиотиков, высокий социальный уровень населения развитых стран способствовали сокращению инфекционных контактов у детей, тем самым создавая условия для девиации иммунного ответа в сторону Th2, который и определяет развитие аллергических реакций. Кроме того, изменение образа жизни и питания населения, особенно крупных индустриальных городов, также рассматривается как одна из причин роста распространенности заболевания.

Следует отметить, что развитие БА реализуется путем взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды, поэтому плохие экологические условия определенных регионов также рассматриваются как одна из основных причин формирования аллергических заболеваний, в том числе и БА.

? Какие основные факторы риска развития БА можно выделить у пациентов дошкольного возраста?

Все известные факторы риска возникновения БА у детей условно классифицируют на две группы: эндогенные (генетические, в том числе генетическая предрасположенность к атопии и гиперчувствительности бронхов, пол, ожирение) и экзогенные (аллергены, респираторные инфекции, загрязнители). Анализ многочисленных исследований, посвященных изучению факторов риска БА у детей, свидетельствует о многофакторности заболевания и отсутствии надежных монопредикторов его развития. Это затрудняет прогнозирование возникновения БА,

а противоречивость существующих данных обуславливает необходимость проведения дальнейших научных исследований по изучению особенностей формирования указанной патологии у детей.

? Расскажите подробнее об эндогенных факторах БА. Что известно об их влиянии на организм ребенка?

В настоящее время известно более 20 генов, ассоциированных с атопией, и более 100 кандидатных генов, связанных с БА. Влияние генетических факторов на формирование БА и ее фенотип, которые являются неуравновешенными, показало их большую гетерогенность. Наиболее выраженная генетическая связь установлена с синтезом общего и специфических IgE-антител, экспрессией рецепторов для IgE на иммунокомпетентных клетках, продукцией провоспалительных цитокинов, развитием гиперреактивности бронхов. В последние годы интенсивно изучаются гены, связанные с ответом на противоастматическое лечение: гены, кодирующие β_2 -рецепторы; гены, регулирующие ответ на глюкокортикоиды и антилейкотриеновые препараты. Доказано, что БА имеет полигенный характер наследственности, и склонность к ней определяет комплекс генетических нарушений, обуславливающих вероятность развития и клинико-патогенетический полиморфизм или фенотип заболевания.

До конца не изученным остается влияние пола на формирование БА у детей. Известно, что мужской пол является фактором риска развития БА у детей, но если среди больных БА в возрасте до 14 лет преобладают мальчики, то уже во взрослой популяции – женщины.

В проспективных исследованиях доказана связь между ожирением и БА, особенно у девочек, хотя существующие данные противоречивы, а механизмы также до конца не выяснены. Избыточная масса тела у детей с БА оказывает метаболическое действие на воспаление дыхательных путей, способствует снижению чувствительности к глюкокортикоидам, влияет на функцию легких и уровень контроля над заболеванием.

Возникновение БА может быть обусловлено рядом антенатальных факторов. При осложненном течении беременности (гестозах), наличии у матери инфекционных и соматических заболеваний, профессиональных вредностей, курения происходит нарушение плацентарного барьера и может формироваться внутриутробная сенсibilизация плода. Этому способствует потребление продуктов, обладающих высокой сенсibilизирующей активностью, применение лекарственных препаратов. К факторам риска развития БА у детей относятся также преждевременные роды, низкая масса тела ребенка при рождении, асфиксия в родах, формирование бронхолегочной дисплазии.

? Какие экзогенные факторы имеют наибольшее значение в развитии БА у детей?

Экзогенные факторы также играют ведущую роль в возникновении БА у детей.



Характер вскармливания определяется как один из ассоциированных факторов риска развития аллергических заболеваний, в том числе и БА у детей. Особое внимание уделяется грудному вскармливанию в первые 4 месяца жизни ребенка как мере первичной профилактики атопических заболеваний. Пищевая аллергия часто предшествует возникновению многих аллергических заболеваний в детском возрасте и в дальнейшем нередко является причиной развития обострений БА. Фактором высокого риска возникновения пищевой аллергии и БА у детей первых лет жизни является искусственное вскармливание.

Наличие высоких концентраций аэроаллергенов в жилых помещениях – существенный фактор риска развития БА у детей. Бытовая сенсibilизация у детей рассматривается в качестве ведущей причины формирования БА. Известно, что домашняя пыль неоднородна по своему составу, а ее антигенные свойства обусловлены органическими веществами животного, растительного, микробного и грибкового происхождения.

Загрязнение воздушной среды побочными продуктами деятельности предприятий и транспортом увеличивает риск возникновения БА у детей, однако существующие в этом аспекте данные противоречивы. Считается, что поллютанты являются фактором риска не формирования, а персистенции симптомов БА у детей за счет повышения проницаемости аэроаллергенов через слизистые оболочки респираторного тракта. Тем не менее результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что экспозиция низкомолекулярных химических веществ может индуцировать развитие БА, что подтверждается положительными провокационными пробами с различными токсическими веществами, выявлением аллергенспецифических антител к ним, формированием раннего и отсроченного аллергического ответа на химические агенты.

Пассивное курение является фактором риска возникновения свистящего дыхания (визинга), БА, гиперреактивности бронхов, особенно у детей раннего возраста. Курение во время беременности отрицательно сказывается на развитии легких у ребенка. Активное курение у детей с БА ассоциировано со снижением функции легких, ухудшением контроля над болезнью, утяжелением заболевания.

? Существует ли взаимосвязь между БА у детей и респираторными инфекциями?

Исследования, в которых изучалась роль вирусной инфекции в этиологии и патогенезе БА, широко представлены в отечественной и зарубежной медицинской литературе. Доказано существование взаимосвязи между острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и БА. Перенесенные матерью во время беременности ОРВИ рассматриваются как фактор высокого риска формирования атопического фенотипа у плода за счет активации и пролиферации Th1 клона лимфоцитов. Острые респираторные вирусные инфекции часто предшествуют возникновению БА у детей.

Особую роль в развитии БА у детей играет респираторно-синцитиальная (РС) вирусная инфекция. Это обусловлено тем, что РС-вирусная инфекция часто поражает детей раннего возраста и обладает тропизмом к эпителию мелких бронхов и бронхиол, что клинически проявляется возникновением бронхолита. Установлено, что



В.Ф. Лапшин

РС-вирус провоцирует состояние бронхиальной гиперреактивности, способствует сенсibilизации. Если у детей первых двух лет жизни наибольшее значение в развитии обострения БА имеет РС-вирус, то у детей дошкольного возраста – аденовирусы, у детей старшего возраста и подростков – риновирусы и вирусы гриппа, у детей всех возрастных групп – вирусы парагриппа. Установлено, что вирусы парагриппа, адено- и РС-вирусы могут длительное время персистировать в дыхательных путях человека. Полагают, что персистенция респираторных вирусов может вызывать и поддерживать в течение продолжительного периода гиперчувствительность бронхов.

? Какие важные подходы были внедрены в клиническую практику в отношении БА в педиатрической практике за последние годы и каковы планы на будущее?

С учетом изменений в современных технологиях диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей, основанных на данных доказательной медицины, МЗ Украины была создана рабочая группа (приказ МЗ Украины № 04.01.128-1178), в которую вошли ведущие специалисты в области респираторной патологии у детей. Разработана новая классификация БА у детей, утвержденная на XII съезде педиатров Украины (12-14 октября 2010 года, г. Киев). Адаптированы национальные клинические руководства по оказанию медицинской помощи детям с БА, МЗ Украины утвержден унифицированный клинический протокол по оказанию медицинской помощи детям с БА (приказ МЗ Украины № 868 от 08.10.2013 г.).

Кроме того, в 2013 г. по итогам работы детских пульмонологической и аллергологической служб Украины состоялся организованный Министерством здравоохранения Украины совместно с Ассоциацией педиатров Украины и ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» семинар/совещание главных специалистов структурных подразделений по вопросам охраны здоровья областных (городских) государственных администраций по специальностям «Детская пульмонология» и «Детская аллергология». На совещании обсуждались основные направления усовершенствования оказания медицинской помощи детям с заболеваниями органов дыхания и аллергической патологией. Кроме того, в повестку дня были включены вопросы клинических протоколов по лечению детей с этими заболеваниями. На мой взгляд, такие мероприятия с участием ведущих ученых, организаторов здравоохранения, практикующих врачей-педиатров, пульмонологов и аллергологов из разных регионов Украины помогают найти важные точки соприкосновения по многим проблемным вопросам. Подобные семинары-совещания будут проводиться ежегодно.

Учитывая, что БА является заболеванием, которое существенно влияет на формирование инвалидизации детей, целесообразным представляется создание на базе пульмонологического отделения ГУ «ИПАГ НАМН Украины» Республиканского центра по бронхиальной астме у детей. Это позволит сформировать базу данных, разработать адекватные лечебно-профилактические мероприятия для пациентов с тяжелым неконтролируемым течением заболевания.

Подготовил Владимир Савченко



Из первых уст: детская аллергология

Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская аллергология», ведущий научный сотрудник Научной группы проблем аллергии и иммунореабилитации детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук Татьяна Рудольфовна Уманец рассказала о состоянии детской аллергологической службы.

Какова эпидемиологическая ситуация с аллергическими заболеваниями (АЗ) в мире и Украине?

— Согласно с международным эпидемиологическим исследованием более 50% населения Европы имеют аллергические реакции, из них более 30% — дети. При этом у более 10% детей регистрируют персистирующие симптомы аллергической патологии. Из них 5-10% составляют больные с БА, 1-3% — с атопическим дерматитом, 20-30% — с аллергическим ринитом, 2-7% — с различными проявлениями пищевой аллергии, 0,3-0,8% — с инсектной аллергией.

В Украине, как и во всем мире, наиболее распространенной аллергической патологией в детском возрасте остается бронхиальная астма (распространенность — 5,50, заболеваемость — 0,56, показатели на 10000 населения), аллергический ринит (5,62 и 2,37 соответственно) и атопический дерматит (14,71 и 14,02 соответственно). Если сравнивать представленные данные с результатами эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах мира по методике ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), официальная распространенность этой патологии остается заниженной в 5-10 раз, что свидетельствует о проблеме низкой выявляемости данных заболеваний в Украине. Сохраняется проблема гиподиагностики БА и аллергического ринита у детей раннего возраста, о чем свидетельствуют низкие показатели как распространенности, так и заболеваемости в данной возрастной группе.

Кто должен заниматься диагностикой и лечением АЗ у детей?

— Семейный врач, педиатр, узкие специалисты (оториноларинголог, дерматолог, пульмонолог могут диагностировать АЗ, оценить результаты лабораторных тестов, назначить фармакотерапию. Однако согласно стандартам оказания медицинской помощи детям с аллергическими заболеваниями такой ребенок должен быть направлен на консультацию к специалисту детскому аллергологу, который проводит специфическое аллергологическое тестирование и по показаниям — аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ).

За последние годы существенно возрос интерес врачей к пищевой аллергии. Каковы наиболее частые причины аллергических реакций на пищу у детей и возможно ли проводить профилактические мероприятия на уровне первичного звена?

— Пищевая аллергия — одна из актуальных проблем педиатрии. Пищевая аллергия, являющаяся первой по времени развития сенсibilизацией, играет

огромную роль в формировании и последующем развитии большинства кожных, гастроинтестинальных и респираторных проявлений аллергии у детей. Термин «пищевая аллергия» означает побочные клинические реакции, обусловленные употреблением одного или нескольких пищевых белков, с развитием одного или нескольких иммунных механизмов.

Выделяют так называемые «главные» пищевые аллергены, которые вызывают в большинстве случаев развитие пищевой аллергии. При обследовании детей были выявлены восемь пищевых аллергенов, которые приводили к развитию аллергической реакции в 85% случаев: коровье молоко, яйца, пшеница, соя, арахис, лесные орехи, рыба и морепродукты.

В настоящее время вопросам профилактики аллергических заболеваний, в т.ч. и пищевой аллергии уделяется большое внимание, обозначая данную проблему как одну из наиболее актуальных. Комплекс мероприятий включает антенатальную и постнатальную профилактику. Основными принципами антенатальной профилактики пищевой аллергии являются: рациональное питание здоровой беременной женщины; элиминационная диета беременной женщины, страдающей аллергической патологией; улучшение экологической обстановки и создание гипоаллергенных бытовых условий.

Реализация первичной профилактики пищевой аллергии невозможна без выделения группы детей с высоким риском развития атопических заболеваний. Подробно собранный семейный аллергологический анамнез является наилучшим методом раннего выявления детей с высоким риском развития аллергической патологии. При проведении скрининговых исследований может быть использовано определение общего и аллерген-специфических IgE. Повышенный уровень общего IgE в пуповинной крови в сочетании с положительным семейным аллергологическим анамнезом указывает на высокий риск развития аллергических заболеваний у детей (более 80%).

Постнатальная профилактика пищевой аллергии включает в себя, прежде всего, продолжительное естественное вскармливание (дети из группы риска должны находиться на естественном вскармливании не менее 4-6 мес). Низкая антигенная нагрузка в сочетании с противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами грудного молока снижает риск развития аллергии у грудных детей. Защитный эффект

грудного вскармливания в профилактике аллергических заболеваний может быть усилен благодаря изменению пищевого рациона кормящих женщин. Включение продуктов с пробиотиками в рацион увеличивает содержание в грудном молоке противовоспалительных компонентов, способствующих снижению риска развития атопической дерматита. При недостатке грудного молока у детей с высоким риском АЗ должны использоваться смеси на основе гидролизатов белка профилактического назначения, для того чтобы предотвратить или максимально отсрочить контакт ребенка с белками коровьего молока.

Сегодня все более актуальной становится проблема медикаментозной аллергии у детей. Какие основные тенденции в этом направлении детской аллергологии вы могли бы отметить?

— Аллергические реакции на лекарственные препараты — одна из актуальных проблем детской аллергологии. Сложность данной проблемы определяется, с одной стороны, трудностью диагностики, а с другой — сохраняющейся полипрагмазией. Неправильный диагноз медикаментозной аллергии у ребенка зачастую приводит к пожизненному отказу от применения некоторых препаратов, особенно антибактериальных. При этом в половине случаев наличие медикаментозной аллергии не подтверждено результатами соответствующих обследований. У большинства детей с достоверным анамнезом медикаментозной аллергии отмечена хорошая переносимость препаратов при проведении кожного прик-теста, внутрикожных проб. Поэтому у многих детей диагноз медикаментозной аллергии часто не оправдан, что приводит к назначению менее эффективных и более дорогостоящих препаратов.

Клинические проявления лекарственной аллергии отличаются большим полиморфизмом. Наиболее частыми как у взрослых, так и у детей являются кожные реакции. Они встречаются у 2,5% детей, получающих медикаментозное лечение, и их частота достигает 12% при применении антибиотиков.

Среди антибактериальных препаратов, используемых у детей, IgE-опосредованные реакции чаще всего вызывают пенициллины и цефалоспорины. Так, распространенность аллергических реакций на пенициллины составляет 3,2% (1,23 случая на 10 тыс. инъекций — анафилактические



Т.Р. Уманец

реакции), цефалоспорины — от 1 до 2,8% (от 0,0001 до 0,1% случаев анафилактики). Макролиды реже вызывают аллергию (азитромицин — 0,5%, кларитромицин — 2,8% случаев). Нестероидные противовоспалительные препараты — вторые по частоте в перечне препаратов, вызывающих аллергические реакции у детей (от 0,3 до 7,8% случаев).

Врачи-аллергологи, кроме сбора анамнеза и физикального обследования для диагностики медикаментозной аллергии используют следующие методы: кожный прик-тест, внутрикожную пробу, патч-тесты (аппликационные), тесты in vitro (определение сывороточной концентрации специфических IgE, определение уровня триптазы крови).

Однако, несмотря на существование различных методов диагностики медикаментозной аллергии определение непереносимости лекарственных препаратов остается достаточно сложной задачей для аллерголога.

Учитывая новые международные подходы к диагностике лекарственной аллергии и отсутствие специализированных центров по данной проблеме, в Украине возникла необходимость пересмотра стандартов оказания медицинской помощи пациентам с медикаментозной аллергией, создания в нашей стране научно-методических центров по диагностике лекарственной аллергии. В настоящее время экспертами рабочей группы МЗ Украины завершается работа над адаптацией национальных клинических рекомендаций по медикаментозной аллергии и анафилаксии и разработкой унифицированного клинического протокола для взрослых и детей.

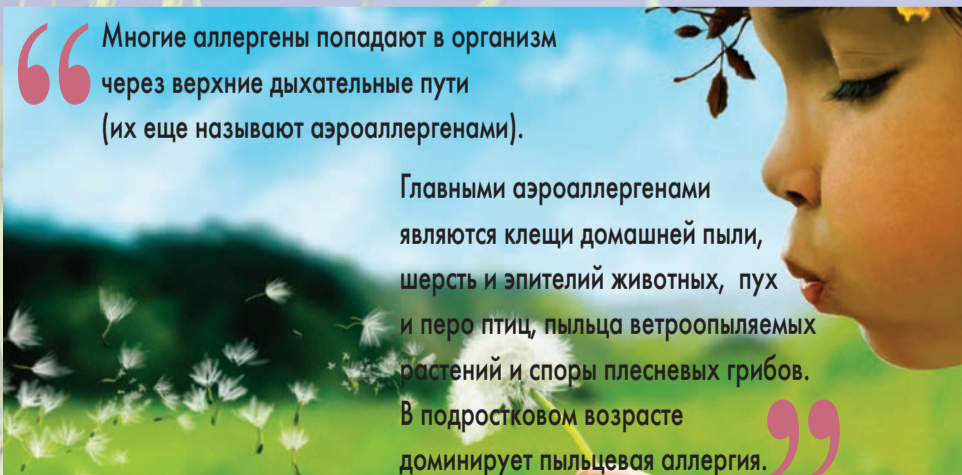
Какие задачи сегодня стоят перед детскими аллергологами Украины?

— С целью улучшения оказания специализированной медицинской помощи детям с АЗ сегодня необходимы: практически 100% охват первичных больных методами аллергодиагностики; широкое использование методов аллерген специфической иммунотерапии (АСИТ), в т.ч. внедрение сублингвального метода у детей; утверждение стандартов диагностики и лечения АЗ у детей; создание и внедрение образовательных программ для врачей первичного звена по актуальным вопросам детской аллергологии, улучшение кадрового обеспечения лечебно-профилактических учреждений детскими аллергологами, улучшение материально-технической базы аллергоцентров (обеспеченность аллергенами, доступность методов лабораторной диагностики).

Подготовил Владимир Савченко

Многие аллергены попадают в организм через верхние дыхательные пути (их еще называют аэроаллергенами).

Главными аэроаллергенами являются клещи домашней пыли, шерсть и эпителий животных, пух и перо птиц, пыльца ветроопыляемых растений и споры плесневых грибов. В подростковом возрасте доминирует пыльцевая аллергия.



Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Педіатрія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., професор, академік НАМН України
- С.С. Страфун**, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Педіатрія» Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

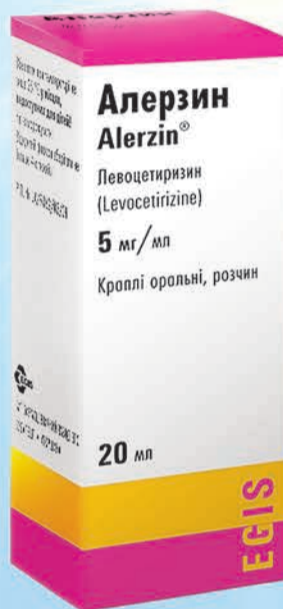
Видавництво – ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво KB № 17675-6525P від 04.04.2011 р.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Володимир Савченко	Передплатний індекс 37638
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич	
НАЧАЛЬНИК РЕДАКТОРСЬКОГО ВІДДІЛУ	Лілія Тралло	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Назаренко Ірина Сандул Аліна Пасльон	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Інна Мартиненко	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
ДИЗАЙНЕРИ	Олена Дудко Максим Маліков Ірина Лесько	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова Інна Головка Зоя Маймескул Андрій Присяжнюк	Газета віддрукована в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50. Підписано до друку 24.09.2014 р. Замовлення № Наклад 15 000 прим.
АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Мирoslava Табачук	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

ДІТЯМ
з 6 МІСЯЦІВ!

Алерзин

левоцетиризин



Попереджає розвиток
і полегшує перебіг
алергічних реакцій



Спосіб застосування та дози

Вік	Доза на один прийом	Кратність прийому на добу	Добова доза
Діти від 6 до 12 місяців	5 1,25 мг або крапель	1 раз на добу	5 1,25 мг або крапель
Діти від 1 до 2 років	5 1,25 мг або крапель	2 рази на добу	10 2,5 мг або крапель
Діти від 2 до 6 років	5 1,25 мг або крапель	2 рази на добу	10 2,5 мг або крапель
Дорослі та діти старші 6 років	20 5 мг або крапель	1 раз на добу	20 5 мг або крапель

1 мл крапель = 5 мг = 20 крапель із крапельниці*

- починає діяти через 12 хвилин після прийому
- контролює симптоми алергії 24 години
- без седативного ефекту
- тривалість лікування визначається індивідуально, можна приймати 12 місяців без перерви*

*Інструкція для медичного застосування препарату. Починає діяти через 12 хвилин після прийому у 50% пацієнтів. Побічні реакції: Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Умови відпуску: без рецепта. Інформація для професійної діяльності лікарів і фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Виробник: Фармацевтичний завод «Егіс», Угорщина. PC. N/UA / 9862/01/01, N/UA / 9862/02/01.

Представництво «ЕГІС Нюрт.» в Україні:
04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т.
Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38



Л.В. Беш, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львівський міський дитячий алергологічний центр

Оцінка ефективності препаратів інтерферону в лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей, які часто хворіють

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) сьогодні є найчастішою причиною звернення пацієнтів дитячого віку за медичною допомогою. Вони продовжують посідати провідне місце у структурі загальної захворюваності дітей. Згідно з даними офіційної статистики в Україні щороку реєструють 4,5-5 млн випадків грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Більше того, кількість дітей, які хворіють на ці недуги, в 1,5-3 рази перевищує кількість дорослих. Особливу тривогу викликають діти, у яких респіраторні інфекції часто повторюються і характеризуються несприятливим, затяжним перебігом. Є дані, які підтверджують, що частка таких дітей у популяції становить 16-40%, причому саме на них припадає 67,7-75% усіх випадків ГРВІ. Ведення дітей, які часто і тривало хворіють, зазвичай становить для практичного педіатра значну діагностичну і терапевтичну проблему.

Протягом багатьох років на сторінках спеціальної педіатричної літератури триває активна дискусія, у процесі якої одні автори вважають, що часті і тривалі ГРЗ — це клінічний симптом вторинного імунodefіциту, інші схильні стверджувати, що в таких ситуаціях ідеться не про імунodefіцит, а лише про особливості імунної відповіді на інфекцію, тобто про особливості функціонування імунної системи, які значною мірою пов'язані з процесами її розвитку й дозрівання. Більше того, сьогодні дедалі частіше говорять про те, що терміни «вторинний імунodefіцит», «імунна недостатність», «зниження реактивності організму» не можна вважати правомірними, оскільки для них не існує чітких клінічних і лабораторних діагностичних критеріїв.

У такій складній і неоднозначній ситуації дуже непросто орієнтуватися практичним педіатрам. Водночас відомо, що, по суті, будь-яку проблемну ситуацію можна контролювати, якщо з'ясувати її причини. Багатогранність і неоднозначність факторів, що зумовлюють розвиток частих і тривалих респіраторних інфекцій у дітей, породжують труднощі у вивченні етіології цього явища. З одного боку, у наш час немає сумніву в тому, що стан здоров'я дитини детермінований генетично. Зокрема, існують окремі дослідження, які доводять визначальну роль генотипу у формуванні схильності до частих ГРЗ, яка пов'язана з наявністю у таких дітей імуногенетичних маркерів зниженої резистентності організму до респіраторних інфекційних агентів, таких як антигени HLA-B7, HLA-B35, HLA-B39, а також гаплотип A2/B12. З іншого боку, доведено, що спадкова схильність до частих ГРЗ, як правило, реалізується під впливом навколишнього середовища. Велике значення має зростання кількості контактів з потенційними збудниками. Усі практичні лікарі і навіть батьки зазначають, що дитина частіше хворіє, коли починає відвідувати організований дитячий колектив (садочок чи школу). Така ситуація пояснюється особливостями епідемічного процесу, розширенням контактів дитини з потенційними збудниками, збільшенням психоемоційних навантажень, реакціями стресу, які супроводжують період адаптації дитини до нових умов виховання. Несприятливі екологічні чинники, нерациональне харчування і побут (обмеження прогулянок на свіжому повітрі, збільшення часу перегляду телепередач, роботи за комп'ютером тощо) також зумовлюють зниження резистентності організму та збільшення ризику повторних ГРЗ.

Багаторічний практичний досвід вітчизняної педіатрії дозволяє стверджувати, що причиною частих ГРВІ у дітей

можуть бути і ятрогенні чинники. Поліпрагмація, якою часто «грішать» лікарі, не тільки фінансово виснажує батьків, а й негативно впливає на стан здоров'я маленьких пацієнтів. Зокрема, необгрунтовано часте призначення антибіотиків викликає розвиток дизбіозу і знижує функціональну активність механізмів місцевого імунітету, що, у свою чергу, призводить до зниження захисту від інфекції. Таким чином, існує замкнене коло, яке лікар мусить розірвати, обираючи оптимальну терапевтичну тактику.

На особливу увагу заслуговує той факт, що серед дітей, які часто хворіють на ГРВІ, нерідко реєструють алергічну патологію: алергічний риніт у 30% випадків, atopічний дерматит — у 10%, бронхіальну астму — у 40%. Таку ситуацію значною мірою пояснюють дефіцитом синтезу інтерферонів у разі Th2-опосередкованої імунної відповіді, яка характерна для дітей з atopією. Окрім цього, у таких дітей уже в ранньому віці формуються вогнища хронічної інфекції на фоні закономірної для них гіперплазії лімфоїдної тканини, що, у свою чергу, зумовлює зростання частоти гострої респіраторної патології.

Незважаючи на таку складну і неоднозначну ситуацію, науковці і практики намагаються встановити критерії, які б дозволили чітко визначити, скільки разів на рік дитина «має право» захворіти на ГРЗ. Зокрема, згідно з рекомендаціями А.А. Баранова і В.Ю. Альбицького (1986), до групи дітей, які часто хворіють, належать:

- діти першого року життя, які хворіють протягом року 4 рази і більше;
- діти віком 1-3 років, які хворіють протягом року 6 разів і більше;
- діти віком 4-5 років, які хворіють протягом року 5 разів і більше;
- діти віком 5-6 років, які хворіють протягом року 4 рази і більше;
- діти, старші 6 років, які хворіють протягом року 3 рази і більше.

Загалом представники більшості вітчизняних педіатричних шкіл вважають, що до групи дітей, які часто хворіють, слід відносити таких, які більше 4-8 разів протягом року хворіють на ГРЗ і при цьому не мають проявів хронічної або вродженої патології. Таким чином, ми не можемо сьогодні однозначно відповісти на питання, скільки разів дитина «має право» захворіти на ГРЗ, щоб її продовжували вважати здоровою. Адже зрозуміло, що здоров'я — це не відсутність хвороб, а здатність переносити їх без стійких наслідків. Здорові діти також «мають право» хворіти на ГРВІ. Важливою є не частота епізодів ГРЗ, а тяжкість перебігу і розвиток ускладнень. Саме тому перераховані вище критерії виділення групи дітей, які

часто хворіють, є досить відносними. Більше того, низка авторів вважають, що для формування повноцінної імунної відповіді одна дитина «мусить» перехворіти протягом року 0-1 раз, інша — 6-8 разів. З цим твердженням можна сперечатися, але ним важко знехтувати. Однак є факти, з якими погоджуються практично всі науковці і практики. Ці факти переконливо доводять, що найчастіше на ГРЗ хворіють діти перших п'яти років життя, коли відбувається процес становлення адекватної імунної відповіді. Відомо, що до досягнення 8-14-річного віку в дитячому організмі синтезуються переважно антитіла класу IgM, життя яких дуже коротке. Водночас спостерігається фізіологічний дефіцит антитіл класу IgG, які забезпечують тривалий імунітет. Більше того, у маленьких дітей синтезується недостатня кількість IgA. Вищевикладені факти пояснюють високу чутливість до респіраторних інфекцій і схильність до їх рецидивування. Висока захворюваність значною мірою зумовлена відсутністю імунологічної пам'яті щодо попередніх контактів з інфекційними антигенами. З віком з'являються такі контакти і, відповідно, виникають антитіла до великої кількості вірусів і бактерій, що супроводжується зниженням захворюваності на ГРЗ. Таким чином, власне процес становлення адекватної імунної відповіді і набуття дитиною імунологічного досвіду для адекватного реагування на інфекційну агресію значною мірою провокується повторними епізодами ГРЗ. Однак, з іншого боку, часті повторні епізоди ГРЗ нерідко перевищують поріг толерантності імунної системи до інфекції і чинять негативний вплив на дитину. Існують переконливі дані, які доводять, що за умови повторення ГРВІ більше 6-8 разів на рік не відбувається адекватного відновлення функціональних характеристик імунної системи. Респіраторні віруси порушують бар'єрні функції слизової оболонки дихальних шляхів, знижують місцевий захист і загальну імунологічну резистентність організму, тим самим формуючи патологічне «замкнене» коло, що створює умови для повторних ГРЗ та хронізації процесу.

Включаючи пацієнтів у групу дітей, які часто хворіють, слід ураховувати не тільки і не стільки частоту ГРВІ, а насамперед тяжкість перебігу, наявність ускладнень, потребу у призначенні антибіотиків тощо. І не так важливо, яке термінологічне трактування буде застосовано для цієї групи дітей, основне — визначитися: як змінити ситуацію на краще? І чи взагалі потрібно щось змінювати? Яка тактика лікування має бути використана у разі повторних епізодів ГРВІ у таких дітей?



Л.В. Беш

Протягом останніх років на підставі аналізу літературних даних і власного досвіду працівниками Львівського міського дитячого алергологічного центру опрацьовано комплексний терапевтичний алгоритм, який застосовується у веденні дітей перших 5 років життя, які часто і тривало хворіють. Він включає такі основні моменти:

- раціональний режим дня (прогулянки на свіжому повітрі, обов'язковий денний сон або відпочинок і харчування);
- оздоровлення побутових умов (зменшення часу перегляду телепередач, роботи за комп'ютером, боротьба з пасивним курінням та інші способи покращення екології житла);
- оздоровлення психологічного клімату у сім'ї;
- правильно організоване загартовування, яке тренує місцеві захисні механізми;
- зменшення контактів з великими дитячими колективами;
- грамотно організована робота під час епідемічних спалахів ГРВІ;
- адекватне лікування повторних епізодів ГРЗ;
- санація хронічних вогнищ інфекції;
- дегельмінтизація;
- призначення препаратів, що впливають на імунну відповідь (імунomodulatory).

У комплексному лікуванні дітей, які часто хворіють, нерідко доводиться застосовувати імуностимуляційні засоби. Рішення про їх призначення слід приймати дуже виважено і строго індивідуально. Треба пам'ятати, що медикаментозна імункорекція — це лише одна складова програми ведення таких дітей. Вона не є обов'язковою і має супроводжуватися оздоровленням зовнішнього середовища, формуванням навичок здорового способу життя, оптимізацією харчування, режиму дня і відпочинку, загартовуванням.

Надзвичайно важливе значення у веденні дітей, які часто хворіють, має правильний вибір лікарської тактики під час епідемічних спалахів ГРЗ. За відсутності фонових захворювань і нормальної реактивності організму лікування ГРВІ може бути суто симптоматичним, тобто воно передбачає раціональну вітамінізовану дієту, часте тепле пиття, ліжковий режим і за потреби — застосування жарознижувальних, муколітичних, відхаркувальних засобів та лікування риніту. У разі неускладненого перебігу ГРВІ симптоми захворювання повністю зникають уже через декілька днів. Однак у дітей, які часто хворіють, процес нерідко затягується до кількох тижнів, можливим є розвиток вторинних бактеріальних ускладнень з клінічною картиною бронхіту, пневмонії, отиту, синуситу тощо. Тому за умови

розвитку ГРВІ у пацієнтів цієї групи важливе значення має пошук безпечних і водночас ефективних методів етіотропного лікування вірусних інфекцій. На сьогодні відомо понад 200 збудників, які можуть зумовити виникнення ГРВІ. Більше того, віруси швидко змінюються, що дозволяє їм бути нерозпізнаними імунокомпетентними структурами людського організму. Водночас тривале застосування відомих високоспецифічних протівірусних препаратів сприяло виробленню специфічної резистентності до їх дії. Така складна і неоднозначна ситуація зумовлює труднощі у виборі лікування. Водночас шоденна лікарська практика ставить питання: який препарат обрати? На це питання сьогодні немає однозначної відповіді. Нині доведено, що перевагу треба надавати препаратам, які діють переважно на неспецифічні ланки імунної відповіді і мають добрий профіль безпеки. Треба зазначити, що і сьогодні в арсеналі практичних педіатрів є не так багато препаратів протівірусної дії і показання до їх застосування активно дискутуються. Зокрема, протягом останніх років опубліковано багато праць, присвячених вивченню терапевтичних можливостей використання препаратів інтерферону в педіатричній практиці.

Відомо, що інтерферони забезпечують природний захист організму дитини від вірусних інфекцій. Інтерферони – це білки, які синтезуються лейкоцитами і мають цитокінові властивості. Сьогодні відомі 3 види інтерферонів – α , β і γ , які можна отримати природним або хімічним (рекомбінантні інтерферони) шляхом. Більшість дослідників вважають, що в лікуванні ГРВІ у дітей перевагу слід надавати препаратам рекомбінантного інтерферону альфа. Такі рекомендації пояснюються даними досліджень, які доводять, що під час епізодів ГРВІ у дітей, які часто хворіють, спостерігається низька продукція інтерферону альфа-2b. Протівірусна активність рекомбінантного інтерферону альфа значною мірою зумовлена пригніченням синтезу вірусної РНК, індукцією антигенів поверхні клітин, що сприяє топографічним змінам клітинної мембрани і, як наслідок, перешкоджає фіксації вірусу і його пенетрації всередину клітини. Більше того, інтерферон включається в захисну реакцію значно швидше, ніж спрацьовують специфічні захисні імунні реакції. Широкий спектр протівірусної активності, відсутність резистентності різних вірусних штамів до інтерферону визначають перспективу їх застосування в лікуванні ГРВІ.

З огляду на вищезазначене нас зацікавив вітчизняний препарат Назоферон (інтерферон альфа-2b) у формі назальних крапель та спрею, який дозволений до застосування навіть у наймолодших пацієнтів. Нами проведено відкрите рандомізоване контрольоване дослідження ефективності і переносимості цього препарату серед дітей віком від 6 міс до 5 років, які часто хворіють. Дослідження проводилося в умовах Львівського міського дитячого алергологічного центру в період із січня по травень 2014 року. Критеріями включення в дослідження були: діагноз ГРВІ (1-й, 2-й день захворювання), хронічна алергічна патологія в анамнезі (атопічний дерматит, алергічний риніт), наявність симптомів інтоксикації, температура тіла $>37,5^{\circ}\text{C}$, наявність згоди батьків на проведення дослідження. Критеріями виключення слугували: відома підвищена чутливість до препарату, тривалість ГРВІ понад 48 год, клінічні ознаки бактеріальної інфекції, недотримання правильного режиму застосування Назоферону.

У дослідження увійшли 60 дітей, які сформували дві групи. Основну групу становили 30 пацієнтів, які крім симптоматичної терапії ГРВІ протягом перших 5 днів отримували Назоферон, групу порівняння – 30 дітей, які отримували виключно симптоматичне лікування (ліжковий режим, раціональна вітамінізована дієта, часте тепле пиття і у разі потреби – жарознижувальні, муколітичні, відхаркувальні засоби та промивання носа сольовим розчином). На старті дослідження групи були ідентичними за віком, статтю і тяжкістю захворювання. Діти віком від 6 міс до 2 років отримували Назоферон виключно у формі назальних крапель, у старших пацієнтів застосовували назальний спрей або краплі. Назальні краплі призначали дітям віком до року по 1 краплі 5 разів на добу, від 2 до 5 років – по 2 краплі 4 рази на добу. Назальний спрей застосовували у дітей віком від 2 до 5 років по 2 спрей-دوزи 4 рази на добу. Аналіз ефективності препарату Назоферон здійснювали на підставі вивчення динаміки зменшення симптомів інтоксикації, катаральних явищ та оцінки якості життя.

На старті дослідження у дітей обох груп тяжкість перебігу ГРВІ суттєво не відрізнялася. Зокрема, в основній групі тяжкий перебіг хвороби діагностовано у 2 (6,7%), середньотяжкий – у 18 (60,0%) і легкий – у 10 (33,3%) пацієнтів. Водночас у групі порівняння тяжкий перебіг хвороби діагностовано у 2 (6,7%), середньотяжкий – у 17 (56,6%) і легкий – у 11 (36,7%) обстежених.

Ефективність застосування препарату Назоферон оцінювали на підставі бальної оцінки ступеня вираження основних симптомів ГРВІ в динаміці на 1, 2, 3, 5 та 7-й дні захворювання. Використано діапазон бальної оцінки від 0 до 3. Зокрема, температурна реакція до $37,0^{\circ}\text{C}$ оцінювалася в 0 балів, від $37,0$ до $38,0^{\circ}\text{C}$ – в 1 бал, від $38,0$ до $39,0^{\circ}\text{C}$ – у 2 бали, вище $39,0^{\circ}\text{C}$ – у 3 бали. Характер кашлю оцінювали за ступенем відходження мокротиння: 0 балів – відходження без утруднення, 1 – незначне утруднення, 2 – значне утруднення, 3 – сухий непродуктивний кашель. Характер носового дихання оцінювали: в 0 балів – вільне, 1 – незначно утруднене, 2 – помірно порушене, 3 – виражена блокада носового дихання. Характер виділень з носа: 0 балів – виділення відсутні, 1 – незначні виділення, 2 – помірні, 3 – значні. Бальну оцінку було застосовано і для характеристики поведінки дитини: 0 – звичайна поведінка, 1 – незначна втомлюваність, 2 – суттєве зниження активності, 3 – більшість часу дитина проводить у ліжку. Відомо, що хвороба істотно впливає на апетит дитини. Оцінка апетиту за бальною оцінкою становила: 0 балів – апетит не порушений, 1 – незначно знижений, 2 – помірно знижений, 3 – відмова від їжі.

У перший день лікування ступінь вираження симптомів ГРВІ в обох групах суттєво не відрізнявся ($p>0,05$). Моніторинг клінічної симптоматики дозволив простежити позитивну динаміку захворювання в обох групах. Однак у групі дітей, які отримували в комплексній терапії Назоферон, тенденція до покращення симптоматики спостерігалася значно швидше. Зокрема, у переважної більшості дітей (19-63,3%) уже на 3-й день лікування нормалізувалася температура тіла, покращився апетит. 23 (76,7%) пацієнти основної групи вже з третього дня лікування не потребували додаткової симптоматичної терапії жарознижувальними препаратами, а 5 (16,7%) – взагалі не отримували такого лікування. Водночас у групі порівняння 15 (50%) пацієнтів продовжували антипіретичну терапію до 5-го дня захворювання.

Протягом дослідження не було суттєвих відмінностей між групами за частотою розвитку ускладнень. Зокрема, ускладнений перебіг ГРВІ спостерігався у 5 (16,7%) дітей основної групи (2 – отит, 3 – синусит) та 6 (20%) дітей групи порівняння (4 – отит, 2 – синусит). Однак для лікування пацієнтів групи порівняння значно частіше на 3-5-й день хвороби додавали антибіотикотерапію (відповідно 10-33,3 проти 3-10%). Водночас в основній групі навіть за наявності ускладнень антибіотикотерапія не завжди була потрібною. Таку ситуацію можна пояснити результатами досліджень, які доводять наявність антибактеріальних ефектів інтерферонів. Зокрема, існують переконливі дані про те, що інтерферони індукують NO-синтезу, яка є потужним бактерицидним фактором. Більше того, інтерферони у разі бактеріальної інфекції активують і механізми неспецифічного захисту шляхом активації фагоцитозу та підвищення активності природних кілерів (NK-клітин).

Сьогодні, оцінюючи ефективність будь-яких способів лікування, піддають аналізу не лише об'єктивні показники, а й суб'єктивну оцінку впливу хвороби на життя дитини. Суб'єктивний показник задоволення власних потреб у житті прийнято визначати як якість життя. Якість життя із загального поняття перетворилася на предмет наукових досліджень і визначає ступінь комфортності людини. Нами проведено спеціальне тестування і виявлено позитивний вплив лікування Назофероном на якість життя наших маленьких пацієнтів. Діти легше переносили хворобу і швидко відновлювали нормальний активний спосіб життя.

Безпечність і переносимість препарату оцінювали за наявністю чи відсутністю побічних ефектів. Серйозних побічних

ефектів на фоні застосування Назоферону не виявлено. У 2 дітей основної і 3 дітей групи порівняння протягом лікування спостерігалася поява плямисто-папульозного висипу, який ми не пов'язуємо із застосуванням лікарських препаратів. Висип регресував після виключення облігатних алергенів з дієти дитини.

Таким чином, отримані нами результати свідчать про те, що препарат рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Назоферон) є ефективним у лікуванні ГРВІ у дітей, які часто хворіють і мають вказівки на алергічну патологію в анамнезі. Препарат добре переноситься дітьми. Його застосування одразу після появи перших симптомів (до 48 год) дозволяє скоротити тривалість гарячки, прискорити одужання, а також зменшити обсяг симптоматичної (жарознижувальні препарати) та антибактеріальної терапії.

Висновки

Комплексна реабілітація дітей, які часто хворіють, має включати раціональний режим дня і харчування, оздоровлення побутових умов і психологічного клімату в сім'ї, правильно організоване загартовування, адекватне лікування повторних епізодів ГРЗ, санацію хронічних вогнищ інфекції, дегельмінтизацію та у разі потреби – призначення препаратів, що впливають на імунну відповідь.

Отримані нами результати дозволяють рекомендувати для лікування ГРВІ у дітей перших 5 років життя, які часто хворіють, препарат рекомбінантного інтерферону альфа-2b (Назоферон). Завдяки ефективності, безпечності та відсутності побічних ефектів цей препарат можна рекомендувати для застосування у дітей навіть за умови обтяженого атопією анамнезу.



назоферон

Краплі та спрей для лікування і профілактики грипу та ГРВІ¹

- 1

Швидкість ефекту:
дія починається вже за 5-10 хвилин після застосування¹
- 2

Безпечність:
дозволений дітям з народження, вагітним та жінкам, що годують¹
- 3

Зручність використання:
не потребує спеціальних умов та засобів для застосування¹

¹ Інструкція про застосування медичного виробу/біологічного препарату Назоферон-2. Криворізьке С.П. Інтернатурне використання рекомбінантного інтерферону альфа в педіатрії // Здоров'я України. 2010. №1.
 Реформа лікарського засоби. Зареєстровано в Україні на підставі ліцензії на експорт. Перед застосуванням обов'язково ознайомитись з інструкцією та проконсультуватись з лікарем. Сертифікат про державну реєстрацію 652/11-300000000 від 25.01.2013. Сертифікат про державну реєстрацію 882/11-300000000 від 25.01.2013. Число виробів 1 шт. «Фарма» м.Київ, вул. Бульвар 43. Додаткова інформація за тел: (044) 496-67-32.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

В.Г. Майданник, академик НАМН України, д.м.н., профессор, заведуючий кафедрою педіатрії № 4
Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця, г. Київ

Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе патологии почек

Патология почек очень часто наблюдается в детском возрасте. К таковым следует отнести бактериальные инфекции, постинфекционный гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, IgA-нефропатию, волчаночный гломерулонефрит и др. В то же время патогенез этих заболеваний, несмотря на успехи медицинской науки, до конца не изучен.

Известно, что иммунологическая защита против различных патогенов осуществляется в результате скоординированной работы врожденной (неспецифической) и адаптивной (специфической) систем иммунитета, взаимодействие которых обеспечивает эффективное протекание иммунного ответа. Активация врожденного иммунитета является первым и обязательным этапом развития адаптивного иммунитета. Эффекторные механизмы врожденного иммунитета изучены достаточно хорошо, тогда как первые этапы взаимодействия с патогенами и активация воспаления стали понятными лишь в последние годы в результате открытия молекулярных структур распознавания различных типов микроорганизмов.

Открытие Toll-подобных рецепторов стало одной из ярких страниц в современной иммунологии и вызвало огромный интерес к их изучению, что связано с важнейшей ролью этих рецепторов в формировании врожденного и приобретенного иммунитета.

В 1985 г. Nusslein-Volhard и соавт., анализируя нарушения процессов эмбриогенеза у *Drosophila melanogaster*, наблюдали личинку с недоразвитой вентральной частью туловища. Ген, вызвавший мутацию дорсо-вентральной полярности, получил название Toll (от нем. «безумный», «удивительный», «поразительный»). Спустя десятилетие было установлено, что дрозофилы, имеющие мутацию toll-гена, были высоко восприимчивы к грибковым инфекциям, на основании чего сделан вывод, что Toll-рецептор принимает участие в запуске иммунного ответа у взрослых дрозофил. При последующих исследованиях был обнаружен первый гомолог toll-рецептора дрозофилы у млекопитающих, который получил название Toll-подобный рецептор (Toll-like receptors – TLR). Первым был открыт TLR4, затем последовало открытие и других TLR у млекопитающих и у человека. После этого важного открытия у млекопитающих было идентифицировано еще 13 TLR. TLR 1-9 экспрессируются и у мышей, и у человека. TLR10 экспрессируется только у человека, а TLR11 – только у мышей.

Поэтому обобщение результатов исследований о структуре и основных функциях TLR, их экспрессии в почках, а также роли некоторых из этих TLR в активации ответа врожденного иммунитета в связи с патологией почек, в частности с бактериальной инфекцией, обусловленной уропатогенными штаммами *Escherichia coli* (UPEC), является актуальной проблемой.

Структура TLR

TLR представляют собой интегрированные трансмембранные гликопротеины 1 типа. Они, как и рецепторы к интерлейкину-1 (IL-1RS), имеют поверхностный (ранее именуемый внеклеточный) домен, ответственный за связывание лиганда. Он представлен N-концевой областью аминокислотной последовательности из 19-25 повторяющихся участков, обогащенных лейцином (LRR) (рис. 1). Далее следует переходный участок, отвечающий за прикрепление рецептора к клеточной мембране, обогащенный цистеином. Внутренняя дистальная (цитоплазматическая) часть рецептора представлена Toll/IL-1-рецептор (TIR) – доменом, получившим свое название из-за одинакового строения этого участка у TLR и у рецепторов цитокинов семейства IL-1. При этом домен TIR рекрутирует адапторные сигнальные молекулы.

Домен TIR характеризуется наличием трех высоко гомологичных регионов (известных как боксы 1, 2 и 3). Однако, несмотря на схожесть в цитоплазматических доменах этих молекул, их внеклеточные области существенно отличаются: TLR имеет тандемные повторы, богатые лейцином (известные как LRR), тогда как IL-1RS имеет три иммуноглобулинподобные домены (рис. 1).

В зависимости от локализации TLR в клетке выделяют рецепторы, расположенные на цитоплазматической мембране (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10) и на мембранах внутриклеточных органелл (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9) – лизосом, эндосом, аппарата Гольджи (рис. 2). Лигандами рецепторов, локализованных на цитоплазматической мембране, являются поверхностные структуры микроорганизмов – липопептиды, липополисахариды, флагеллин, зимозан. Рецепторы, локализованные на мембранах внутриклеточных органелл, распознают молекулы ядерных структур микроорганизмов, но могут быть активированы и поврежденными молекулярными структурами собственного организма.

В состоянии покоя неактивированные TLR находятся на мембране клеток в мономерном состоянии, а при активации TLR образуют димеры. Например, гетеродимер TLR1 и TLR2 улавливает трехацильные липопептиды бактерий. TLR2 может также образовывать гетеродимер с TLR6, и этот димер также распознает липопептиды бактерий.

Пути активации TLR

Врожденный иммунитет распознает уловленные микробные или вирусные компоненты, которые известны как патогенассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП), для чего используется ограниченное количество паттернораспознающих рецепторов (ППР), представляющих собой первую линию обороны против патогенов. В последние годы было доказано, что именно TLR играют важную роль в распознавании ПАМП и активации врожденного иммунитета. Многочисленные новые сведения о функции TLR были получены в ходе исследований различных линий мышей с дефицитом TLR, выведенных с помощью направленного воздействия на гены.

На рисунке 3 схематически представлены различные адапторные белки и сигнальные процессы, зависящие от TIR, которые ведут к активации нуклеарного фактора транскрипции (NF-κB) и/или интерферон (IFN)-регулирующего фактора (IRF). В запуск сигналов через TLR вовлечены пять адапторных белков.

Распознавание бактериальных и небактериальных лигандов ПАМП специфическими TLR приводит к активации факторов транскрипции, таких как нуклеарный фактор κB (NF-κB), и членов семейства IRF. Связывание лиганда вызывает гомодимеризацию или гетеродимеризацию TLR, а также рекрутинг адапторных молекул.

В настоящее время различают два основных пути активации TLR: MyD88-зависимый путь и MyD88-независимый путь.

MyD88-зависимый путь. TLR используют сигнальные пути, на старте которых адапторные молекулы формируют молекулярный комплекс с TIR-доменом TLR, тем самым инициируя запуск сигнального каскада. Все известные TLR, кроме TLR3, взаимодействуют с адапторным белком первичного ответа миелоидной дифференциации 88 (myeloid differentiation protein 88; MyD88), который несет C-концевой TIR-содержащий участок, связывающий гомофильный TIR-домен TLR. TLR2 и TLR4 проявляют коадаптор MyD88-адаптороподобный (MAL), который также известен как TIRAP и необходим для активации NF-κB.

Рекрутинг MyD88 облегчает ассоциацию TIR с семейством серин/треонин киназами, ассоциированными с рецептором IL-1 (IL-1 receptor associated kinase – IRAK). Затем фосфорилированные IRAK



В.Г. Майданник

диссоциируют и взаимодействуют с фактором 6, ассоциированным с рецептором TNF (TNF receptor associated factor 6 – TRAF6), что приводит к активации киназы 1 с помощью трансформирующего фактора роста β (TAK-1).

Далее IRAK-1 и TRAF6 диссоциируют из комплекса TIR/MyD88/IRAK-4 и взаимодействуют с мембранассоциированной киназой TAK-1 и вспомогательными белками TAB1 и TAB2. В результате фосфорилированные TAK1 и TAB2 индуцируют диссоциацию IRAK-1 из комплекса с последующей активацией IKK и митогенактивируемых протеинкиназ (МАРК). В результате последующего убиквитинирования TRAF6 происходит активация ядерного фактора транскрипции NF-κB. В регуляции транскрипционной активности через NF-κB участвует ингибиторный сигнальный белковый комплекс IκB (IKK), формируемый двумя каталитическими субъединицами – киназами IKKα и IKKβ – и одной регуляторной IKKγ. IKK-комплекс индуцирует активацию NF-κB через фосфорилирование ингибитора IκB по остатку серина с последующим расщеплением его в протеасомах. Благодаря этому обеспечивается димеризация и перемещение (транслокация) NF-κB в ядро. Этот путь является классическим сигнальным путем, зависящим от MyD88.

В итоге, связываясь с промоторными участками генов, ядерный фактор NF-κB активирует синтез провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, костимулирующих молекул с последующей активацией структур адаптивного иммунитета.

Белок CD14, связанный с гликозилфосфатидилинозитолом, также необходим для активации под воздействием TLR2-TLR6 сигнальных путей, зависящих от MyD88, и сигнального пути, активируемого LPS и проводимого TRIF.

MyD88-независимый путь. Известен также механизм MyD88-независимой передачи активационных сигналов от TLR. Его принципиальным отличием является то, что TIR-домен взаимодействует с адапторной молекулой TRIF (TIR domain containing adaptor inducing IFN-β) с последующей активацией внутриклеточного фактора IRF3 (interferon regulatory factor 3), индуцирующего экспрессию генов IFN-α и IFN-β, являющихся важнейшими молекулами для дифференцировки Т-лимфоцитов.

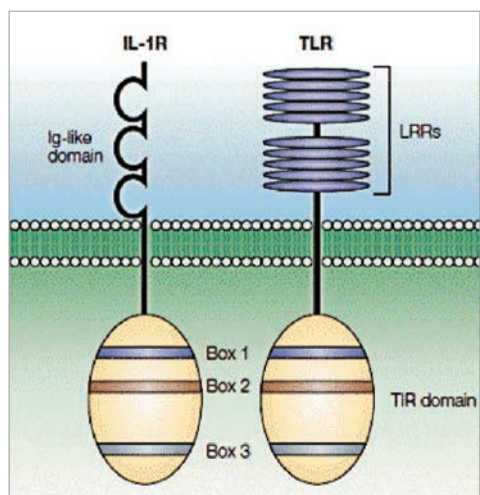


Рис. 1. Структура Toll-подобного рецептора

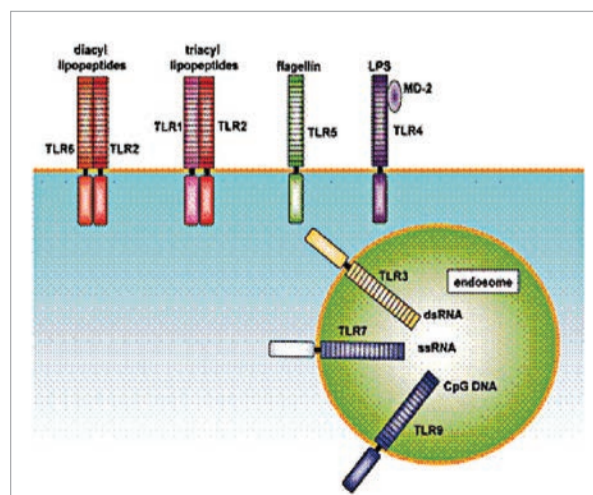


Рис. 2. Локализация TLR в клетке

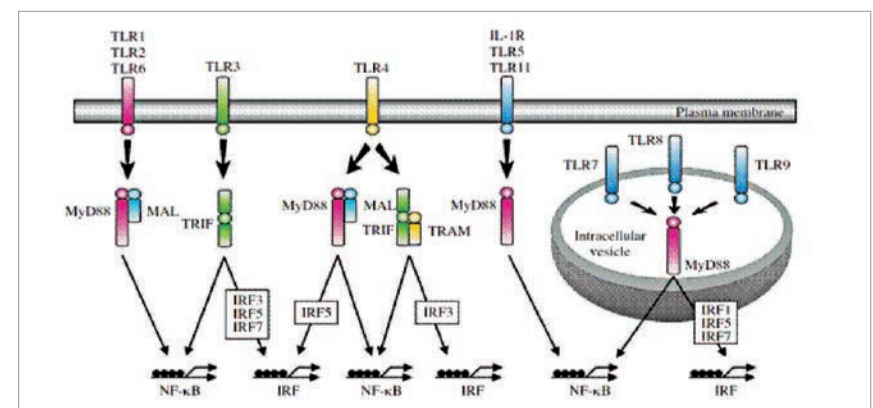


Рис. 3. Схематическое изображение адапторных молекул, ассоциированных с TIR-доменом TLR

IL-1R – рецептор интерлейкина 1; MyD88 – адапторный белок первичного ответа миелоидной дифференциации 88; MAL-0 MyD88-адаптор подобный; TRIF – MyD88 и Toll-IL-1-рецептор (TIR)-доменсодержащий адапториндуцирующий IFN-β (TRIF); TRAM – адапторная молекула, связанная с TRIF.

При определенных условиях TLR3 и TLR4 могут активировать сигнальный путь NF-κB, не зависящий от MyD88 (рис. 3), что приводит к индукции генов, индуцируемых IFN, и способствует созреванию клеток.

При запуске сигнального пути через TLR3, осуществляемом вирусной двухцепочечной РНК, TRIF связывается с рецептором и индуцирует экспрессию IFN типа 1 через TRIF-IKKε. Кроме того, активация TLR агонистом обеспечивает фосфорилирование тирозина с вовлечением фосфатидилинозитол-3-киназы с активацией Akt и фосфорилированием IRF-3. TLR3 также стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов, вовлекая сигнальные молекулы в активацию NF-βB после взаимодействия TRIF с рецептором.

Механизмы индукции IFN типа 1 при ответе, реализуемом через разные типы TLR, различаются на уровне адапторных молекул. Конвергенция сигнальных путей осуществляется на этапе активации киназы TLR или общего активатора сигнальных путей NF-κB, митогенактивируемой протеинкиназы p38 и JNK-киназы.

TLR4 индуцирует два различных сигнальных пути, один из них контролирует адапторные белки TIRAP и MyD88, вовлекаемые в выработку провоспалительных цитокинов, другой – адапторы TRAM и TRIF, через которые запускается продукция IFN. TLR4 – единственный из экспрессируемых на клеточной поверхности членов семейства TLR способен индуцировать IFN типа 1.

При активации с участием адаптора TRAM TLR4 связывает дополнительный адаптор TRIF. TLR4 использует адапторы TRIF и TRAM для инициации поздней фазы активации NF-κB, а также для индукции экспрессии генов IFN-β и других IFN-индуцибельных генов через фактор транскрипции IRF-3. TRAM, подобно TIRAP, выступает в роли связующего звена для соединения TRIF с TLR4. TLR4 последовательно активирует MyD88/ TI-RAP- и TRAM-зависимый сигнальные каскады. Изначально адапторы MyD88 и TIRAP воспринимают сигнал от TLR4, экспрессированного на клеточной поверхности, а затем претерпевший эндоцитоз TLR4 взаимодействует с TRAM в ранних эндосомах.

Основные функции TLR

TLR2 распознает широкий круг микробных продуктов, таких как липопroteины из грамотрицательных бактерий, микоплазмы и спирохеты, пептидогликаны и липотейховая кислота из грамположительных бактерий, гликоинозитолфосфолипиды из

Trypanosoma cruzi, зимозан из грибов или порины (табл.). Кроме того, TLR2 распознает нетипичные LPS из *Leptospira interrogans* и *Porphomonas gingivalis*, но не улавливает те, что вырабатывают *E. coli* или *Salmonella spp.*, являющиеся лигандами для TLR4. В почках TLR2, экспрессированный в проксимальных клетках канальцев почек, распознает наружные белки мембраны *Leptospira*, что приводит к активации NF-κB, и MAPK. Но известно, что существует также и дифференцированное распознавание очищенного липида A *Leptospira* TLR.

Доказано, что TLR2/TLR1 являются преобладающим рецептором в клетках человеческого организма, а TLR2 и TLR4 способствуют клеточной активации в макрофагах мышей. TLR2 также распознает различные эндогенные лиганды, в том числе Hsp70, который повышающе регулируется после ишемического/реперфузионного (I/R) повреждения и, возможно, играет определенную роль при активации TLR2 в ишемических тканях.

TLR2 взаимодействует с высокомолекулярными рецепторами TLR1 и TLR6, чтобы различать разные микробные компоненты. Например, TLR1 и TLR2 сигнализируют растворимым факторам, которые выпускает *Neisseria meningitidis*. TLR1 также имеет большое значение для распознавания трехацильных липопептидов. Любопытно, что TLR2, который повышающе регулируется при почечном I/R повреждении, играет ключевую роль в индуцировании воспалительного ответа и повреждении клеток.

У мышей с нехваткой TLR2 отмечается существенно более слабый воспалительный ответ, меньшая инфильтрация лейкоцитами, а следовательно, более слабое повреждение клеток канальцев почек, чем у их сородичей дикого типа при I/R повреждении. Более того, установлено, что *in vivo* инъекция TLR2-анти-мРНК также эффективно защищает от нарушения функции почек в результате I/R. Shigeoka и соавт. показали, что индуцирование воспалительного ответа, который проводится с помощью TLR2, происходит по сигнальным путям TRIF, которые могут зависеть от MyD88. Но точный механизм активации TLR2 при I/R повреждении остается невыясненным.

TLR3 распознает одностратную РНК (онРНК) и двухстратную РНК (днРНК), которые вырабатывают многие вирусы при репликации. Экспрессия человеческого TLR3 в клетках, не реагирующих на днРНК, позволяет последней активировать NF-κB [22]. TLR3 отличается от других TLR тем, что не имеет пролинового остатка, который сохраняется в прочих TLR.

Этот остаток соответствует пролиновому остатку, который мутирует в гене *tlr4* у мышей с нехваткой LPS (которые обозначаются также как мыши *Lps^d*) C3H/HeJ. Эти мыши не реагируют на LPS и не могут выводить грамотрицательные бактерии, образующие колонии в нижних мочевых путях и почках.

Установлено, что у человека TLR3 преимущественно экспрессируется в зрелых дендритных клетках. Также доказано, что мРНК TLR3 экспрессируется в почках человека. Более того, выяснено, что TLR3 также экспрессируется в мезангиальных клетках почек, наряду с антигенпредставляющими (APC) клетками инфильтрата, на экспериментальной мышиной модели системной красной волчанки (SLE). Высказывается предположение, что TLR3 участвует потому, что, как известно, днРНК активирует цитокины дендритных клеток – интерфероны I типа, которые ассоциируются с SLE. Установлено, что вирусная днРНК усиливает вызванный волчанкой нефрит у мышей MRL/lpr/lpr, у которых спонтанно развивается иммунокомплексный гломерулонефрит.

TLR4 – это основной рецептор LPS из грамотрицательных бактерий. С начала 1980-х гг. известно, что некоторые мыши, например C3H/HeJ, очень чувствительны к инфекции мочевых путей и не могут выводить бактерии из организма. Через 10 лет в ходе 2 исследований были идентифицированы точечная мутация в гене *tlr4* у мышей C3H/HeJ с нехваткой LPS и нулевая мутация в гене *tlr4* у гиперчувствительных к LPS мышей C57BL10/ScCr. У мышей с нехваткой TLR4, выведенных с помощью адресного разрушения гена *tlr4*, проявляется такой же гиперчувствительный к LPS фенотип, что подтверждает, что TLR4 – это рецептор LPS. Мутации TLR4, связанные с пониженной реакцией на LPS, также были идентифицированы у человека.

Для распознавания LPS рецептором TLR4 необходимо наличие еще двух молекул – CD14 и MD-2. Считается, что CD14 взаимодействует с TLR4 в сигнализированной LPS, а MD-2 ассоциируется с внеклеточным доменом TLR4 и усиливает вызванную LPS клеточную активацию. Белок RIP105, который экспрессируется преимущественно на поверхности В-клеток, также участвует в распознавании LPS. Все вместе результаты этих исследований говорят о том, что TLR4 образует большой комплекс с несколькими ассоциированными белками для эффективной активации клеток, вызываемой LPS.

TLR4 распознает и другие лиганды, показанные на рисунке 3. Один из них таксол – продукт тиса тихоокеанского (*Taxus brevifolia*), который обладает мощным противораковым действием, – также вызывает мощный воспалительный процесс, проводимый TLR4-MD-2. Кроме того, показано, что белки теплового шока Hsp60 и Hsp70 активируют сигнальные пути NF-κB и MAP-киназы, проводимые TLR4. TLR4 распознает и Hsp70, чья чрезмерная экспрессия происходит в ишемических клетках канальцев почек. Однако роль Hsp в активации TLR остается спорной из-за возможного загрязнения чистого Hsp под воздействием LPS. Недавнее исследование, в ходе которого было установлено, что TLR4, как и TLR2, играет активную роль в иницировании воспалительного ответа, а также апоптоза клеток канальцев почек, показало также, что Hsp70 не активируется в почках мышей после I/R-повреждения.

Такие компоненты внеклеточного матрикса, как фибронектин, гиалуроновая кислота или гепарансульфат, выпускаются при повреждении клетки и также активируют TLR4 и TLR2. Внеклеточный домен А фибронектина, растворимый гепарансульфат, олигосахариды гиалуроновой кислоты и β-дефензин 2, как доказано, тоже активируют TLR4. Следует отметить, что эти эндогенные лиганды TLR4 активируют иммунные клетки только в высоких

концентрациях, в отличие от активации клеток, вызванной низкими концентрациями LPS. Более того, нельзя исключить вероятность того, что эти лиганды, возможно, были загрязнены LPS.

TLR5 распознает мономерный флагеллин, первичный белковый компонент жгутика, т.е. очень сложной структуры, которая выдвигается из наружной мембраны грамотрицательных бактерий. Бактерии используют жгутики для перемещения в жидкой среде. Кроме того, жгутики важны для прикрепления бактерий к клеткам хозяина, и было установлено, что эти жгутики способствуют вирулентности патогенных бактерий.

Флагеллин вызывает белковый иммунный ответ в клетках как млекопитающих, так и растений. Но некоторые бактерии, например *Helicobacter pylori* и *Bartonella bacilliformis*, имеют модифицированный флагеллин, который не вызывает провоспалительной реакции.

TLR5 активно экспрессируется в эпителиальных клетках интерстиция. Задействование рецептора TLR5 бактериальным флагеллином вызывает активацию клеток, что ведет к выработке IL-8 и воспалительного белка макрофагов 3α. Флагеллин, как было показано, является основным детерминантом проводимой *Salmonella* активации провоспалительных сигналов NF-κB.

TLR5, расположенный в базолатеральной мембране эпителиальных клеток интерстиция, также может различать симбиотические и патогенные бактериальные штаммы с флагеллином. Патогенные бактерии со жгутиками, располагающиеся базолатерально, вызывают воспалительный ответ посредством сигналов, проводимых рецептором TLR5. *In vivo* воздействие флагеллина на пораженную декстраном сульфата, а не на незадействованную толстую кишку усиливает воспаление толстой кишки, а значит, флагеллин играет важную роль в развитии и прогрессировании колита. Однако полярность экспрессии TLR5 остается спорной, поскольку имеются сообщения об апикальной экспрессии TLR5 в культивируемых клетках HT29, подобных кишечным, и в кишечнике мыши. Полиморфизм стоп-кодона в лигандсвязующем домене TLR5, действующий как отрицательная доминанта, ассоциируется с повышенной чувствительностью к бактериям *Legionella pneumophila* со жгутиками, которые вызывают пневмонию у человека.

Высказывается предположение, что TLR5 играет важную роль в проведении ответа врожденного иммунитета в эпителиальных клетках легких. TLR5 распознает инфекцию *Pseudomonas aeruginosa* в эпителиальных клетках дыхательных путей. В недавнем исследовании было выявлено, что TLR5 вызывает воспалительный ответ врожденного иммунитета в мочевом пузыре и почках, инфицированных *E. coli*, что косвенно указывает на то, что TLR5 экспрессируется в эпителиальных клетках почек. Но экспрессия мРНК TLR5 обнаружена в первичных культурах – клетках почечных корковых канальцев у мышей, и нельзя исключить вероятность того, что экспрессия TLR5 ограничивается только некоторыми специализированными клетками канальцев почек.

TLR7, TLR8 и TLR9. TLR7 и TLR8 высоко гомологичны с TLR9. Они экспрессируются в эндоплазматическом ретикулуме и во внутриклеточных эндосомных органеллах. TLR7, TLR8 и TLR9 распознают нуклеиновые кислоты. TLR7 и TLR8 могут распознавать вирусную онРНК вирусов и бактерий и синтетические имидазохинолины, которые, как известно, обладают мощными противовирусными и противораковыми свойствами. Синтетический нуклеозидный аналог R488 также является лигандом TLR7 и TLR8. TLR7 и TLR8 не обнаружены в эпителиальных клетках почек. TLR9 распознает метилированные

Продолжение на стр. 16.

Таблица. Информация об основных экзогенных и эндогенных лигандах, которые распознаются рецепторами TLR

TLR	Лиганды	Экспрессия TLR в клетках канальцев почек
TLR1	Трехацильные липопептиды	Культивируемые RTEC*
TLR2	Липопroteины/липопептиды, пептидогликан, липотейховая кислота, гликолипиды, порины, зимозан, типичный LPS (<i>Leptospira interrogans</i>), белки теплового шока	Облагодочные клетки капсулы Боумана, PCT, TD, CD
TLR3	ДнРНК (вирус)	Мезангиальные клетки CD
TLR4	LPS (грамотрицательные бактерии), паклитаксел, гибридный белок, оболочечные белки, белки теплового шока, фибронектин, гиалуроновая кислота, гепарансульфат, фибриноген, β-дефензин 2	Облагодочные клетки капсулы Боумана, PCT, TAL, DT, CD
TLR5	Флагеллин	
TLR6	Двухацильные липопептиды, липотейховая кислота, зимозан	Культивируемые RTECs*
TLR7	Имидазохинолин, локсорибин онРНК	Не экспрессируется
TLR8	Имидазохинолин, локсорибин, онРНК (вирусы, бактерии)	Не экспрессируется
TLR9	СРГ-ДНК (бактерии), онРНК (вирусы, бактерии)	Не экспрессируется
TLR11	Профилинподобный белок (<i>Toxoplasma gondii</i>)	RTEC*

PT – проксимальный каналец; TAL – толстый восходящий каналец; DT – дистальный каналец; CD – собирательный проток; RTEC – эпителиальные клетки канальцев почек.
*Специфическая экспрессия клеток канальцев не определялась.

В.Г. Майданник, академик НАМН України, д.м.н., профессор, заведуючий кафедрою педіатрії № 4 Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця, г. Київ

Роль Toll-подібних рецепторів в патогенезі патології почек

Продолжение. Начало на стр. 14.

2-деоксирибо-(цитидин-фосфат-гуанин) (СрG) мотивы, которые обнаруживаются в ДНК вирусов и бактерий, но не в ДНК эукариотов. СрG ДНК стимулирует пролиферацию В-клеток и секрецию провоспалительных цитокинов, которые необходимы для ликвидации атакующих патогенов. Например, СрG ДНК защищает мышью от инфекций, вызываемых внутриклеточными патогенами, такими как *Leishmania major* и *Listeria monocytogenes*. TLR9 экспрессируется в В-клетках, древоидных клетках и моноцитах/макрофагах и локализуется в эндоплазматическом ретикулуме покоящихся клеток. Он активируется после перемещения из эндоплазматического ретикулума в эндоцитозную СрG ДНК в лизосомах. TLR9 также экспрессируется в эпителиальных клетках, в том числе клетках желудка и кишечника. В клетках кишечника ДНК из патогенных штаммов *Salmonella* и *E. coli* стимулирует экспрессию мРНК TLR9. Lee и соавт. доказали, что при добавлении к апикальной или базолатеральной стороне клеток, выращенных на фильтрах, TLR9 активирует поляризованные эпителиальные клетки кишечника по-разному. Эти же авторы показали, что апикальная экспрессия TLR9 сигнализирует деградацию IκBα и сопутствующую активацию NF-κB, в то время как апикальная экспрессия TLR9 ограничивает воспалительные ответы TLR9 после последующей стимуляции TLR9 под воздействием механизма, при котором убиквитинированный IκBα аккумулируется в цитоплазме и тем самым препятствует активации NF-κB. Что касается почек, то в культивируемых клетках почечных канальцев мРНК TLR9 не выявлена. Но это не может полностью исключить вероятность того, что TLR9 ограничивается некоторыми специализированными эпителиальными клетками канальцев. Считается также, что TLR9 участвует в патогенезе SLE, активируя В-клетки и стимулируя выработку цитокинов. Участие TLR7 и роль TLR9 в прогрессировании SLE рассматривалась в недавних работах.

TLR11 экспрессируется у мышей, но не у человека. TLR11 распознает профилин-подобный белок *Toxoplasma gondii*. Профилин относится к группе малых актин-связывающих белков, которые играют определенную роль в полимеризации актина, следовательно, TLR11 у мышей, возможно, участвует в переносе паразитов. TLR11 вызывает передачу сигнала, который ведет к активации NF-κB и AP-1 в клетках HEK 293, экспрессирующих CD14-TLR11.

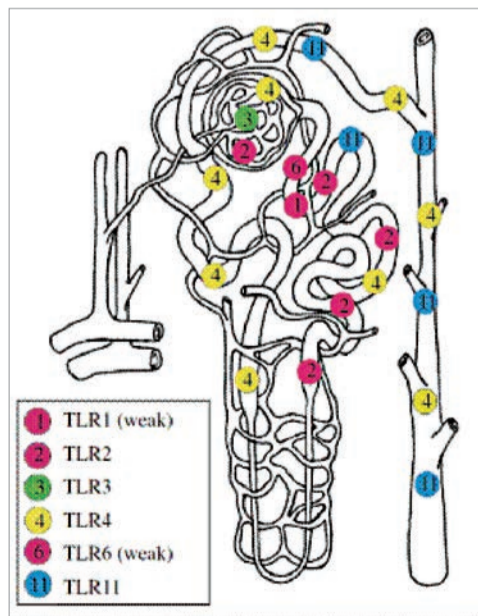


Рис. 4. Экспрессия TLR в клетках канальцев почек

Однако его точную функцию еще только предстоит выяснить. Любопытно, что TLR11, как установлено, участвует также в распознавании уропатогенных *E. coli* у мышей. TLR11 экспрессируется преимущественно в эпителиальных клетках мочевого пузыря и почек. Но до настоящего времени не проводились исследования колонизации с применением специфических маркеров клеток почечных канальцев.

Локализация TLR в эпителиальных клетках канальцев почек

Эпителиальные клетки канальцев почек у мышей экспрессируют мРНК TLR1, TLR2, TLR3, TLR4 и TLR6. Экспрессия мРНК полными TLR зафиксирована в почках человека, но экспрессия TLR в эпителиальных клетках канальцев почек не различалась с экспрессией в циркулирующих иммунных клетках. На рисунке 4 обобщается информация о внутрипочечном распространении TLR, экспрессируемых в клетках канальцев почек.

Хотя установлено, что эпителиальные клетки почечных канальцев экспрессируют TLR1, его точное расположение в клетках канальцев неизвестно.

TLR3 экспрессируется в миелиодных дендритных клетках. Кроме того, обнаружена его экспрессия в почках мышей и человека. Экспрессия TLR3 в мезангиальных клетках почек и иммунных клетках, которые проникли в почки, также была выявлена на экспериментальной модели SLE у мышей. Анализ экспрессии мРНК TLR3 в образцах почечной биопсии человека показал, что этот рецептор экспрессируется в почечном мезангии и клетках собирательного протока.

TLR2 и TLR4 активно экспрессируются в клетках костного мозга, а также в различных неэпителиальных клетках, в том числе эндотелиальных клетках, клетках гладкой мускулы и эпителиальных клетках кишечника. Экспрессия мРНК TLR2 была преимущественно обнаружена в ходе *in situ* гибридизации в проксимальных и дистальных канальцах. С помощью иммунофлюоресцентных анализов почек крыс и мышей был обнаружен белок TLR2 в проксимальных канальцах, клетках толстого восходящего канальца и дистальных канальцах. Экспрессия TLR2 имеется также в гломерулярных клетках, возможно, в мезангиальных клетках и в капсуле Боумена. Интересно, что TLR2 локализуется в базолатеральных мембранах незатронутых клеток почечных канальцев, но остается преимущественно в цитоплазме клеток ишемических канальцев.

Точное распространение TLR4 в эпителиальных клетках все еще остается спорным. Показано, что TLR4 экспрессируется на уровне как мРНК, так и белков в клетках почечных канальцев у мышей, крыс и человека. *In situ* гибридизация выявила наличие мРНК TLR4 в проксимальных канальцах, толстом восходящем канальце и дистальных канальцах, а также в капсуле Боумена. TLR4 активно экспрессируется на поверхности макрофагов, также сообщается, что этот рецептор локализуется внутри целого ряда эпителиальных и неэпителиальных клеток. Культивируемые клетки кишечной слизи экспрессируют TLR4 исключительно в комплексе Гольджи. Локализация TLR4 в почечных канальцах по-прежнему остается предметом споров. TLR4 был идентифицирован в щеточной каемке клеток проксимальных канальцев у крыс. Используя иммунную сыворотку против мышинного TLR4, Chassin и соавт. показали, что TLR4 локализуется преимущественно в цитоплазме незатронутых клеток почечных

канальцев и преимущественно экспрессируется в клетках толстого восходящего канальца и собирательного протока. Более того, иммуногистохимический анализ почек мышей дикого типа через 2 дня после инфицирования UPEC показал, что TLR4 локализуется вместе с поглощенными UPEC преимущественно в цитоплазме клеток собирательного протока. В ходе недавнего исследования также было установлено, что TLR4 локализуется в комплексе Гольджи, а также локализуется с маркером CTR433 комплекса Гольджи и с p58K. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, которые должны прояснить аспекты локализации этих TLR в стимулированных и нестимулируемых клетках почечного эпителия.

Экспрессия мРНК TLR5 в эпителиальных клетках канальцев у мышей не обнаружена. Поскольку было установлено, что мышью с нехваткой TLR5 также более подвержены ретроградной инфекции UPEC, то экспрессию TLR5 в клетках почечных канальцев нельзя исключить.

In situ гибридизация показала, что TLR11 экспрессируется в клетках канальцев почек. Однако какие-либо иммуногистохимические анализы для изучения внутрипочечного распространения белка TLR11 не проводились.

TLR и патология почек

Инфекции мочевой системы (ИМС), в том числе бессимптомная бактериурия, цистит и пиелонефрит, относятся к самым распространенным инфекционным заболеваниям и являются важной причиной заболеваемости и смертности у человека. Более того, острый или хронический пиелонефрит может привести к тяжелому повреждению почек, которое переходит в терминальную стадию почечной недостаточности.

Кроме того, ИМС являются самой распространенной формой бактериальной инфекции у пациентов после пересадки почек. Известно, что послетрансплантационные ИМС возникают из-за воздействия патогенов в результате хирургических процедур (т.е. использования уретральных и уретеральных стент-катетеров) и длительного лечения иммунодепрессантами. Недавно было показано, что острый пиелонефрит, возможно, является независимым фактором риска, который ассоциируется с длительным снижением функции пересаженной почки, а значит, внутрипочечная инфекция, которая способствует сморщиванию почек, может иметь разрушительный эффект для поддержания длительного функционирования пересаженного органа. Основными микроорганизмами, вызывающими ИМС, являются UPEC.

Фимбриальные адгезины типа 1 и P, которые экспрессируются на поверхности UPEC, играют важную роль в прикреплении бактерий с эпителиальными клетками слизистой оболочки, что является первым шагом патогенности *E. coli*. Связывание фимбриальных адгезинов типа 1 и P с рецепторами эпителиальных клеток определяет специфичность ткани и позволяет UPEC подниматься в нижние мочевые пути и почки. Распознавание микроорганизмов UPEC клетками слизистой оболочки, выстилающими мочевые пути, запускает мощный воспалительный ответ в процессе привлечения TLR4.

В процессе исследований с использованием экспериментальных моделей восходящих ИМС в эпителиальных клетках мочевого пузыря и канальцев почек мышей и человека были получены четкие свидетельства того, что почечный воспалительный ответ на бактерии *E. coli* с фимбриями типа 1 или P действительно зависит от TLR4. Недавнее исследование также показало, что *E. coli* с фимбриями типа 1 или P могут задействовать различные адапторные молекулы, чтобы повлиять на активацию нейтрофилов и клиренс бактерий, но в обоих случаях для эффективного бактериального клиренса требуется MyD88.

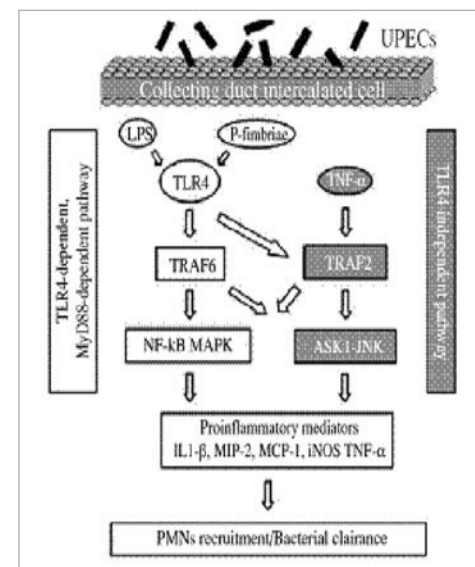


Рис. 5. Сигнальные пути, активируемые под воздействием UPEC в клетках среднего слоя собирательного протока в почках

ASK1 – киназа 1, регулирующая сигнал апоптоза; IC – интеркалирующая клетка; LPS – липополисахарид; MAPK – протеинкиназа, активируемая митогеном; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; MIP-2 – воспалительный белок макрофагов 2; PMN – полиморфноядерные нейтрофилы; TLR4 – Toll-подобный рецептор 4; TRAF2 – фактор 2, ассоциируемый с рецептором TNF; TRAF6 – фактор 6, ассоциируемый с рецептором TNF; UPEC – уропатогенные *Escherichia coli*.

Сигнальные пути, активируемые UPEC в клетках собирательного протока, исследовались в первичных культурах клеток среднего слоя собирательного протока, которые были взяты из почек LPS-восприимчивых мышей C3H/HeOJ, экспрессирующих функциональный TLR4, из почек LPS-дефективных мышей C3H/HeJ и у мышей с нехваткой MyD88 или TRIF. Анализ сигнальных путей показал, что UPEC стимулируют экспрессию провоспалительных медиаторов в среднем слое собирательного протока с помощью TLR4-проводящих, MyD88-зависимых, TRIF-независимых сигнальных путей, активируемых NF-κB и MAPK, а также посредством TLR4-независимого MyD88-независимого сигнального пути. Этот последний сигнальный путь TLR4 возникает в результате активации фактора 2, ассоциированного с рецептором TNF (TRAF2) и сигнального пути киназы 1, регулирующей сигнал апоптоза (ASK1)-JNK. На рисунке 5 обобщена информация о различных сигнальных путях, активируемых под воздействием UPEC в клетках среднего слоя собирательного протока в почках.

Значение различных типов TLR показано в развитии многих других заболеваний почек. В частности, установлена патогенетическая роль TLR4 при остром повреждении почек, обусловленном ЛПС, а также в развитии системного воспаления при гломерулонефрите. Кроме того, в экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что в развитии быстро прогрессирующего гломерулонефрита (с «полулуниями») важное значение имеют TLR2 и TLR3, тогда как при иммунокомплексном гломерулонефрите установлена роль TLR3, TLR7 и TLR9.

Заключение

Таким образом, некоторые из идентифицированных TLR экспрессируются в почках, а также в эпителиальных клетках клубочков и канальцев почек. Вместе с иммунными клетками в системе общего кровообращения эпителиальные клетки канальцев играют ключевую роль в распознавании ПАМП и активации сигнальных путей, что приводит к выработке цитокинов/хемокинов для привлечения полиморфоядерных клеток к очагу воспаления и эффективного клиренса бактерий. Необходимы дополнительные исследования, чтобы можно было определить механизмы участия TLR в развитии различных заболеваний почек.

Список литературы находится в редакции.

Лечение острого ринита у детей: в фокусе оксиметазолин

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) обычно проявляются неспецифическим ринитом. В Украине гриппом и другими ОРВИ ежегодно болеют 10-13 млн человек, что составляет 95-96% от всех зарегистрированных случаев инфекционных заболеваний. Большинство детей в течение года переносят от 3 до 7 эпизодов ОРВИ.

При нарушениях местных защитных механизмов слизистой носа происходит развитие острого воспалительного процесса в эпителиальном слое с морфологическими изменениями в виде десквамации эпителиальных клеток, ультраструктурных изменений поверхности респираторных клеток и самих ресничек, что приводит к нарушению функции мукоцилиарной транспортной системы на протяжении нескольких часов от начала проникновения микроорганизма, в результате чего развивается острый ринит.

Ринит (rhinitis) [греч. rhinos – нос + -itis – морфема, обозначающая воспаление] – это распространенное заболевание человека. У детей острый ринит может быть как самостоятельным заболеванием вирусной и бактериальной этиологии, так и симптомом различных инфекционных заболеваний.

Вазодилатация с повышением проницаемости сосудистой стенки, клеточной инфильтрацией, гиперпродукцией секрета желез слизистой носа клинически проявляется заложенностью носа, ринореей, которые наряду с чиханием и зудом в носу являются основными симптомами инфекционного ринита. При расширении пещеристых венозных сплетений и переполнении их кровью происходит резкое увеличение толщины слизистой оболочки и размеров носовых раковин, которые набухают настолько, что полностью закрывают носовые ходы и ведут к обструкции полости носа. В результате отека нарушается деятельность соустья околоносовых пазух и слуховой трубы, что в свою очередь запускает порочный круг в околоносовых пазухах и полости среднего

гиперсекреции. В зависимости от способа применения различают системные и местные (топические) деконгестанты. У детей до 12 лет следует использовать сосудосуживающие препараты исключительно топического действия. Деконгестанты топического действия разделяют на производные имидазолина (оксиметазолин, ксилометазолин, тетризолин, инданазолин, нафазолин) и бензолметанола (фенилэфрин). Следует особо подчеркнуть, что препараты, содержащие адреналин и эфедрин в качестве лекарственных средств «от насморка» в последние годы у детей практически не применяют. Имидазолины и фенилэфрин обладают симпатомиметическим эффектом, развивающимся в результате активации постсинаптических α -адренорецепторов сосудов слизистой носа.

Среди топических деконгестантов, используемых в современной педиатрической практике, наибольшее предпочтение отдают препаратам оксиметазолина (Нокспрей), продолжительность действия которых сохраняется до 12 ч, в отличие от производных нафазолина, тетризолина, инданазолина, которые характеризуются непродолжительным терапевтическим эффектом (не более 4-6 ч) и производных ксилометазолина средней продолжительности действия (до 8-10 ч). Благодаря этому клинический эффект достигается при более редком введении – обычно бывает достаточным их использование не чаще 2 раз в течение суток. Следует отметить, что препараты оксиметазолина при применении в рекомендованных дозах не вызывают нарушений мукоцилиарного клиренса слизистых оболочек носовых ходов (табл.).

возраста (Нокспрей Малюк). Результаты открытых многоцентровых исследований по изучению клинической эффективности и безопасности применения оксиметазолина (0,01%), проведенные у 638 грудных детей, показали, что в 97% случаев использования препарата наблюдалось длительное восстановление носового дыхания, более чем в 70% случаев – нормализация ночного сна (Ruggeberg F., 1974, Franke G. et al., 2000). Высокая эффективность и хорошая переносимость низких концентраций оксиметазолина (0,01% раствор) обусловили его применение даже при лечении новорожденных детей. У пациентов раннего и дошкольного возраста (от 1 до 6 лет) рекомендуется использовать оксиметазолин 0,025% (Нокспрей беби), формула которого усилена эвкалиптом, у больных школьного возраста (с 6 лет) и взрослых – оксиметазолин 0,05% (Нокспрей и Нокспрей Актив).

Примечательно, что наряду с оксиметазолином состав комплексных препаратов может включать активные компоненты эфирных масел – Эвкалиптол, Камфора, Левоментол, которые способствуют устранению раздражения слизистой оболочки носа и защищают ее от чрезмерного высыхания (линейка препаратов Нокспрей).

Следует отметить, что для практического применения оказалась очень удобна лекарственная форма с топическим деконгестантом в виде назального спрея (Нокспрей и Нокспрей беби). При использовании назальных деконгестантов у детей следует придерживаться следующих принципов:

выбор препарата зависит от возраста ребенка и его индивидуальных особенностей; у новорожденных и детей грудного возраста назальные деконгестанты в виде спрея противопоказаны; у детей в возрасте от 1 года Нокспрей беби в виде спрея является оптимальной формой, высокая терапевтическая эффективность при этом достигается благодаря более равномерному распределению препарата на слизистой оболочке носоглотки. В настоящее время разработана новая форма в виде дозированного спрея (Нокспрей Актив), что позволяет более точно дозировать количество введенного лекарственного вещества (актуально для снижения вероятности побочных эффектов в следствии некорректного дозирования, например, препаратов в каплях) и более глубокому его проникновению в носовую полость.

Следует отметить, что не всегда на момент визита пациента можно однозначно установить этиологию ринита, поэтому выбирая Оксиметазолин (Нокспрей) вне зависимости от причины возникновения ринита терапевтический эффект будет достигнут, т.к. Нокспрей эффективен как при аллергическом рините, так и при рините инфекционно-воспалительной этиологии.

Таким образом, в настоящее время в арсенале врачей-педиатров имеются эффективные и безопасные лекарственные средства (линейка препаратов Нокспрей, компания «Сперко Украина»), рациональное использование которых при остром рините у детей позволяет существенно повысить эффективность лечения. В то же время задачи, стоящие перед практикующим врачом-педиатром, при кажущейся простоте и легкости на самом деле требуют не только глубоких знаний о патогенезе заболевания ребенка, механизмах действия используемых лекарственных средств и их побочных эффектах, но и обязывают в каждом конкретном случае индивидуально подобрать адекватный способ терапии.

Подготовил Владимир Савченко

3y

Таблица. Виды деконгестантов (Р.А. Нурмухаметов, 2001)

Продолжительность эффекта	Вещество	С какого возраста	Терапевтическая доза для взрослых
Короткое действие до 4-6 ч	Нафазолин Тетризолин Инданазолин	От 1 года и старше	0,1%
Действие средней продолжительности до 8-10 ч	Ксилометазолин	От 1 года и старше	0,1%
Длительное действие до 12 ч	Оксиметазолин (Нокспрей)	С рождения и старше	0,05%

уха. Как следствие, создаются условия для развития острого воспаления в других органах, в первую очередь среднего уха и придаточных пазух носа, которые имеют уже бактериальную этиологию. Поэтому цель терапии острого ринита, должна быть направлена на предупреждение развития этих изменений. Кроме того, нарушение носового дыхания у детей раннего возраста, учитывая их анатомо-физиологические особенности, может, в свою очередь, стать причиной снижения аппетита и даже полного отказа от еды. Из-за затрудненного носового дыхания на фоне ринита при ОРВИ у детей первых месяцев и лет жизни нарушается сон, они становятся капризными, беспокойными. Поэтому применение назальных сосудосуживающих средств при этом не только приносит субъективное облегчение ребенку, но и способствует нормализации его сна и аппетита.

Деконгестанты, или назальные сосудосуживающие препараты, – это лекарственные средства, терапевтический эффект которых направлен на купирование насморка и заложенности носа. Основными областями клинического применения деконгестантов являются воспалительные процессы слизистой носа. При этом наиболее часто сосудосуживающие препараты назначают в комплексной терапии ринита инфекционной (в основном – вирусной) этиологии. Механизм действия деконгестантов связан с вазоконстрикцией пре- и посткапилляров слизистой носа в результате активации α -адренорецепторов, что приводит к уменьшению гиперемии, проницаемости сосудов и отека слизистой, снижению уровня назальной

За последнее время накоплен большой клинический опыт по использованию оксиметазолина, доказана его высокая эффективность и преимущества по сравнению с другими традиционными сосудосуживающими каплями и спреями в нос. У препарата отсутствует горький привкус, что имеет существенное значение в педиатрической практике. Наиболее эффективен оксиметазолин при остром инфекционном рините и ринофарингите, практически у всех больных к 7-му дню удается добиться исчезновения или значительного регресса основных клинических проявлений заболевания. Не наблюдаются побочные явления, рецидивы насморка, переход воспаления в подострую или хроническую форму, осложнения со стороны околоносовых пазух и уха. Также перспективным оказалось применение оксиметазолина при острых синуситах, он обеспечивает быстрое восстановление дренажной функции соустьев околоносовых пазух, эвакуацию гнойного отделяемого из пазух. В комплексе с антибиотикотерапией и физиотерапевтическими мероприятиями назначение оксиметазолина значительно сокращает сроки лечения гнойных гайморитов.

Установлено, что терапевтическая эффективность оксиметазолина достигается в более низких концентрациях, чем у других сосудосуживающих средств. Благодаря этому были созданы лекарственные формы оксиметазолина в низкой концентрации 0,01%, которые в отличие от производных ксилометазолина эффективны и безопасны у новорожденных и детей грудного

НОКСПРЕЙ МАЛЮК

Оксиметазолин 0,01%

Ніжна форма для ніжного віку

«Чистий» оксиметазолін 0,01%

Атравматична піпетка-дозатор

зменшені ризики алергічної реакції*

зручне і чітке дозування

НОКСПРЕЙ МАЛЮК
звільняє дихання через ніс, зменшує виділення, а також попереджає серйозні ускладнення риніту: бактеріальний синусит, середній отит, евстахіїт тощо.

1. Мазьця на увазі, що дитина дочка риніту Нокспрей Малюк виключно Оксиметазолін 0,01%.
2. У порівнянні з багаторецепційними препаратами

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Протипоказана за можливістю дії нападів в анамнезі для медичного застосування. РН/Н01/12781/01/01

Место цефиксима в лечении инфекций мочевыделительной системы у детей

Инфекции мочевыделительной системы (ИМС) у детей занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний детского возраста и относятся к важнейшим медицинским проблемам. В детской популяции отмечается неуклонный рост частоты инфекционно-воспалительной патологии мочевой системы, а склонность к хроническому, рецидивирующему течению с формированием очагов нефросклероза и развитием хронической почечной недостаточности требует пристального внимания к данной проблеме.

Около 7-8% девочек и 2% мальчиков в течение первых 8 лет жизни переболели ИМС (Montini G. et al., 2011). Наиболее распространенными являются инфекционная патология нижних мочевых путей, цистит, а также острый и хронический пиелонефрит. В структуре заболеваний органов мочевой системы пиелонефрит прочно занимает первое место, составляя 47-68% всей нефрологической патологии. В Украине в крупном эпидемиологическом исследовании было показано, что при сплошном обследовании 2133 детей в возрасте от 1 года до 15 лет инфекция мочевых путей выявляется у 1%, асимптомная бактериурия — у 1,2%, а пиелонефрит — у 0,36% (Возианов А.Ф., Майданник В.Г., Бидный В.Г., Багдасарова И.В., 2002). Риск рецидива инфекций мочевой системы у детей составляет 12-30% спустя 6-12 мес после первого эпизода инфекции (Saadeh S.A. et al., 2011).

Среди факторов риска развития микробно-воспалительных заболеваний почек у детей обструкция мочевых путей занимает одно из ведущих мест. Нормальная уродинамика является одним из факторов, препятствующих распространению микроорганизмов и их адгезии на поверхности уроэпителия. Аномалии развития мочевой системы создают предпосылки для колонизации мочевой системы восходящим путем, а дисбактериозы и запоры — гематогенным путем. Дисфункции мочевого пузыря также способствуют повторным инфекциям. Наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса как в сочетании с инфекционным агентом, так и без него (например, внутритрубно) может приводить к развитию обструктивной нефропатии, появлению рубцов и очагов склероза почечной ткани.

Наиболее частыми проявлениями инфицирования мочевой системы у детей являются асимптомная бактериурия, инфекции мочевых путей и пиелонефрит.

Изучение инфекционно-воспалительной патологии органов мочевыделительной системы неразрывно связано с определением ее этиологии. На протяжении многих лет основным возбудителем пиелонефрита у детей является *Escherichia coli*, обладающая большим набором факторов вирулентности. Однако за последнее десятилетие регистрируют изменения структуры возбудителей инфекций мочевой системы у детей в связи с увеличением частоты инфицирования другими представителями семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*), а также грамположительной кокковой флоры и аэробных грамотрицательных палочек. Поэтому исследование микробной флоры, вызывающей развитие инфекции мочевой системы, определение ее антибиотикорезистентности для целенаправленного назначения терапии и оценка качества жизни детей в процессе лечения являются актуальной проблемой.

Тем не менее в этиологии ИМС главенствующую роль принадлежит *E. coli* — 80-90% среди всех уропатогенов, грамположительные микроорганизмы составляют всего 5-7%. Однако в современном мире регистрируется рост резистентности *E. coli* и других возбудителей ИМС, в связи с чем в настоящее время появились новые подходы к оценке эффективности терапии. При этом важным условием успешного лечения заболеваний мочевыделительной системы у детей является своевременная и правильно подобранная антибактериальная терапия,

которая практически всегда начинается с эмпирического назначения антибактериальных препаратов.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2013) выбор между пероральным и парентеральным режимами терапии должен основываться на возрасте пациента, наличии уросепсиса, тяжести состояния ребенка (в том числе учитывается отказ от употребления жидкости, пищи и/или приема пероральных препаратов, наличие рвоты, диареи, тяжелых проявлений пиелонефрита, например в результате обструкции мочевых путей). У детей в возрасте до 2 мес преобладают общие симптомы, отмечается нарушение метаболизма, функционирования многих органов и систем. Эту когорту детей следует лечить в условиях стационара; им показана парентеральная антибиотикотерапия — комбинация ампициллина/аминогликозидов либо ампициллина/цефалоспоринов III поколения. В ряде исследований при сравнении пероральных и парентеральных курсов антибиотикотерапии было показано, что применение цефалоспоринов III поколения (например, цефиксима или цефтибутена) эквивалентно обычной 2-4-дневной внутривенной терапии с последующим пероральным лечением. Аналогичные данные были получены для амоксициллина/клавуланата, однако назначение этих антибиотиков ассоциируется с нарастающей резистентностью к ним.

При асимптоматической бактериурии у детей без сопутствующей уропатии, дисфункции мочевого пузыря и пиелонефрита в анамнезе требуется однократное назначение антибактериальных препаратов. В случае инфекции мочевых путей рекомендована кратковременная (до 3-5 дней) антибактериальная терапия. Что касается пиелонефрита, то существуют некоторые особенности антибактериальной терапии при этой патологии в зависимости от возраста ребенка. Продолжительность антибактериальной терапии у новорожденных и младенцев первых 2 мес жизни должна составлять 7-14 дней. У детей в возрасте от 2 мес до 2 лет отмечается преобладание общих симптомов над локальными, возможно развитие бактериемии (в 10% случаев), часто выявляют аномалии развития органов мочевой системы. Таким пациентам рекомендованы цефалоспорины III поколения либо аминогликозиды.

Таким образом, наиболее приемлемыми пероральными антимикробными средствами для лечения ИМС считаются фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины III поколения.

Однако с учетом нарастания резистентности микробной флоры к антибиотикам становится актуальным поиск эффективных антибактериальных препаратов, обладающих широким спектром действия, минимальным количеством побочных эффектов и разрешенных к применению в педиатрической практике. Использование цефалоспоринов III поколения цефиксима в лечении пиелонефрита у детей повышает эффективность антибактериальной терапии по клинико-лабораторным признакам, а также по критериям доказательной медицины для оценки эффективности лечения: относительный риск, снижение относительного риска, снижение абсолютного риска. Применение в этиотропной терапии цефалоспоринов III поколения цефиксима снижает риск неблагоприятных исходов у детей с пиелонефритом, что позволяет рекомендовать его назначение

как на амбулаторно-поликлиническом, так и на стационарном этапах лечения детей с указанной патологией.

Антимикробная активность β-лактамов в значительной мере ограничивается β-лактамазами, присутствующими в периплазматическом пространстве бактериальной клетки. В результате взаимодействия с этими ферментами снижается концентрация антибиотиков, их связывание с «мишенями» — пенициллинсвязывающими белками, а также нарушается основной механизм их бактерицидного действия — угнетение синтеза клеточной стенки бактерий. Цефиксим за счет оригинальной структуры проявляет более высокую активность, чем аминопенициллины и цефалоспорины предыдущих поколений, по отношению к некоторым грамотрицательным бактериям, продуцирующим β-лактамазы. Препарат является слабым индуктором хромосомных AmpC β-лактамаз *Enterobacter* spp. и других грамотрицательных микроорганизмов. Важно подчеркнуть, что цефиксим проявляет отчетливую активность в отношении штаммов *Enterobacteriaceae*, в частности *E. coli*, продуцирующих плазмидные β-лактамазы широкого и даже расширенного спектра (ESBL). Последнее имеет принципиальное значение в силу целого ряда причин: данные β-лактамазы существенно снижают антимикробный потенциал как других энтеральных, так и парентеральных цефалоспоринов II-III поколения; продукция этих β-лактамаз наиболее характерна для штаммов кишечной палочки, клебсиеллы, протей — возбудителей инфекций мочевых путей; в последнее время описывается продукция некоторых типов ESBL и внебольничными штаммами *E. coli*.

Биодоступность цефиксима составляет около 50% независимо от приема пищи, причем при одновременном приеме с пищей всасывание препарата несколько ускоряется. Максимальная концентрация в крови составляет 3,6 мг/л и достигается через 3-4 ч, часть препарата (65%) связывается с белками плазмы. Цефиксим хорошо проникает в различные органы и ткани и, к примеру, его концентрация в моче не уступает плазменной. Примерно половина введенной дозы препарата в неизменном виде выводится с мочой в течение суток. Цефиксим выделяется с мочой в концентрациях, превышающих МПК90 для значимых уропатогенов, что обеспечивает стабильность эрадикационного действия. Заметим, что для постоянного и сопоставимого с цефиксимом эффекта цефуроксим следует применять по 500 мг дважды в сутки, что более затратно. Период полувыведения при нормальной функции почек составляет 3-4 ч и увеличивается в зависимости от степени нарушения функции почек до 6-7 ч (при клиренсе креатинина 20-40 мл/мин) и до 11-12 ч (при клиренсе креатинина 5-10 мл/мин).

Безопасность и эффективность цефиксима при ИМС были изучены в ряде отечественных и зарубежных исследований. Анализ исследований, охвативших 2812 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, показал, что препарат не только имеет высокий клинический и бактериологический рейтинг, но и предупреждает рецидивы пиелонефрита (Bloomfield P., Hodson E., Craig J., 2005). При тяжелых процессах цефиксим можно включать в схемы ступенчатой терапии после 3-4-дневного внутривенного введения других антибиотиков. Эффективность цефиксима при пиелонефритах у детей составляет не менее 92% и не отличается от таковой при использовании более дорогостоящих цефалоспоринов

(Gok F., Duzova A., Baskin E. et al., 2001). Надежность эрадикационного эффекта цефиксима продемонстрирована и у взрослых больных с ИМС (Goldstein F.W., 2000).

На высокую эффективность Цефикса (цефиксима) в лечении ИМС указывает в исследовании С.В. Кушниренко, Д.Д. Иванова (2007), в котором приняли участие 60 детей: 20 пациентов с острым необструктивным пиелонефритом в активной стадии, без нарушения функции почек, 20 — с хроническим необструктивным пиелонефритом в активной стадии, без нарушения функции почек и 20 — с хроническим циститом в стадии обострения. Клинико-лабораторная эффективность применения Цефикса была оценена как высокая у 95% детей с острым пиелонефритом и у 90% пациентов с хроническим циститом и пиелонефритом, у остальных детей эффективность лечения соответствовала критериям удовлетворительных результатов. При этом авторы отмечают, что представители грамотрицательной флоры проявили высокую чувствительность *in vitro* к Цефиксу: *E. coli* — 100%, *Enterobacter* spp. — 98%, *K. pneumoniae* — 93%. При этом 84% штаммов *P. mirabilis*, 85% *S. aureus* и 84% *P. aeruginosa* также были чувствительны к цефиксиму.

Г.А. Леженко и соавт. изучили эффективность применения препарата Цефикс (цефиксим) в качестве монотерапии острого цистита, острого и хронического пиелонефрита у детей школьного возраста (средний возраст 10,2±1,1 года). В исследовании было показано, что на фоне лечения цефиксимом у всех пациентов с циститом и острым пиелонефритом и у 95,0% больных с хроническим пиелонефритом отмечалась положительная динамика. При этом у 91% пациентов с острым циститом, 89,3% больных с острым пиелонефритом и у 80,0% детей с хроническим пиелонефритом эффективность терапии оценивалась как высокая, что сопровождалось быстрой регрессией интоксикационного синдрома и нормализацией лабораторных показателей.

В.Г. Майданник и соавт. также изучали эффективность цефиксима при инфекциях мочевых путей. В группе пациентов с инфекциями нижних мочевых путей к 5-му дню приема Цефикса клиническая эффективность терапии достигла 100%. Эффективность препарата при остром пиелонефрите составила 92,8%. Что касается хронического необструктивного пиелонефрита, то общее количество больных, у которых Цефикс был эффективен, — 86,4%.

Помимо клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, на современном этапе широко используется оценка качества жизни пациентов в различные периоды заболевания, поскольку традиционные критерии эффективности лечебных мероприятий, отражающих изменения биологических функций, не дают полного представления о жизненном благополучии больного, его физическом, психическом и социальном состоянии. Исследование качества жизни больного ребенка является надежным и чувствительным индикатором оценки результатов терапии. При сравнительной оценке качества жизни детей с хроническим пиелонефритом на фоне терапии цефалоспоринов было показано достоверное повышение уровня физического и эмоционального функционирования, а также статистически значимое снижение выраженности симптомов и их влияния на самочувствие и функционирование детей (Михеева Н.М., 2011).

Таким образом, в этиологии инфекций мочевых путей у детей ведущую роль играет *E. coli*. Учитывая ее высокую чувствительность к цефалоспориновым, применение в этиотропной терапии цефалоспоринов III поколения цефиксима снижает риск неблагоприятных исходов у детей с пиелонефритом, что позволяет рекомендовать его назначение как на амбулаторно-поликлиническом, так и на стационарном этапах лечения детей с указанной патологией.

Подготовил Владимир Савченко



Дайджест

Анализ исходов бронхиальной астмы у детей с учетом расовых различий

Расовые различия в ведении пациентов с бронхиальной астмой (БА) уже давно стали предметом пристального внимания ученых. В первую очередь отслеживались исходы БА у детей, в частности частота госпитализаций и смертность. В одном из исследований оценивались данные показатели в период 2001-2010 гг. у детей негроидной и европеоидной расы по следующим признакам: количество визитов в отделение неотложной помощи, частота госпитализаций и смертность от БА. Вычисление проводилось с использованием взвешенной линейной регрессии с учетом переменной по расе.

Различия в распространенности БА между детьми негроидной и европеоидной расы увеличились с 2001 по 2010 год. И на конец изучаемого периода оказалось, что дети негроидной расы в два раза чаще страдают БА в сравнении с детьми европеоидной расы. На популяционном уровне было показано, что исходы астмы по одним показателям были стабильны (посещение и госпитализация в отделения интенсивной терапии), по другим повышались (распространенность приступов астмы и смертность). При анализе в группах риска по БА отмечались различия по распространенности БА, в то же время исходы оставались стабильными по показателю смертности, снижались по показателям посещения и госпитализаций в отделения интенсивной терапии и отсутствовали по частоте приступов БА.

Таким образом, ученые делают вывод о необходимости проведения анализа в группах риска, что может дать дополнительные данные при проведении популяционных исследований. Анализ в группе риска показал, что среди детей с БА отсутствуют различия по частоте приступов БА и был достигнут прогресс за счет снижения различий в частоте посещения и госпитализаций в отделения интенсивной терапии.

[http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(14\)00798-2/abstract](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(14)00798-2/abstract)

Влияние раннего контакта детей, проживающих в городе, с аллергенами и бактериями на развитие рецидивирующего бронхообструктивного синдрома и атопии

Бронхообструктивный синдром (БОС) у детей является частой причиной тяжелых заболеваний и предвестником БА. В исследовании были изучены факторы экологии, влияющие на развитие БОС у детей, проживающих в городских условиях.

В исследовании была рассмотрена когорта детей с высоким риском развития БА (n=560) при рождении из различных городов США (Балтимор, Бостон, Нью-Йорк, Сент-Луис). Оценка экологических факторов включала следующее: определение влияния различных аллергенов у 104 детей, отобранных по методу случай-контроль, бактериальный состав домашней пыли, собранной на протяжении первого года жизни ребенка. Также определялись ассоциации между факторами окружающей среды, чувствительностью к аэроаллергенам и частотой рецидивов БОС в возрасте 3 лет.

В течение первых 3 лет с аллергической сенсибилизацией было связано кумулятивное воздействие аллергенов, сенсибилизация в свою очередь ассоциировалась с рецидивирующим БОС у детей в возрасте 3 лет. В отличие от этого, в первый год жизни воздействие аллергенов тараканов, шерсти мышей и кошек было негативно связано с рецидивирующим БОС (отношение шансов 0,60, 0,65, и 0,75 соответственно, p<0,01). Различия в составе домашней пыли были обусловлены содержанием бактерий в первый год наблюдения, снижение воздействия определенных бактерий рода Firmicutes и Bacteroidetes было связано

с атопией и хрипами атопического характера. Наличие высоких уровней аллергенов бактерий данных родов в первый год жизни было наиболее распространенным среди детей без атопии или БОС.

Таким образом, в городских условиях высокий уровень воздействия специфических аллергенов и бактерий на первом году жизни детей, вероятно, связан с низкой заболеваемостью рецидивирующими БОС и аллергической сенсибилизацией. Полученные результаты демонстрируют, что одновременное воздействие высоких уровней определенных аллергенов и бактерий в начале жизни ребенка может быть полезным и может служить основанием для разработки новых стратегий профилактики БОС и аллергических заболеваний.

[http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(14\)00593-4/abstract](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(14)00593-4/abstract)

Сравнение титров антител к риновирусам у детей с обострением бронхиальной астмы и видоспецифической риновирусной инфекцией

Обострение БА связано с риновирусной инфекцией человека (HRV), а тяжелые приступы – с воздействием подвида риновируса HRV-C. Ранее в исследованиях было показано, что у здоровых людей в сыворотке крови определяется низкое содержание HRV-C-специфических антител. Также в большинстве случаев имеется перекрестная реакция на антитела к HRV-C и HRV-A.

Было проведено сравнение реакции на антитела для каждого вида HRV у детей с БА и без нее, у которых тип вируса был идентифицирован. Общие и специфические IgG1 к антигенам HRV-A, -B и -C определялись у детей без БА (n=47) и детей, поступивших в отделение интенсивной терапии с обострением БА (n=96). HRV был обнаружен у большинства детей на момент их заболевания (72%), вид вируса определялся с использованием молекулярного типирования.

У детей с БА обнаруживались более высокие уровни содержания антител к HRV, а именно к HRV-A и в меньшей степени к HRV-B по сравнению с детьми без БА. Уровень HRV-C был заметно ниже в сравнении с HRV-A и HRV-B, как у астматиков, так и неастматиков (p<0,001). Титры антител вне приступа и в период выздоровления не были связаны с HRV генотипами, определявшимися в период обострения.

Таким образом, учитывая высокие титры антител к HRV инфекции у детей с БА, необходимо разрабатывать меры по повышению противовирусного иммунного ответа. Низкие титры видоспецифических антител к HRV-C были обнаружены во всех группах исследуемых детей, даже когда было подтверждено наличие данного вируса в организме, что может быть связано с менее эффективной иммунной реакцией к этому виду вируса.

[http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(14\)00435-7/abstract](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(14)00435-7/abstract)

Влияние молекулярной алергодиагностики на назначение специфической иммунотерапии у детей с сенной лихорадкой

Сенсибилизация к профилинам и другим перекрестно реагирующим аллергенам может помешать проведению специфической иммунотерапии (СИТ) у больных с аллергическим ринитом (АР) на пыльцу растений. У этих больных результаты молекулярной диагностики (МД) могут повлиять на назначение СИТ путем улучшения идентификации пыльцевых причинных факторов аллергии.

Исследование проводилось в период с мая 2009 по июнь 2011 года в 16 поликлиниках Италии с участием детей (n=651) с умеренным и тяжелым пыльцевым АР. С помощью кожного прик-тестирования (КПТ) определялась реактивность к пыльце луговых трав, кипариса,

оливы, полыни, постенницы и/или березы и считались клинически значимыми, если симптомы возникли в течение соответствующего пика сезона цветения растений. IgE сенсибилизация к Phl p 1, Phl p 5, Bet V 1, Cup a 1, Art v 1, Ole e 1, Par j 2, и Phl p 12 (профилин) измерялась с помощью метода ImmunoCAP. Назначение СИТ было смоделировано на основе результатов КПТ с учетом данных МД согласно руководству, а затем Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии и мнения 14 детских аллергологов.

IgE на соответствующие мажорные аллергены не были обнаружены у значительной части пациентов с предполагаемой клинически значимой сенсибилизацией к пыльце полыни – 45 из 65 (69%), березы – 146 из 252 (60%), постенницы – 78 из 257 (30%), оливовых – 111 из 390 (28%), кипариса – 28 из 184 (15%) и луговых трав – 56 из 568 (10%). Наличие IgE к профилину, полкальцину или к обоим аллергенам может быть обоснованным только при 173 (37%) из 464 реакций на КПТ. После проведения МД решение о проведении СИТ было изменено до 277 (42%) из 651 или до 315 (48%) из 651 детей в соответствии с различиями в европейских или американских подходах к проведению лечения и до 305 (47%) из 651 детей – по мнению детских аллергологов Италии.

У детей с пыльцевым АР применение МД может привести к пересмотру показаний для проведения СИТ у значительного числа пациентов в сравнении с результатами, полученными на основании анамнеза или только КПТ. Гипотеза о том, что МД может повлиять на эффективность СИТ, нуждается в дополнительном исследовании.

[http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(14\)00358-3/abstract](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(14)00358-3/abstract)

Стрессы у женщины в период беременности повышают риск развития атопии у ребенка

Существуют данные, указывающие на связь между стрессом у женщины в пренатальный период и развитием в будущем у их детей БА или других атопических заболеваний. Тем не менее длительное многокомпонентное влияние стресса изучено не достаточно, с учетом редких общих пренатальных стрессовых влияний и длительного периода после рождения ребенка до появления атопии. Кроме того, остается неясным, могут ли пренатальные события изменить риск развития атопических заболеваний в контексте предрасположенности к ним родителей.

В исследовании были протестированы женские переживания на предмет общих неблагоприятных жизненных событий в течение первой или второй половины беременности и определены предикторы риска развития атопических заболеваний у их детей с учетом наличия атопии у родителей. Были рассчитаны шансы ребенка заболеть БА, экземой и/или АР в возрасте 6 или 14 лет, в зависимости от пренатальных негативных стрессовых событий у 1587 детей с использованием многофакторной линейной регрессии.

Отмечалось, что вероятность БА и экземы в возрасте 14 лет была значительно выше у детей, матери которых перенесли неблагоприятные стрессовые события во второй половине беременности – 1-е событие: ОШ для БА 2,08, 95% ДИ 1,22 -3,54. Вероятность развития астмы была выше у тех детей, матери которых не страдали БА.

Следовательно, неблагоприятные жизненные события во второй половине беременности связаны с повышенным риском развития атопических нарушений, БА и экземы у детей.

[http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(14\)00197-3/abstract](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(14)00197-3/abstract)

Эффективность и безопасность кожных проб на пенициллин у детей

Пенициллиновые кожные пробы стали стандартом в оценке вероятности развития аллергии на пенициллин у взрослых пациентов. Тем

не менее вопрос о применении данной пробы в педиатрической практике остается открытым. Кроме того, безопасность и эффективность этой пробы в детской популяции изучена недостаточно.

В исследовании с участием детей с историей аллергии на пенициллин проводилась оценка с помощью кожных тестов на пенициллин с последующим анализом результатов с учетом демографических показателей, побочных реакций к пенициллину после кожного тестирования и неблагоприятной реакции на него. Оценивались различия между детской и взрослой популяцией с положительным тестом на пенициллин. Экспертный совет одобрил исследование, и все участники дали письменное согласие.

В исследовании приняли участие 778 детей в возрасте до 18 лет, у них было проведено кожное тестирование на пенициллин. У 703 из 778 пациентов тест был отрицательным (90,4%), у 66 – положительным (8,5%) и еще у 9 наблюдалась неоднозначная реакция (1,1%). Дети в сравнении со взрослыми – 64 из 1759 (3,6%) – имеют положительную реакцию на антибиотик (p<0,0001). У 369 из 703 пациентов с отрицательным кожным тестом (52%) вводился пенициллин, в последующем из них у 14 (3,8%) отмечались неблагоприятные реакции на введение лекарственных средств. При проведении кожного тестирования побочных реакций на пенициллин не наблюдалось.

Следовательно, кожное тестирование на пенициллин является безопасным и эффективным для оценки детей с аллергией на пенициллин в анамнезе.

[http://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198\(14\)00184-6/abstract](http://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(14)00184-6/abstract)

Специализация врача может влиять на эффективность лечения детей с бронхиальной астмой

В ретроспективном исследовании были проанализированы результаты лечения БА у детей 6 лет и старше за период 2009-2012 гг. в зависимости от специальности лечащего врача (2 педиатра, 3 детских аллерголога и 5 детских пульмонологов). Учитывались проведение аллергических проб (прик-тестирование или МД), включение в лечение сопутствующих заболеваний и других назначений в зависимости от специальности. Рассмотрены различия по частоте назначения ингаляционных кортикостероидов (ИКС) и изменения в процентах показателя качества лечения (объем форсированного выдоха за 1 секунду – ОФВ₁).

Более 56% пациентов с БА (309/548) лечились детскими пульмонологами, 26% – аллергологами и 18% педиатрами. Специализация врача влияет на постановку сопутствующих диагнозов, лечение и улучшение показателя ОФВ₁. Детские аллергологи чаще назначали аллергические пробы, вероятно, чаще диагностировали АР и, следовательно, чаще назначали топические назальные стероиды в сравнении с педиатрами и детскими пульмонологами. Педиатры реже назначают ИКС (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,15-0,96, p<0,05) в сравнении с аллергологами, наибольшие различия наблюдались в подгруппе детей с ОФВ₁≥80%. Улучшение показателя ОФВ₁ среди детей, получивших лечение у детских аллергологов, было выше, чем у тех, кто обратился к педиатру (13%, p<0,001) и пульмонологу (8%, p=0,005).

Следовательно, специализация врача достоверно влияла на диагностику и лечение сопутствующей патологии, назначение ИКС и эффективность терапии. Эти результаты имеют значение для лечения БА на уровне пациента и внесения изменений при разработке будущих практических руководств.

[http://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198\(13\)00509-6/abstract](http://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(13)00509-6/abstract)

Аллергические заболевания кожи у детей: мультидисциплинарность глазами дерматолога

Аллергические дерматозы – это группа заболеваний кожи, включающая аллергический контактный дерматит, атопический дерматит (АД), различные формы экземы, крапивницу, аллергические васкулиты, аллергическую сыпь, связанную с действием лекарственных средств, а также менее распространенные дерматозы, в патогенезе которых ведущими являются именно аллергические реакции.

Поделюсь опытом диагностики, а также рассказала о современных взглядах на лечение аллергических дерматозов с позиций детского дерматолога заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующая кафедрой дерматовенерологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Лидия Денисовна Калюжная.

? Наряду с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом кожная аллергия является наиболее распространенным проявлением аллергии у детей. Имеются ли эпидемиологические данные по кожным аллергическим заболеваниям у детей в Украине и какая аллергическая патология кожи детей требует наибольшего внимания со стороны врача и почему?

– Если говорить об аллергических кожных заболеваниях у детей, необходимо отметить, что в отличие от многих других патологий в Украине по АД и аллергическому контактному дерматиту статистика ведется.

детского населения) в 2013 г. заболеваемость составила 881 на 100 тыс. Есть все основания полагать, что данная статистика занижена и не отражает действительную картину, так как во многих случаях АД протекает под различными масками и пациенты обследуются у специалистов другого профиля (не дерматологов и аллергологов), которые неверно трактуют клиническую симптоматику или не ведут соответствующий учет. Это предположение также основано на том, что данные по Украине несколько ниже в сравнении с показателями европейских стран, так как социальные и экологические факторы, обуславливающие АД, в нашей стране также имеют место, и их влияние не может не сказываться на общих показателях заболеваемости и распространенности. В европейских странах в структуре кожных заболеваний АД занимает 10-20%. При этом 20% приходится на детскую популяцию, а 10% составляют пациенты, у которых заболевание сохраняется на протяжении всей жизни. Ранее считалось, что при грамотном

формы АД чаще всего встречаются у детей из регионов с развитой промышленной инфраструктурой. К сожалению, стираются отличия между сельской и городской популяцией детей. Ранее подавляющее большинство детей с АД проживало в городской зоне. Причины сложившейся ситуации могут быть связаны с резкой интенсификацией сельского хозяйства, применением в больших количествах агрессивных химических веществ.

? Аллергия – это междисциплинарная проблема. Можно ли разграничить компетенцию дерматолога, педиатра, аллерголога по нозологическим формам или скорее здесь нужна командная работа на всех уровнях?

– Мое мнение в данном вопросе однозначное – ведение пациентов с АД требует междисциплинарного подхода, но ведущую роль в когорте специалистов, принимающих участие в судьбе пациента (педиатр, аллерголог и др.), все же должен играть врач-дерматолог, который может провести четкую дифференциальную диагностику с другими заболеваниями (например себорейным дерматитом) и поставить правильный заключительный диагноз, решить вопросы инвалидности. Аргументом в пользу данного утверждения может служить собственный опыт, связанный с тем, что постановка диагноза АД подчас достаточно сложна для врачей-недерматологов, и в некоторых случаях неправильное ведение больного приводило к летальным исходам. Современная диагностика АД имеет несколько составляющих, в первую очередь это оценка врачом-



Л.Д. Калюжная

Это было подтверждено учеными из Дании, где имеется крупнейший центр в Западной Европе по ведению пациентов с АД. Педиатр и аллерголог совместно с дерматологом должен решать вопросы вакцинации, диетических рекомендаций, совместимости терапии при сопутствующих заболеваниях.

В отношении больных крапивницей, то, на мой взгляд, их должен вести аллерголог. Это как раз та патология, которая полностью вписывается в концепцию системной аллергической реакции, и аллерголог становится ведущим специалистом в контроле данного заболевания.

? Какие существуют алгоритмы и стандарты ведения пациентов с кожной аллергической патологией?

– Сегодня создана рабочая группа по созданию адаптированного клинического руководства по диагностике, профилактике и лечению АД, в которую входят специалисты различного профиля. Вначале эта группа состояла только из дерматологов, занимавшихся изучением различных аспектов ведения пациентов с АД. В последующем назрела необходимость включения в нее педиатров и аллергологов.



Контактный аллергический дерматит, как правило, имеет более легкое течение, и после проведения соответствующих лечебно-профилактических мероприятий рецидивы встречаются редко.

В группу атопических заболеваний входят всего три – бронхиальная астма, аллергические риниты и атопический дерматит.

В отношении АД следует напомнить, что это наследственное заболевание, имеющее хроническое течение с определенной возрастной динамикой и характеризующееся экзематозными и лихенифицированными высыпаниями, аномалиями клеточного иммунитета в коже с дисрегуляцией Т-клеточного звена и гиперчувствительностью к иммунным и неиммунным стимулам, и с каждым годом его распространенность возрастает. В сравнении с 2012 г. (843 случая на 100 тыс.

ведении пациентов и легком течении АД в пубертатном периоде возможно появление стойкой и длительной ремиссии заболевания. К сожалению, все больше эпидемиологических данных как отечественных, так и европейских свидетельствуют о том, что доля пациентов, клиника АД у которых с возрастом не исчезает, увеличивается. И сегодня все меньше врачей говорят об АД как о проблеме только детского возраста. Опытный врач-дерматолог, наблюдая ребенка с АД, может с большой вероятностью предположить переход заболевания во взрослый период жизни пациента. Описать клинические предвестники (стигмы) достаточно сложно, так как это целый комплекс различных сочетаний внешних проявлений, которые можно систематизировать только наблюдая в повседневной практике. На сегодня четко можно сказать, что тяжелые и «пожизненные»



дерматологом клинического состояния кожных покровов и пораженных участков, также имеет большое значение определение уровня общего сывороточного иммуноглобулина Е. Кожное тестирование и другие аллергологические пробы могут проводиться в период ремиссии, однако не являются определяющим в диагностике АД.

Работа над стандартами оказалась очень кропотливой, с анализом большого количества информации. Большую лепту в организацию методологических направлений внесли сотрудники МЗ Украины. Изначально планировалось создать стандарты на протяжении одного года, но уже в процессе стало понятно, что не были взяты во



внимание многие моменты и сроки были значительно увеличены. При разработке стандартов был учтен опыт создания международных документов, в первую очередь европейских и американских, однако не в меньшей степени мы руководствовались собственным видением проблемы. Отечественные протоколы предусматривают как патогенетическую, так и симптоматическую терапию, однако с учетом собственного опыта мы были нацелены на более щадящие методы, в виду того что арсенал медикаментозных средств при АД включает лекарственные средства, которые могут тяжело переноситься пациентами, например цитостатики.

Руководствуясь многолетним опытом применения различных групп медикаментов при АД, предусмотренных отечественными протоколами, хотелось бы отметить, что, несмотря на системность процесса в лечении АД, первостепенное значение имеет местная терапия, являющаяся основой для других видов терапии (системной, физиотерапии, диетотерапии и т.д.).

? **Какие наработки вашей кафедры сегодня успешно внедрены в практику и над чем работаете в настоящее время?**

— На практике реализацию всех принципов, заложенных в протоколах и руководстве лечения АД, можно проследить на примере Школы атопического дерматита для родителей и детей, которая успешно работает на клинической базе городской кожно-венерологической больницы г. Киева. Впервые о высокой вероятности успеха лечения детей с АД в подобных школах было заявлено на одной из Европейских конференций. Взяв за основу данное информационное сообщение и при полной поддержке администрации больницы была организована школа, в которой на сегодня проводятся занятия с родителями и детьми по основополагающим принципам лечения пациентов с АД по разработанной мною программе. Врачи как самостоятельно, так и при поддержке преподавателей кафедры проводят интересные интерактивные обучающие программы. Занятия проводятся также средним медицинским персоналом, которые демонстрируют родителям наиболее эффективные способы ухода за кожей детей при данном заболевании, например приемы нанесения местных лекарственных средств и др. Родители могут задавать вопросы и принимают самое

активное участие в процессе обучения. Мы уже наработали достаточный опыт и успешно делимся им не только с родителями больных детей, но и с коллегами из различных регионов Украины и зарубежных стран. Многие европейские ученые, в том числе и родоначальники данной идеи, очень позитивно оценивали нашу работу и отметили высокий профессиональный уровень нашего персонала.

Кроме этого, на кафедре постоянно проводится работа по изучению различных аспектов ведения пациентов с аллергодерматозами, выпущен целый ряд книг, атласов и методических рекомендаций для врачей-дерматологов.

? **Какие существуют планы на будущее, будут ли создаваться филиалы в других центрах?**

— В настоящее время мы хотели бы расширить формат нашей школы, в связи с этим планируется создание онлайн школы по АД, в рамках которой будут разработаны программы как для врачей, так и родителей детей, больных АД. Пока проект на стадии обсуждения, в котором принимают участие такие известные специалисты в области организации здравоохранения, информационных технологий, педиатры, аллергологи, как генеральный директор НДСБ «Охматдет» Ю.И. Гладуш, доктора медицинских наук, профессора О.П. Минцер, Е.Н. Охотникова и др. У нас уже имеется опыт проведения он-лайн консультаций, кроме этого в формате этих мероприятий будут добавлены круглые столы с родителями, лекции и обучающие занятия для врачей различных специальностей (в первую очередь семейных). Много внимания будет уделяться вопросам профилактики АД, направленной на увеличение периода ремиссии у конкретного пациента, а также вопросам планирования семьи, так как наследственность при АД играет ведущую роль, даже у тех больных, у которых с возрастом ушла клиническая симптоматика.

Подготовил **Владимир Савченко**

Выбор тактики лечения при боли в горле

Боль в горле — одна из наиболее частых жалоб в практике педиатра, и в большинстве случаев родители и сам ребенок ожидают, что эффект лечения наступит в первые сутки после приема назначенных лекарственных средств. По этой причине, а также во избежание развития осложнений нередко при фарингите врачи применяют антибактериальные препараты. В детском возрасте бактериальную природу имеют до 30% ангин, в подавляющем большинстве случаев этиологическим фактором является БГСА. Значительно чаще к развитию острого тонзиллита приводит вирусная инфекция, в первую очередь аденовирусы, респираторно-синцициальные вирусы, герпесвирусы. Считается, что вирусные формы острых тонзиллитов преимущественно возникают в осенне-зимний период и преобладают у детей первых 3 лет жизни (до 90%), а в возрасте старше 5 лет увеличивается частота бактериальных форм (до 50%) (Юлиш Е.И., 2011).

При вирусной этиологии тонзиллитов и фарингитов можно ограничиться назначением ирригационной терапии и местных антисептиков. Антибактериальные средства должны назначаться лишь при бактериальной инфекции и, по

возможности, с уточнением ее характера. Для уточнения БГСА-обусловленного тонзиллофарингита у детей старше 3 лет и взрослых возможно использование шкалы McIsaac (табл.).

При оценке следует оценить соотношение «польза/риск», учитывая вероятность развития побочных эффектов антибиотикотерапии, рост резистентности возбудителей и затраты на лечение. В этом же руководстве указано, что назначение антибиотиков с целью профилактики осложнений при боли в горле является необоснованным.

Американским обществом инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America — IDSA) в 2012 г. было разработано руководство по диагностике и лечению фарингита, вызванного БГСА. Согласно настоящему руководству только в случае установленной этиологической роли БГСА при помощи быстрого антигенного теста или бактериологического исследования возможно применение антибиотиков.

В рекомендациях IDSA указано, что для уменьшения симптомов заболевания во всех случаях обоснованным является прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Согласно результатам систематического обзора шести рандомизированных контролируемых исследований НПВП превосходят по эффективности плацебо в отношении симптомов фарингита. Эта рекомендация имеет наивысшую силу доказательности. Напомним, что прием системных НПВП ассоциируется с развитием побочных явлений, в первую очередь, со стороны желудочно-кишечного тракта. Альтернативой являются НПВП для местного применения в форме раствора или спрея. Препараты Тантум Верде® содержат бензидамин — НПВП с обезболивающим и противовоспалительным действием. При местном применении бензидамин действует как дезинфицирующее средство.

Таким образом, при фарингите в большинстве случаев нет необходимости назначать антибиотик, тогда как применение местных НПВП (Тантум Верде®) позволяет быстро обеспечить противовоспалительный и обезболивающий эффекты.

Подготовила **Елена Молчанова**

Таблица. Шкала определения возможной этиологии тонзиллофарингита и назначения антибиотика

Признак	К-во баллов
Температура тела выше 38°C	1
Отсутствие кашля	1
Переднейшейный лимфаденит	1
Отек миндалин и налеты на них	1
Возраст:	
– менее 15 лет;	-1
– 15-45 лет;	0
– более 45 лет	-1
Оценка: 0-1 балл – культуральное исследование и антибиотикотерапия не нужны (риск стрептококковой инфекции группы А – 2-6%);	
2-3 балла – необходимо культуральное или экспресс-исследование. Если результат положительный, назначают антибиотик (риск стрептококковой инфекции группы А – 10-28%);	
4-5 баллов – необходимо культуральное исследование и назначение антибиотика (риск стрептококковой инфекции группы А – 38-63%)	



ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація педіатрів України
Національна академія медичних наук України
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

запрошують Вас взяти активну участь у роботі

X конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»,

який відбудеться у м. Києві, 6-8 жовтня 2014 р.

Відповідно до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів, які проводяться у 2014 році, що затверджений МОЗ України та НАМН України, 6-8 жовтня 2014 року в м. Києві відбудеться X конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії».

Наукова програма конгресу передбачає лекції провідних вчених з основної тематики, доповіді на пленарних та секційних засіданнях, дискусії на симпозіумах та семінарах.

У зв'язку з тим, що планується видання матеріалів конгресу, оргкомітет запрошує бажаючих надіслати тези доповідей.

Програма конгресу передбачає обговорення таких питань:

1. Актуальні питання організації медичної допомоги дітям.
2. Проблеми розвитку і виховання здорової дитини в сучасних умовах.
3. Сучасні аспекти раціонального вигодовування дітей раннього віку та харчування школярів.
4. Удосконалення надання медичної допомоги новонародженим.
5. Шкільна педіатрія: актуальні проблеми адаптації та здоров'я школярів.
6. Новітні технології діагностики, лікування та профілактики соціально значимих захворювань дитячого віку.
7. Сучасні технології генетичних досліджень в педіатрії.
8. Проблемні питання ендокринології дитячого віку.
9. Проблеми та досягнення онкології дитячого віку.
10. Раціональна фармакотерапія в клінічній педіатрії.
11. Дитяча інвалідність: медичні, педагогічні та соціальні аспекти.
12. Екологічні проблеми та дитяча екопатологія в сучасних умовах.
13. Проблеми інфекційної патології дитячого віку та вакцинації на сучасному етапі.
14. Дотримання прав дитини та проблеми соціальної педіатрії на сучасному етапі.
15. Актуальні питання підготовки лікарів в галузі педіатрії на сучасному етапі розвитку суспільства.
16. Історичні аспекти розвитку педіатрії.

Додаткова інформація на сайті <http://pediatrics.kiev.ua>
Телефони для довідок: (044) 431-81-33; 234-53-75; (050) 387-22-83.

Л.В. Беш, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львівський міський дитячий алергологічний центр

Сучасні можливості зовнішньої терапії atopічного дерматиту у дітей — чи щось змінилося?

Протягом останніх років спостерігається зростання значущості проблеми atopічного дерматиту в педіатрії, який досить часто є першим дзвіночком реалізації алергічної патології у дітей. Поширеність atopічного дерматиту в різних країнах світу згідно з даними ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) становить: в Австрії — 9,7-19,9%, у Латвії — 5,4-6,5%, у Польщі — 13,2-15,5%, у Фінляндії — 15-19%, у Швеції — 46,9-48,8%, у Росії — 5,9 - 40%. Водночас відомо, що частота даної патології в Україні згідно з даними офіційної статистики коливається в межах 3-10 випадків на 1000 дітей. Однак результати, отримані в окремих регіонах нашої країни на підставі досліджень за стандартизованою міжнародною програмою ISAAC, перевищують вказані вище показники в 5-10 разів.

Таку ситуацію можна пояснити наявністю термінологічних відмінностей у трактуванні atopічного дерматиту у дітей, різними методичними підходами до проведення статистичних досліджень, клінічним і віковим поліморфізмом захворювання. Аналізуючи найсучасніші епідеміологічні дослідження, необхідно, на жаль, визнати, що в найближчі десятиліття немає перспективи ані знизити, ані стабілізувати показники частоти даної патології у дітей, однак існує можливість полегшення її перебігу шляхом своєчасної діагностики і призначення адекватного лікування. Чи в повному об'ємі вдається реалізувати цю можливість? На жаль, ні. Не зважаючи на потужний поступ у розумінні механізмів розвитку atopічного дерматиту і загальновізані ефективні схеми лікування, лікарі не можуть похвалитися добрим контролем захворювання. В одній публікації складно проаналізувати всі труднощі у веденні пацієнтів, хворих на atopічний дерматит. Саме тому мова йтиме лише про одну терапевтичну проблему, яка неоднозначно трактується сьогодні — зовнішню терапію atopічного дерматиту. Наше бачення цієї проблеми, сформоване на підставі багаторічного досвіду роботи кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та Львівського міського дитячого алергологічного центру, виходить з того, що зовнішня терапія atopічного дерматиту має бути патогенетично обґрунтованою і проводитися диференційовано, базуючись на оцінці патологічних змін на шкірі. Іншими словами, визначаючи тактику такої терапії лікарі сповідають принцип індивідуалізації лікування, пам'ятаючи один з основних постулатів медицини — «лікувати не хворобу, а хворого».

Відомо, що зовнішня терапія atopічного дерматиту передусім спрямовується на такі аспекти:

- зменшення й усунення ознак запалення шкіри та пов'язаних з ним симптомів шляхом призначення протизапальних, антигістамінних препаратів;
- лікування та профілактику вторинної інфекції;
- підвищення бар'єрної функції шкіри, відновлення водно-ліпідної плівки епідермісу із застосуванням пом'якшувальних і поживних засобів, що значною мірою сприяє зменшенню і ліквідації сухості шкіри;
- елімінацію біологічно активних речовин і деструктивних субстанцій та захист шкіри від несприятливого впливу зовнішнього середовища шляхом призначення очищувальних і зволожувальних засобів.

Призначаючи терапію, лікар має здійснити три прості кроки. Передусім слід заспокоїти батьків, переконавши їх у тому, що ситуацію можна контролювати і навіть у разі приєднання вторинної інфекції така дитина не несе особливої небезпеки для оточення. Для такої роботи потрібен час, і необхідно його знайти, щоб досягти порозуміння між усіма учасниками лікувального процесу.

Другий крок лікарської тактики — детальний аналіз клінічної картини захворювання. Передусім слід з'ясувати для себе природу шкірних змін. Наш досвід показав, що лікарі, оглядаючи таких пацієнтів, далеко не завжди торкаються пальцями до шкіри хворої дитини. У такому разі практично неможливо призначити адекватну зовнішню терапію, адже правильний вибір можна зробити, лише відчувши на дотик стан шкіри.

Останній тактичний крок — дати конкретні поради, оформити їх у письмовому вигляді. Наші поради стосовно зовнішньої терапії мають містити чіткі відповіді на питання: з чого починаємо, що вибираємо, які кількості зовнішнього засобу використовуємо? Рекомендації слід розписати по годинно. Необхідно виробити у пацієнтів навик постійного щоденного догляду за шкірою. Дитина і її сім'я мають зрозуміти, що лікувальні засоби, зволоження і збільшення жирності шкіри — три складові успішної зовнішньої терапії. Запорукою успішного лікування є висока прихильність пацієнтів до запропонованої терапії. Одним із способів мотивації хворого є тісне спілкування всіх учасників лікувального процесу (лікаря, хворої дитини та її родини), часті візити в клініку, дуже конкретні, чіткі терапевтичні інструкції та постійний лікарський контроль за їх виконанням.

Перед застосуванням зовнішніх лікарських засобів треба очистити шкіру хворої дитини від гною, кірочок, лусочок, залишків використаних препаратів, які її подразнюють. Очищення шкіри сприяє тіснішому контакту з нею лікарських речовин і, таким чином, дозволяє досягти бажаного терапевтичного ефекту. Треба дотримуватися певної послідовності використання і проведення зміни зовнішніх лікарських форм залежно від гостроти і динаміки шкірного процесу (табл.).

Призначаючи зовнішню терапію, слід пам'ятати, що перед застосуванням нового лікувального засобу треба переконатися, що пацієнт добре його переносить. З цією метою рекомендується проводити шкірно-аплікаційну пробу.

Поширеною помилкою лікарів є заборона купатися дітям з atopічним дерматитом, особливо під час загострення. Ця рекомендація є слушною у разі вторинного інфікування шкіри. У всіх інших випадках ми рекомендуємо щоденні гігієнічні ванни, які очищують і зволожують шкіру, підсилюють проникнення зовнішніх препаратів, створюють відчуття комфорту, приносять дитині задоволення. Вода для купання має бути негарячою, рекомендується додавати у воду спеціальні засоби для її пом'якшення, у разі доброго сприйняття можна застосовувати ванни з додаванням відвару кореня лопуха. У разі сухості шкіри — ванни з відваром насіння льону, крохмалем.

Після купання шкіру необхідно промокнути (не терти!) і одразу нанести пом'якшувальні та зволожувальні засоби.

У разі вираженої ексудації, коли підвищується небезпека приєднання інфекції, зовнішнє лікування починають з примочок або ванночок, для яких найкраще застосовувати розчин риванолу 1:1000. Після чого наносять органічні анілінові барвники — 1% водний розчин метиленового синього, фукорцин.

Однак слід пам'ятати, що барвники наночастинки на дуже обмежені поверхні, оскільки їх всмоктування може призвести до вияву токсичного впливу. Хоча відзначити, що протягом останніх років ми практично відмовилися від застосування примочок, оскільки вони дають дуже короткочасний ефект.

Описана вище попередня обробка зони ураження робить можливим застосування в подальшому кремів і мазів, що містять протизапальні та антибактеріальні препарати.

Сьогодні фармацевтичні компанії поставляють на український ринок великий арсенал протизапальних лікарських препаратів, які успішно використовуються для лікування atopічного дерматиту у дітей, але нерідко єдиним виходом у лікуванні його шкірних проявів є призначення топічних глюкокортикоїдів (ГК). Місцеве застосування ГК базується на їх протизапальній, епідермостатичній, антиалергічній, місцевознеболювальній дії. Відомо, що топічні ГК характеризуються не лише різною силою терапевтичного впливу, але й різним профілем безпеки. Тому особливо актуальним є пошук препарату, який був би високоефективним і водночас максимально безпечним для дітей. Сьогодні доведено, що ідеальний топічний ГК має володіти потужною протизапальною дією, низькою системною біодоступністю, швидким початком дії і мінімальними місцевими побічними ефектами. Саме таким вимогам повною мірою відповідає добре вивчений в клінічних умовах препарат гідрокортизону Локоїд, який випускається в різних лікарських формах: мазь (100% жиру), ліпокрем (70% жиру), крем (30% жиру), кремо (15% жиру). Локоїд крем можна застосовувати у дітей з шестимісячного віку, він характеризується низьким ризиком розвитку місцевих і системних побічних реакцій, може застосовуватися на ділянках шкіри з високою абсорбцією (обличчя, складки). Широкий спектр лікарських форм дозволяє використовувати цей препарат в різних клінічних ситуаціях. Зокрема, у разі наявності підгострого запалення і вираженої сухості шкіри перевагу треба надавати застосуванню Локоїду ліпокрему. Водночас за умови розвитку гострого запального процесу на обличчі, волосистій частині голови і в шкірних складках, який супроводжується мокнуттям, оптимальним вибором буде призначення Локоїду кремо. Слід зауважити, що застосовувати препарат на обличчі слід з обережністю. За наявності гострого запалення без мокнуття ми віддаємо перевагу застосуванню крему. Локоїд у вигляді мазі особливо ефективний у дітей з вираженою хронізацією запального процесу, наявністю ліхеніфікації, значної інфільтрації шкіри та нестерпного свербіння.

Рациональне застосування топічних ГК передбачає їх короткочасне призначення до появи ознак помітного покращення,



Л.В. Беш

ротацию з зовнішніми нестероїдними засобами, вибір препарату з високим терапевтичним індексом, нанесення оптимальної кількості на вогнище ураження. При лікуванні топічними ГК для зменшення ризику ускладнень застосовують різні методики:

- тандем-терапію — по чергу нанесення по 1 разу на добу стероїдного препарату і індиферентного засобу;
- по чергу лікування — нанесення топічного ГК по черзі на різні ділянки ураження;
- штриховий метод — штрихове нанесення топічних ГК (особливо показане у випадку ураження великих ділянок шкіри).

На сьогоднішній день доведено, що у разі розвитку загострення atopічного дерматиту, особливо за умови безконтрольного застосування топічних ГК, з поверхні шкіри пацієнтів практично в 100% випадків висівають різні мікроорганізми, причому їх кількість значно перевищує показники посівів зі шкіри здорових осіб. У хворих на atopічний дерматит традиційно виявляють грампозитивні бактерії (*Staphylococcus* spp., зокрема *S. aureus*, *Streptococcus* spp., *Micrococcus* spp., пропіонібактерії, кориніформні бактерії), грамотрицателі бактерії (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Escherichia* spp., *Pseudomonas* spp.), а також дріжджеподібні гриби (роду *Candida*, *Malassezia*, *Rhodotorula*). Ці мікроорганізми запускають каскад імунних реакцій, які призводять до ушкодження епідермальних клітин, що в свою чергу підвищує здатність до адгезії на поверхні шкіри ще більшої кількості мікроорганізмів. Ситуація значною мірою ускладнюється постійним механічним ушкодженням шкіри (через розчухування) та порушенням локальної імунної відповіді. Окрім цього, запальний процес супроводжується виділенням фібриногену і фібронектину, які є прекрасним субстратом для мікробної колонізації. Водночас життєдіяльність бактерій полегшується і характерним для atopічного дерматиту дефіцитом ліпідів (цераміди, сфінгозин), які володіють антимікробними властивостями. Більше того, протягом останніх років доведено, що порушення епідермального бар'єру може посилюватися тривалою монотерапією топічними ГК. Така складна і неоднозначна ситуація потребує серйозної корекції зовнішньої терапії atopічного дерматиту.

У випадках вторинного інфікування елементів atopічного дерматиту бактеріальною чи грибковою флорою лікування починають із застосування розчину риванолу та анілінових барвників, після чого призначають топічні протизапальні, антибактеріальні і протигрибкові препарати. Саме для лікування таких пацієнтів були створені комбіновані препарати, які окрім стероїду містять антибактеріальний і/або протигрибковий агент. Представником такої вдалої комбінації є препарат Пімафукорт, в 1 г якого міститься 10 мг натаміцину, 3,5 мг неоміцину сульфату і 10 мг гідрокортизону. Натаміцин — антибіотик з групи поліенових макролідів, який володіє широким спектром протигрибкової активності і практично не потрапляє в системний кровообіг (діє виключно місцево). Неоміцин — антибіотик аміноглікозидного ряду,

Таблиця. Послідовність використання лікарських форм залежно від гостроти і динаміки шкірного процесу

Характер запального процесу	Лікарська форма
Гостре запалення з мокнуттям	Примочки, аерозолі, лосьйони, розчини
Гостре запалення без мокнуття	Водні бовтанки, креми, ліпокреми, пасти
Підгостре запалення	Креми, ліпокреми, пасти, присипки
Хронічне неспецифічне запалення	Мазі
Виражена інфільтрація і ліхеніфікація	Мазі, креми з кератолітичними препаратами
Стадія регресу	Мазі, креми з додаванням зволожувальних засобів і вітамінів

М.В. Эрман, Санкт-Петербургский государственный университет, РФ

Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей

Под инфекцией мочевыводящих путей понимают острый инфекционный процесс в мочевых путях при отсутствии лабораторных и инструментальных признаков поражения тубулоинтерстициальной ткани почек.

Проблема инфекции мочевой системы (ИМС) стала одной из центральных в педиатрии, нефрологии, урологии, гинекологии и других клинических направлениях. Этому вопросу в последние годы было посвящено множество публикаций, а также российских и зарубежных методических рекомендаций, в частности письмо Минздравоохранения РФ от 26 января 2007 г. № 567-ВС «Об организации медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей».

По показателям заболеваемости у детей ИМС занимает второе место после инфекций респираторной системы. Среднегодовой темп прироста заболеваемости ИМС у детей до 18 лет составляет 6,1% [1]. У детей первого года жизни показатель заболеваемости ИМС за пять лет увеличился на 23% [2]. Поскольку заболеваемость ИМС значительно выше у девочек, не может не вызывать тревогу формирующийся порочный круг: больная девочка – больная девушка – больная женщина – больная беременная – больной ребенок [3].

Уже много лет во врачебном сообществе нет единства практически ни по одному вопросу, относящемуся к ИМС. Подтверждение тому – стандарт Голландского сообщества семейных врачей «Инфекция мочевых путей», в котором сказано: «Недавно проведенные исследования выявили значительные различия в тактике врачей при инфекции мочевых путей. Имеются разные, подчас противоречивые мнения относительно диагностических критериев, техники обследования, средств первого выбора и назначения препаратов при возникновении рецидивов, а также длительности лечения» [4].

При экспертизе историй болезни качество медицинской помощи при острых ИМС в амбулаторно-поликлинических учреждениях г. Санкт-Петербурга в 92% случаев было признано ненадлежащим. По мнению экспертов, врачебные ошибки негативно повлияли на состояние 33,6% пациентов [5]. При экспертной оценке качества лечения ИМС 780 детей первого года жизни в штате Вашингтон (США) (всего за изучаемый период родилось 38 985 детей) только 51% пациентов получили адекватную антибактериальную терапию [6].

Характер течения, прогноз, терапевтический подход к ИМС в XX в. существенно изменились [7]. В 1930-е гг. отмечалось частое развитие почечной недостаточности и ренальной гипертензии при микробно-воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей. Успехи в лечении бактериальных инфекций и заболеваний вирусной этиологии в конце 1960-х гг. способствовали появлению фантастической идеи «близкой и окончательной победы над инфекционными заболеваниями». W. Stewart, выступая в Конгрессе США в 1969 г., отмечал, что «в ближайшее время можно будет закрыть книгу инфекционных болезней и объявить: война выиграна». Однако надеждам скорой победы над инфекциями не суждено было сбыться. Угрожающими темпами стала нарастать резистентность к антимикробным лекарственным средствам.

Один из важнейших факторов роста резистентности микроорганизмов – необоснованное применение антибиотиков. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), антимикробные средства назначаются нерационально примерно в 75% случаев. Антибиотики имеются в домашних аптечках более чем у 50% семей, а почти 30% пациентов в случае какой-либо инфекции или повышения температуры назначают их себе сами [8]. В связи с широким распространением устойчивых форм микроорганизмов особое внимание исследователи стали уделять изучению феномена биоуплотнения [9].

Биопленка – прикрепленное к плотной поверхности микробное сообщество, в котором адсорбированные на субстрате и друг к другу клетки заключены в матрицу внеклеточных полимерных субстанций, продуцируемых микроорганизмами, в соответствии с уровнем развития популяции и условиями транскрипции генов. Внутри биопленки создаются уникальные условия взаимодействия между микроорганизмами. Близкий контакт позволяет резко усилить обмен генетической информацией: образование резистентных штаммов микроорганизмов происходит намного быстрее, чем у микроорганизмов, находящихся в форме планктона. Биопленка способна «метастазировать» с места локализации инфекционного процесса в лимфу и системный кровоток с последующим развитием отдаленных очагов вторичной инфекции.

Длительное отсутствие на фармацевтическом рынке новых антибактериальных препаратов, развитие лекарственной устойчивости микроорганизмов к антибиотикам и уросептикам заставляют обратить пристальное внимание на природные вещества растительного происхождения, обладающие антибактериальным действием.

Лекарственным препаратам растительного происхождения особое внимание уделено в трудах Гиппократов, Галена, Авиценны. Фитотерапия – метод лечения различных заболеваний человека, основанный на использовании лекарственных растений и комплексных препаратов из них [10]. В России фитотерапия до 2000 г. имела статус нетрадиционного метода лечения. Официальный статус традиционной медицинской деятельности фитотерапия получила в 2000 г. Общее количество научных работ, приведенных в базе данных Medline Национальной библиотеки лекарственных средств США (National Library of Medicine of the US) и содержащих слово «phytotherapy», в 1997-2007 гг. возросло с 800 до 15 000. В настоящее время фитотерапия заняла достойное место в лечении многих заболеваний [11]. Современный уровень развития фитотерапии можно охарактеризовать, представив концепцию фитониринга (от греч. phytos – «растение» и англ. engineering – «изобретательность»). Растительные препараты, полученные в соответствии с концепцией фитониринга, отличаются от традиционных отваров и настоев особенностями изготовления, фармацевтическим качеством и наличием доклинических и клинических данных. Перечислим эти особенности:

- тщательный отбор, анализ и селекция собственного посевного материала без применения генной инженерии, возделывание на плантациях,

расположенных в экологически чистых регионах;

- продуманные и рассчитанные условия сбора и обработки урожая, позволяющие сохранить высококачественный растительный материал;

- высокотехнологичное производство с запатентованным методом низкотемпературной вакуумной экстракции, позволяющим сохранить активные вещества растительного сырья;

- контроль качества на всех этапах – от сырья до конечного продукта; использование масс-спектрометрии позволяет подтвердить, что любая капля или таблетка, произведенная в соответствии с фитонирингом, будет иметь одинаковое содержание биологически активных компонентов и, соответственно, гарантировать терапевтическое действие;

- безопасность и эффективность фитопрепарата, подтвержденные проведением необходимых экспериментальных доклинических и клинических исследований.

В итоге готовый фитониринговый растительный лекарственный продукт характеризуется стандартным количеством активных веществ, обеспечивает точность дозирования и создает условия для наибольшего лечебного результата.

В г. Санкт-Петербурге среди антибактериальных препаратов для лечения осложненной и неосложненной ИМС у детей препаратами выбора являются комбинированный антибактериальный препарат с ингибиторами бета-лактамаз амоксициллин/клавулановая кислота, амоксициллин, цефалоспорины II поколения (цефаклор, цефуоксим), нитрофураны (фуразидин, нитрофурантоин) и Канефрон® Н [12]. Появившийся относительно недавно в нашем арсенале Канефрон® Н (производитель «Бионорика СЕ», Германия) завоевывает все большую популярность при лечении ИМС [13-15]. Препарат можно использовать после курса антибактериальной терапии или в качестве монотерапии. Канефрон® Н приготовлен на основе лекарственных растений – розмарина, золототысячника, любистка. Препарат

оказывает комплексное воздействие: антибактериальное (эфирные масла разрушают мембрану бактериальной клетки), диуретическое (улучшаются почечное кровообращение и клубочковая фильтрация), спазмолитическое, антиоксидантное (противовоспалительное). Препарат удобен для применения, поскольку выпускается в каплях для приема внутрь и драже.

При инфекции нижних отделов мочевой системы можно проводить монотерапию Канефроном Н, если у пациента нет факторов риска (пороков почек и др.). Длительность приема препарата определяется индивидуально для каждого пациента – 2-4-8 нед.

В условиях детской поликлиники было проведено лечение неосложненной ИМС Канефроном Н у 15 детей. Возраст детей составил от 3 мес до 7 лет. 10 детей были младше 1 года. Соотношение девочек и мальчиков – 6,5:1. Длительность терапии Канефроном Н – 14 дней. К 8-му дню терапии санация мочи отмечалась у 13 пациентов, к 14-му дню – у всех пациентов. За шесть последующих месяцев наблюдения рецидив был зарегистрирован у одного пациента.

В случае осложненной ИМС и применения антибактериальных препаратов можно рекомендовать вспомогательное использование Канефрона Н, а в стадии стихания воспаления продолжать лечение фитопрепаратом в режиме монотерапии. Было пролечено 15 детей (12 девочек) в возрасте от 7 до 17 лет с осложненной ИМС: пороками развития почек + ИМС (n=8), хроническим циститом (n=4), пузырно-мочеточниковым рефлюксом (n=3). Всем пациентам был назначен фуразидин в течение 7 дней, затем Канефрон® Н на протяжении 4 нед. После месячного перерыва препарат Канефрон® Н назначали пациентам еще на 1 мес. К 7-му дню санация мочи отмечалась у 14 пациентов, а к 10-му – у всех. В течение последующих 6 мес рецидив наблюдался только у одного ребенка с хроническим циститом.

При частых рецидивах рецидивирующих инфекций (более двух в течение 6 мес) возможно назначение профилактической терапии [2]. С этой целью Канефрон® Н можно применять самостоятельно в течение 4-6 нед после рецидива ИМС или в сочетании с уросептиками (фуразидином, налидиксовой кислотой) месячными курсами. В отличие от других препаратов, принимаемых 1 раз в сутки на ночь, Канефрон® Н следует принимать трижды в день.

В период профилактического приема уросептиков частота эпизодов ИМС снижается на 90-95%. Но в течение

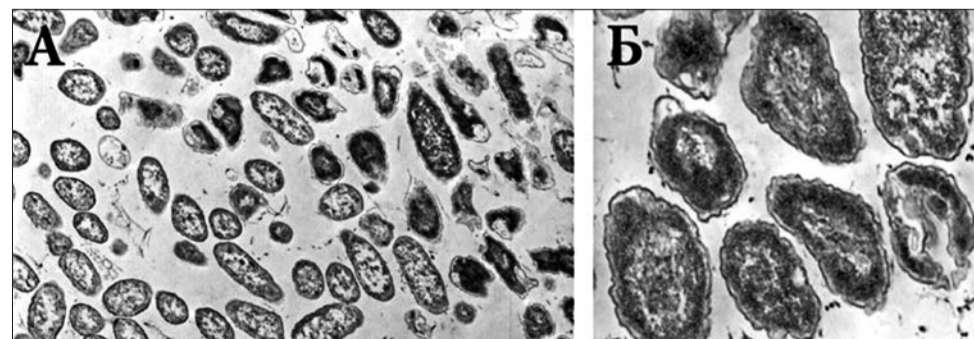


Рис. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ультратонкий срез биопленки *Escherichia coli* 132 при воздействии Канефрона Н (А – ув. x 8000, Б – ув. x 30 000)

первых 3 мес после прекращения данного лечения повторные эпизоды отмечают 50% пациентов [16]. После завершения длительной профилактики рецидива ИМС уросептиками (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, пороки развития мочевой системы с рецидивирующим течением пиелонефрита) назначение препарата Канефрон® Н на 10 дней месяца в течение 3 мес позволяет существенно сократить количество рецидивов.

Важно учитывать риск развития ИМС при ОРВИ, ОРВИ у детей при наличии следующих факторов:

- системных или иммунных заболеваний;
- аномалий развития мочевыводящих путей;
- мочекаменной болезни;
- нейрогенного мочевого пузыря;
- запоров;
- ИМС или рефлюкс-нефропатия у родственников;
- перенесенная ИМС в анамнезе.

С целью профилактики ИМС при острой респираторной инфекции у детей группы риска по ИМС назначают Канефрон Н на 10-14 дней.

В аспекте рационального использования антибиотиков и сдерживания роста резистентности микроорганизмов к антибиотикам роль фитотерапии как альтернативного подхода значительно возросла. Новые данные об эффектах растительных препаратов привлекают внимание исследователей и способствуют углубленному изучению новых сторон действия препаратов, которые способны бороться с инфекцией. Например, возник вопрос о влиянии фитопрепаратов на биопленки на слизистых оболочках мочевых и дыхательных путей. В рамках Глобальной стратегии по сдерживанию резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам, принятой ВОЗ, для оценки роста резистентности был осуществлен пилотный проект – оценка воздействия препарата Канефрон® Н на рост бактериальных биопленок на примере грамотрицательных микроорганизмов (*Escherichia coli* 132) из коллекции штаммов, выделенных у пациентов с ИМС. Электронно-микроскопическое исследование влияния Канефрона Н проводили на модели биопленок, разработанной при выращивании бактерий на мясоептонном агаре [17]. Ультраструктурные изменения в клетках и архитектонике бактериальных биопленок, подвергнутых воздействию Канефрона Н, исследовали двумя различными методами трансмиссионной электронной микроскопии – методом позитивного окрашивания 0,1% водным раствором уранилацетата и методом ультратонких срезов. Препараты просматривали в трансмиссионном электронном микроскопе JEM 100С (JEOL, Япония) при ускоряющем напряжении 100 кВ [18].

Клетки *E. coli* в зоне контакта с Канефроном Н (у границы с диском, пропитанным препаратом) подверглись деструктивным изменениям на уровне клеточной стенки, цитоплазматической мембраны и цитоплазмы.

Возник закономерный вопрос: не способен ли Канефрон® Н действовать негативным образом на микроорганизмы-симбионты человека? Чтобы ответить на него, была проведена оценка влияния Канефрона Н на рост и развитие биопленок и морфологические свойства пробиотического штамма лактобактерий *Lactobacillus fermentum* 97, постоянно присутствующих в кишечнике и во влагалище, где являются симбионтами и составляют значительную часть микрофлоры. В результате проведенного исследования

зоны подавления роста тест-культуры не образовывались, бактерии *L. fermentum* 97 остались без визуальных морфологических изменений. Таким образом, данные электронно-микроскопического анализа подтверждают эффективность результатов клинического использования Канефрона Н в лечении ИМС у детей.

Клинический опыт лечения детей, многокомпонентный состав и многогранное терапевтическое воздействие препарата при ИМС, возможности Канефрона Н проникать в биопленки *E. coli* и тормозить их рост, отсутствие повреждающего действия на микробиотоз кишечника, хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов даже при длительном применении подтверждают целесообразность назначения Канефрона Н при терапии ИМС у детей.

Література

1. Лукьянов А.В. Инфекции мочевой системы у детей (этиология, механизмы развития, диспансеризация): автореф. дисс. ... докт. мед. наук., Омск, 2005.
2. Письмо Минздрава России от 26 января 2007 г. № 567-ВС «Об организации медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей».
3. Гуркин Ю.А. Современный взгляд на сохранение репродуктивного потенциала российских девочек // Современные проблемы детской и подростковой гинекологии в России. Сб. научных трудов V Всероссийской научно-практической конференции. СПб., 2003.
4. www.medlinks.ru.
5. Замятин С.А. Экспертиза качества медицинской помощи при острых инфекциях мочевой системы // Медицина Петербурга. 2009. № 39 (289).
6. Copp H.L., Shapiro D.J., Hersh A.L. National ambulatory antibiotic prescribing patterns for pediatric urinary tract infection, 1998-2007 // Pediatrics. 2011. Vol. 127. № 6. P. 1027-1033.
7. Игнатова М.С. Эволюция представлений о микробно-воспалительных заболеваниях органов мочевой системы // Нефрология и диализ. 2001. № 3 (2). С. 219-227.
8. Юлиш Е.И. Антибиотики в педиатрии: плюсы и минусы // Новости медицины и фармации. 2010. № 310. С. 9-10.
9. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. Тверь: Триала, 2011.
10. www.ru.wikipedia.org/wiki.

11. Попп М. Доказательная фитотерапия в ежедневной практике детского врача // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 2 (14). С. 48-50.
12. Эрман М.В. Нефрология детского возраста. СПб. СпецЛит, 2010.
13. Борисов В.П., Гордовская Н.Б., Шилов Е.М. Фитотерапия препаратом Канефрон Н в нефрологической практике: настоящее и перспективы (клиническая лекция) // Клиническая нефрология. 2010. № 6. С. 39-42.
14. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia // Res. Rep. Urol. 2013. Vol. 5. P. 39-46.
15. Эрман М.В. Лечение мочевой инфекции у детей (клиническая лекция) // Клиническая нефрология. 2011. № 4. С. 16-19.
16. Beetz R. May we go on with antibacterial prophylaxis for urinary tract infections? // Pediatr. Nephrol. 2006. Vol. 21. № 1. P. 5-13.
17. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М., Добрица В.П. Атлас ультраструктуры микробиоты кишечника человека. СПб.: ИИЦ ВМА, 2008.
18. Эрман М.В., Рыбальченко О.В., Орлова О.Г. и др. Клинический эффект антимикробной терапии мочевой инфекции у детей // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2013. Серия 11. Выпуск 4. С. 60-68.

Эффективная фармакотерапия. Педиатрия, № 2 (16), 2014 г.



Bionorica®

Запалення нирок? Сечового міхура?

Канефрон® Н



- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
- потенціювання протизапальної терапії⁴

Розкриваючи силу рослин



ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012

Для ролі тонки у стабілізації виданих, призначених для медичних цілей та лікарів, а також для ролі як корисних на сьмірадах, конференціях, симпозиумах, медичній темі. Має на увазі призначення для клінічних досліджень, а також для оцінки лікування.

Канефрон® Н
Таблетки, покриті оболонкою: 1 таблетка містить порівнювальних лікарських рослин: діуретичну рослинку 18 мг, кореня ліфбіку 18 мг, листя розмарину 18 мг, Крідні ордині 100 г, крідні містять 291 лінійно-спиртової екстракту (1:10) лікарських рослин: діуретичну рослинку 0,6 г, кореня ліфбіку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. Показання: Ізид на нирках, а також як компонент комплексної терапії при острих та хронічних інфективних захворюваннях мочового міхура і нирок: хронічної нефритній захворюваннях мочового міхура і нирок: профілактика утворення сечових каменів. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Підвищена вразливість до складу препарату. Крідні не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушення функцій нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для довготривалої терапії набряків, серцевих захворювань або мікрообмінних захворювань. Умови зберігання: в сухому місці.

Джерело: 1 - Мисирдін П.І., Ісмаїлова Л.І. (2009) Інформація про Канефрон® Н по програмі безпечності: історія клінічних досліджень та доказателів. Мін. Здравоохорони України, 31/09/2009. 2 - Крідніченко П.П., Мурзаков Д.В. (2009) Інформація про препарат Канефрон® Н для профілактики і лікування захворювань мочового міхура і нирок: хронічної нефритній захворюваннях мочового міхура і нирок: профілактика утворення сечових каменів. Мін. Здравоохорони України, 31/09/2009. 3 - Канадська П.І., Слободян П.І. (2011) Патентні лінійні організації: метод оптимізації доз і дози лінійних організмів. Мін. Здравоохорони України, 31/09/2011. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крідні П.П. та ін. (2009) Лінійні організації: доказателі доз і дози лінійних організмів. Мін. Здравоохорони України, 31/09/2009.

Виробник: ІІІІ Біоноріка, 01099, Київ, вул. Кривий Зігон, 9, код: (044) 521-46-00; факс: (044) 521-46-01; e-mail: office@bionorica.com

С.А. Крамарев, Л.В. Загородонец, В.В. Евтушенко, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, А.Н. Толстанова, Национальный университет им. Тараса Шевченко, г. Киев

Эффективность использования препарата Афлубин в комплексной терапии детей с ОРВИ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) верхних дыхательных путей являются наиболее распространенными острыми заболеваниями в мире. Почти 90% населения как минимум один раз в году переносят ОРИ. В Украине ежегодно гриппом и ОРИ болеют от 5,5 до 8,6 млн человек. Максимальная частота этих заболеваний наблюдается у детей раннего и младшего возраста, достигая 10-12 эпизодов в год [1]. В 80-95% случаях ОРИ вызываются вирусами: аденовирусами, респираторно-синцитиальными вирусами, вирусами гриппа, парагриппа, риновирусами, бокавирусами, метапневмовирусами [2].

Возможности этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) ограничены, так как на сегодняшний день препараты прямого противовирусного действия разработаны только против вируса гриппа (римантадин, озелтамивир, занамивир). Лечение ОРВИ, как правило, сводится к назначению симптоматических средств, призванных облегчить течение болезни. При этом эффективность некоторых препаратов, например большинства растительных, не подтверждена, а применение комбинированных противостудных средств не рекомендуется в педиатрической практике. Кроме того, риск развития побочных реакций при применении симптоматических средств достаточно высок и они входят в ведущую двадцатку субстанций, приводящих к смерти детей до 5 лет [3].

В этой связи в последние годы заметно возрос научно-практический интерес к применению препаратов природного происхождения, которые имеют высокий профиль безопасности и доказанный терапевтический эффект при ОРВИ. Среди представленных на фармацевтическом рынке препаратов, рекомендуемых для лечения ОРВИ, заслуживает внимания препарат Афлубин компании «Рихард Биттнер ГмбХ» (Австрия). Он представляет собой комплексный препарат, в состав которого входят Gentiana (горечавка), Aconitum (борец), Bryonia (переступень белый), Ferrum phosphoricum (фосфат железа), Acidum sarcosolacticum (молочная кислота) в низких и средних гомеопатических разведениях.

Целью настоящей работы было изучение эффективности и безопасности использования препарата Афлубин в комплексной терапии ОРВИ у детей.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 75 детей с ОРВИ средней степени тяжести в возрасте от 6 мес до 17 лет, которые проходили лечение в клинике детских инфекционных болезней при городской детской клинической инфекционной больнице г. Киева. Учитывая особенности иммунного ответа на внедрение вируса в различные возрастные периоды, всех детей, находящихся под наблюдением, разделили на две возрастные группы: с 6 мес до 4 лет и старше 4 лет. В каждой возрастной группе выделяли основную группу, которая с первого дня госпитализации получала препарат Афлубин в возрастной дозе до 8 раз в сутки в течение первых двух дней, затем — 3 раза в день до полного выздоровления, и группу контроля, которая получала только симптоматическую терапию (жаропонижающие препараты, муколитики, деконгестанты, антигистаминные препараты). Дополнительно для сравнения в старшей возрастной группе выделили пациентов, которые в качестве противовирусной терапии получали индуктор интерферона (ИФН) кислоту акридонуксусную в возрастной

дозе в 1, 2, 4, 6-й дни лечения. Таким образом, всего под наблюдением находилось пять групп:

1 группа — дети в возрасте от 6 мес до 3 лет 11 мес, которые с первого дня госпитализации получали препарат Афлубин в каплях;

2 группа — дети в возрасте от 6 мес до 3 лет 11 мес, которые получали только симптоматическую терапию;

3 группа — дети старше 4 лет, которые с первого дня госпитализации получали препарат Афлубин в таблетках;

4 группа — дети старше 4 лет, которые с первого дня госпитализации получали акридонуксусную кислоту в таблетках;

5 группа — дети старше 4 лет, которые получали только симптоматическую терапию.

Этиологическая расшифровка ОРВИ проводилась с помощью реакции иммунофлуоресценции и/или полимеразной цепной реакции. Распределение детей по этиологии ОРВИ приведено в таблице 1.

Разница между группами наблюдения по таким показателям, как этиология заболевания, возраст, пол, была недостоверной ($p > 0,05$).

В ходе наблюдения оценивали продолжительность сохранения и выраженность основных клинических симптомов ОРВИ: лихорадки, заложенности носа, ринореи, боли в горле, гиперемии слизистых ротоглотки, кашля, головной боли, боли в мышцах, слабости. Выраженность симптомов оценивали с помощью 4-балльной вербальной шкалы: 0 — отсутствие признака, 1 — симптом слабо выражен, 2 — симптом умеренно выражен, 3 — симптом сильно выражен. Также в 1-й и 3-й день нахождения больного в стационаре собирали образцы слюны для определения уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA), α -ИФН и γ -ИФН методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием соответствующих тест-систем.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием непараметрического критерия U Манна-Уитни, углового преобразования Фишера ϕ , коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении все дети имели типичную симптоматику ОРВИ в виде проявлений интоксикационного и катарального синдромов. При этом выраженность основных симптомов заболевания у детей в группах наблюдения практически не различалась ($p > 0,05$) (табл. 2). К 3-му дню наблюдения у детей 1 группы по сравнению со 2-й достоверно уменьшалась выраженность гиперемии слизистых ротоглотки, слабости и кашля ($p < 0,05$). К 5-му дню наблюдения у детей 1 группы все симптомы ОРВИ исчезли, а во 2 группе к этому периоду у 3 (20%) пациентов сохранялась субфебрильная

температура, у 5 (33,3%) — слабость, заложенность носа и кашель, у 8 (53,3%) участников выявлялась незначительная гиперемия слизистых ротоглотки. На 3-й день приема таблетированной формы Афлубина у пациентов 3 группы по сравнению с 4 и 5 группами достоверно снижалась выраженность всех симптомов ОРВИ ($p < 0,05$) (табл. 2). К 5-му дню лечения все дети 3 группы клинически выздоравливали, а у части детей 4 и 5 группы симптомы ОРВИ сохранялись: у 4 (26,7%) детей 4 группы и у 10 (66,7%) — 5 группы выявлялась слабоявленная гиперемия слизистых ротоглотки, заложенность носа сохранялась у 4 (26,7%) пациентов 4 группы и у 5 (33,3%) — 5 группы, субфебрилитет — у 3 (20%) детей 4 группы и у 4 (26,7%) — 5 группы. Также 1 (6,7%) ребенка 4 группы все еще беспокоили кашель, ринит и слабость. В 5 группе к 5-му дню наблюдения головная боль была у 2 (13,3%) детей, кашель — у 3 (20,0%), слабость — у 5 (33,3%), ринит — у 6 (40,0%) наблюдаемых. Таким образом, на фоне приема Афлубина уже к 3-му дню терапии у всех детей достоверно уменьшалась выраженность основных симптомов заболевания, а к 5-му дню лечения все симптомы ОРВИ исчезали, чего не наблюдалось в группах сравнения.

У детей на фоне приема препарата Афлубин по сравнению с группами контроля во всех возрастных группах на 1-2 дня сокращалась длительность лихорадки, слабости, гиперемии слизистых ротоглотки, ринита ($p < 0,01$). Кроме этого, у детей старше 4 лет достоверно снижалась длительность сохранения заложенности носа и боли в горле ($p < 0,01$), а у детей младшего возраста — длительность кашля ($p < 0,05$). При оценке эффективности применения препарата Афлубин по сравнению с акридонуксусной кислотой было установлено, что у детей,



С.А. Крамарев

которые принимали Афлубин, сокращалась в среднем на сутки длительность периода лихорадки, слабости, миалгии, гиперемии слизистых ротоглотки, боли в горле, заложенности носа, ринита ($p < 0,01$). В ходе лечения ОРВИ бронхит развился у 4 детей 2 группы (разница по сравнению с 1 группой достоверна, $p < 0,05$) и у 2 — 5 группы. У детей, которые принимали Афлубин и акридонуксусную кислоту, осложнений ОРВИ за время наблюдения выявлено не было.

В нашем исследовании уровни sIgA в слюне при первом исследовании колебались от 8,3 до 120,0 мг/л у детей раннего возраста и от 4,8 до 231,8 мг/л — у детей старше 4 лет. У всех детей исходные значения sIgA были ниже показателей здоровых доноров соответствующего возраста [4].

К 3-му дню приема Афлубина у детей первых 4 лет жизни уровень sIgA повысился на 131,5% (в 2,3 раза, $p < 0,05$) и у 3 (20%) пациентов соответствовал показателям здоровых доноров. У пациентов старшего возраста, которые получали Афлубин, уровень sIgA в динамике увеличился на 60,4% (в 1,6 раз, $p < 0,05$) и к 3-му дню наблюдения у 7 (46,7%) детей соответствовал показателям здоровых доноров. В группах контроля у детей первых 4 лет жизни уровень sIgA в слюне к 3-му дню наблюдения повысился на 13,3%, а у детей старшего возраста снизился на 20,3% (рис.). На фоне приема

Таблица 1. Распределение детей по этиологии ОРВИ

Этиология	Группы наблюдения				
	1	2	3	4	5
Грипп А, n	4	3	5	4	4
Парагрипп, n	5	4	4	3	4
Аденовирус, n	1	2	1	3	2
РС-вирус, n	1	2	-	-	1
Неуточненной этиологии, n	4	4	5	5	4
Всего	15	15	15	15	15

Таблица 2. Длительность сохранения основных симптомов заболевания у детей с ОРВИ (дни)

Симптомы	Группы наблюдения				
	1	2	3	4	5
Лихорадка	2,6±0,58*	3,8±0,9*	2,5±0,56**	3,5±1,1 [†]	3,7±0,95 [‡]
Головная боль	0,8±0,8	1,3±1,35	1,9±0,5	2,4±1,08	2,5±1,5
Слабость	2,0±0,5*	3,6±1,3*	2,1±0,2**	3,2±0,6 [†]	3,8±1,1 [‡]
Миалгия	0,58±0,3	0,3±0,5	1,3±0,6 [†]	2,0±1,0 [†]	1,4±1,8
Катар слизистых	2,8±0,6*	5,6±0,7*	3,1±0,4**	4,0±0,57** [‡]	5,1±0,9 [‡]
Боль в горле	0,75±1,0	1,06±1,4	1,7±0,8**	2,9±0,8 [†]	2,8±1,2 [‡]
Заложенность носа	2,0±0,68	3,0±2,3	1,5±0,8**	3,2±1,1 [†]	3,6±1,7 [‡]
Ринит	2,25±0,9*	3,8±1,8*	0,8±0,6**	2,6±1,3 [‡]	4,0±1,6 [‡]
Кашель	1,5±1,3*	3,3±2,75*	1,6±0,7	1,9±1,9	2,2±2,1

* Разница между 1 и 2 группами достоверна ($p < 0,05$); ** разница между 3 и 4 группами достоверна ($p < 0,05$); † разница между 3 и 5 группами достоверна ($p < 0,01$); ‡ разница между 4 и 5 группами достоверна ($p < 0,05$).

уровень sIgA в динамике практически не изменялся: 63,9 мг/л – при поступлении и 68,6 мг/л – на 3-й день. Ни у кого среди детей групп контроля и на фоне кислоты акридонуксусной уровень sIgA к 3-му дню наблюдения не восстановился до показателей здоровых доноров. Таким образом, на фоне приема Афлубина у детей с ОРВИ в динамике достоверно увеличивался синтез sIgA в слюне во всех возрастных группах ($p < 0,05$).

Данные по исследованию уровня ИНФ в слюне у детей с ОРВИ приведены в таблице 3.

В нашем наблюдении отмечалась тенденция к повышению средних значений уровней ИНФ у детей раннего возраста по сравнению с соответствующими показателями у детей старше 4 лет ($p > 0,05$) (табл. 3). В группах наблюдения уровни α -ИНФ у 26,7% пациентов превышали верхние границы α -ИНФ в группе здоровых детей, а у 66,7% были ниже показателей здоровых детей [5]. В динамике уровень α -ИНФ на фоне приема Афлубина увеличился на 7,8% среди пациентов младшего возраста и на 6,2% – старшего возраста, а в контрольных группах, получавших только симптоматическую терапию, снизился соответственно на 62,4 и 11,2% (табл. 3). При приеме акридонуксусной кислоты содержание α -ИНФ повысилось на 15,4%. Нормализация показателей α -ИНФ к 3-му дню наблюдения отмечалась у 4 (26,7%) детей в группах, которые получали Афлубин и акридонуксусную кислоту, но отсутствовала у получающих только симптоматическую терапию. В динамике наблюдения уровень γ -ИНФ повышался более интенсивно, чем α -ИНФ: на 26,2% – у детей первой группы, на 72,4% – третьей, на 31,0% – четвертой и на 3,25% – у пациентов пятой группы. У детей младше 4 лет на симптоматической терапии уровень γ -ИНФ к 3-му дню наблюдения снизился на 17,1%. При сравнении влияния Афлубина и акридонуксусной кислоты на иммунологические показатели выявлен однонаправленный характер изменений. При этом у детей на фоне приема Афлубина прирост уровня sIgA был выше на 41,2%,

γ -ИНФ – на 53,0%, а α -ИНФ – меньше на 9,2%.

Уровень sIgA и его фиксация на слизистых оболочках считается наиболее важным фактором, обеспечивающим резистентность организма к инфекциям. Антиадгезивные свойства sIgA лежат в основе его противовирусных, антибактериальных, антиаллергенных свойств. В высоких концентрациях sIgA блокирует прикрепление вируса к клеточной стенке, а в низких – ингибирует внутриклеточную репликацию вируса. Снижение уровня sIgA выявляют у часто болеющих детей, при наличии хронической патологии бронхолегочной системы, после сильной физической нагрузки, в условиях загрязнения окружающей среды [6]. В нашем исследовании в первые дни ОРВИ все дети имели сниженные уровни sIgA в слюне. На фоне терапии Афлубином уровень sIgA достоверно увеличивался, особенно среди детей раннего возраста, и к 3-му дню лечения у 20-46,7% соответствовал показателям здоровых доноров. Снижение исходно низких показателей sIgA на фоне симптоматической терапии ОРВИ, которое выявляли и другие авторы [7], может свидетельствовать о недостаточности защитной функции местного иммунитета слизистой респираторного тракта и быть одной из возможных причин суперинфекции [7].

Среди многочисленных цитокинов, обладающих контрольно-регуляторными функциями, особое место занимают ИНФ. При встрече организма с вирусным агентом именно повышение продукции ИНФ является наиболее быстрой ответной реакцией на заражение. Противовирусные свойства в большей степени выражены у α - и β -ИНФ, в то время как иммунорегуляторные и антипролиферативные – у γ -ИНФ. Индивидуальная способность к синтезу ИНФ генетически детерминирована, а резистентность к вирусным инфекциям во многом зависит от их исходного уровня. Многие вирусы имеют различные факторы патогенности, которые помогают им преодолевать защитные механизмы макроорганизма [6-8]. Известно, что вирусы гриппа и респираторно-синцитиальной инфекции



Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников

Р. с. МЗ Украины № UA/10018/01/01 от 18.09.2014 г., № UA/1952/02/01 от 23.02.2012 г.

Состав. 1 таблетка содержит Gentiana D1 3,6 мг; Aconitum D6 37,2 мг; Bryonia D6 37,2 мг; Ferrum phosphoricum D12 37,2 мг; Acidum sarcocollaticum D12 37,2 мг. 100 мл раствора содержит Gentiana D1 1 мг; Aconitum D6 10 мг; Bryonia D6 10 мг; Ferrum phosphoricum D12 10 мг; Acidum sarcocollaticum D12 10 мг.

Фармакотерапевтическая группа. R05X. Прочие препараты, применяемые при кашле и простудных заболеваниях.

Показания. Профилактика и лечение гриппа и простуды (ОРВИ), в комплексном лечении воспалительных и ревматических заболеваний с болью в суставах.

Побочные эффекты. В единичных случаях у лиц с гиперчувствительностью на любой компонент препарата возможны аллергические реакции.

Категория отпуска. Без рецепта.

Производитель. Richard Bittner, Австрия.

Полная информация находится в инструкции для медицинского применения.

способны угнетать выработку ИНФ инфицированными клетками, а аденовирусы имеют сниженную чувствительность к действию ИНФ [6, 8, 9]. Синтез ИНФ усиливается сразу после контакта клетки с инфекционным агентом. Однако согласно данным Т.А. Чеботаревой (2010) почти у половины детей отмечается сниженная способность к синтезу ИНФ на фоне ОРВИ, особенно среди детей раннего возраста. Также у детей первых 4 лет жизни на фоне ОРВИ уже с 3-го дня заболевания уровень ИНФ начинает резко снижаться [9], что наблюдалось и в нашем исследовании. Мы выявили, что к 3-му дню наблюдения при использовании симптоматической терапии уровень α -ИНФ у детей раннего возраста снижался на 62,4% (при снижении на 11,2% у пациентов старшего возраста), а уровень γ -ИНФ – 17,1%. Использование препарата Афлубин способствовало значительному повышению продукции γ -ИНФ, особенно у детей старше 4 лет, и незначительно влияло на синтез α -ИНФ. В нашем исследовании Афлубин показал более выраженный стимулирующий эффект на синтез γ -ИНФ, чем акридонуксусная кислота.

Таким образом, в ходе выполнения работы было выявлено, что ОРВИ у детей развивались на фоне снижения местного иммунитета слизистых оболочек респираторного тракта, что проявлялось в исходно сниженных уровнях sIgA, α - и γ -ИНФ в слюне. Добавление препарата Афлубин сопровождалось увеличением синтеза sIgA, α - и γ -ИНФ. При этом у детей раннего возраста повышался преимущественно уровень sIgA, а у детей старшего возраста – уровни γ -ИНФ и sIgA. Использование в качестве противовирусной терапии акридонуксусной кислоты сопровождалось умеренным повышением уровня γ -ИНФ и практически не влияло на синтез sIgA. В группах наблюдения исчезновение клинических проявлений ОРВИ опережало нормализацию иммунологических показателей в слюне.

Побочных реакций и осложнений, связанных с приемом препарата Афлубин, за время наблюдения выявлено не было.

Выводы

1. В ходе проведенного исследования было установлено, что при добавлении препарата Афлубин в комплексную терапию детей с ОРВИ на 1-2 дня сокращалась длительность сохранения основных проявлений заболевания: лихорадочного периода, слабости, гиперемии слизистых ротоглотки, ринита, заложенности носа, кашля, боли в горле.

2. Выраженность основных симптомов ОРВИ при приеме препарата Афлубин достоверно снижалась уже к 3-му дню терапии; к 5-му дню наблюдения эти симптомы исчезали.

3. Иммуномодулирующая активность препарата Афлубин при ОРВИ проявлялась в увеличении синтеза sIgA в слюне у детей во всех возрастных группах и γ -ИНФ – у детей старше 4 лет.

4. Учитывая клиническую и иммунологическую эффективность, отсутствие побочных реакций, препарат Афлубин можно рекомендовать для лечения детей с ОРВИ.

Литература

1. Feverish illness in children assessment and initial management in children younger than 5 years. Clinical Guideline. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. – 2007. – Published by the RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
2. Землякова Э.И., Шакирова Э.М., Сафина Л.З. Экспертный анализ лечения острых респираторных инфекций участковыми педиатрами // Практическая медицина. – 2012. – № 7.
3. Fashner J., Ericson K., Werner S. Treatment of the Common Cold in Children and Adults // Am. Fam. Physician. – 2012. – № 15. – Vol. 86 (2). – P. 153-159.
4. Кетлинский С.А. Отчет о результатах изучения препарата Альгирем у детей с гриппом и ОРВИ / С.А. Кетлинский. – СПб. Институт гриппа, 2004. – Библиогр.: С. 170-174.
5. Иощенко Е.С., Бимбас Е.С., Козлова С.Н. Способ прогнозирования кардиозного процесса у детей // Патент RU 2413230.
6. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 350 с.
7. Захарова И.Н., Малиновская В.В., Торшхоева Л.Б., Коройд Н.В., Мозжукина М.В. Применение рекомбинантного альфа-2b-интерферона (Виферон) при острых респираторных инфекциях у детей раннего возраста // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 3. – С. 6-14.
8. Varelle M., Kieninger E., Edwards M. R., Regamey N. The Airway Epithelium: Soldier in the Fight against Respiratory Viruses // CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS. – 2011. – Vol. 24, No. 1. – P. 210-229.
9. Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н. Эффективность Виферона в терапии и профилактике гриппа и других ОРВИ у детей // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 2 (307).

Таблица 3. Показатели интерферонов статуса в слюне у детей с ОРВИ

Показатель	Группы наблюдения	Группы наблюдения				
		1	2	3	4	5
α -ИНФ, пг/мл	А	207,6±230,1	205,6±131,6	90,2±91,1	107,7±124,0	101,5±118,3
	Б	223,8±282,8	126,6±113,1	95,8±253,6	124,3±157,0	91,3±121,7
γ -ИНФ, пг/мл	А	72,6±54,9	75,3±57,5	34,4±24,4*	39,4±25,4	40,2±27,9
	Б	91,6±60,1	64,3±52,8	59,3±31,8*	51,6±43,2	41,5±31,1

А – при поступлении, Б – на 3-й день терапии.

* Разница между обследованным в 1-й и 3-й день наблюдения достоверна, $p < 0,05$.

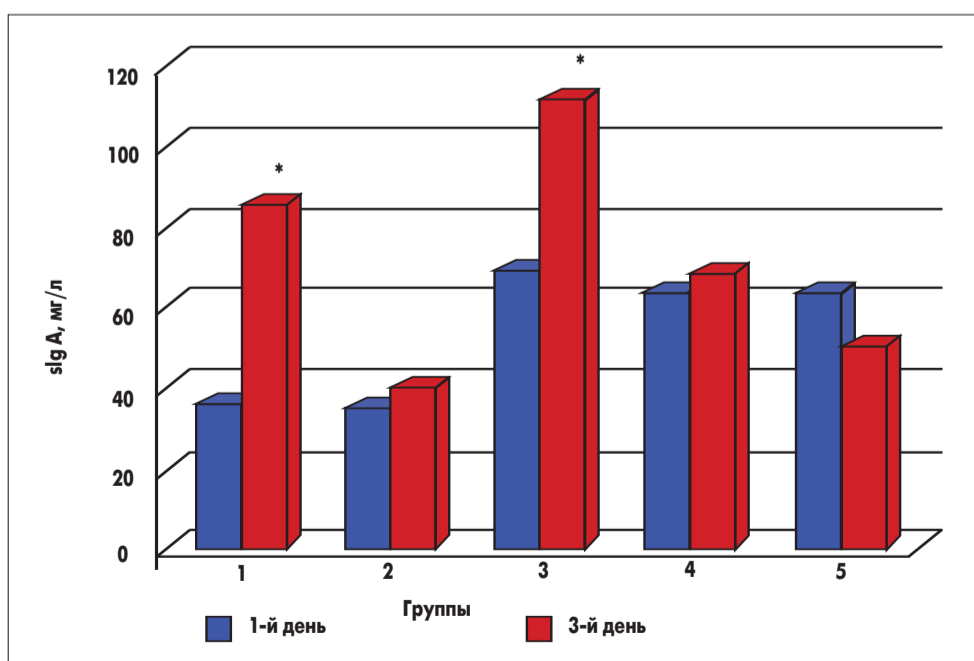


Рис. Уровни sIgA в слюне у детей с ОРВИ

*Разница между первичным и повторным обследованием достоверна, $p < 0,05$.

Карбоцистеїн при респираторних захворюваннях в педіатричній практиці

Острые инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей являются самыми частыми инфекционными заболеваниями у детей. У ребенка школьного возраста острые респираторные инфекции регистрируются 7-10 раз в год (Chang, 2006; Schields, 2008). Ведущим симптомом этих заболеваний является кашель; в половине случаев он длится более 10 дней и примерно в 10% случаев – более 3 нед. Кашель может значительно ухудшать состояние пациента, особенно у детей младшего возраста, оказывает выраженное негативное влияние на сон ребенка и членов его семьи и может вызывать значительную тревогу у родителей (Shields, 2008).

Карбоцистеїн – ефективне муколітичне, протівовоспалительне і отхаркиваюче средство, которое широко применяется в терапии и педиатрии для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, сопровождающихся продуктивным кашлем с большим количеством вязкого секрета в бронхах и альвеолах, – при трахеите, бронхите, пневмонии, альвеолите и др.

Мукорегуляторный механизм действия карбоцистеина исследовали Y. Ishibashi et al. (2010). Авторы изучили корреляцию между вязкостью секрета слизистой дыхательных путей и соотношением в ней кислот и нейтральных сиаломуцинов и пришли к выводу, что применение карбоцистеина приводит к снижению вязкости слизи за счет нормализации соотношения указанных компонентов в составе отделяемого. Именно указанные мукорегуляторные эффекты препарата особенно важны при наличии обильного количества мокроты у детей, когда простое разжижение ее может привести к синдрому «заболачивания» дыхательных путей. При этом синдроме большое количество пристеночной густой слизи при разжижении вместо эвакуации стекает дистально и заполняет дыхательные пути, ухудшая бронхиальную проходимость. Данный механизм может стать причиной ухудшения обструкции

бронхов при обструктивном бронхите. Карбоцистеїн не просто разжижает, а нормализует вязкость секрета, улучшая этим ее эвакуацию, и снижает гиперсекрецию слизи, что уменьшает риск синдрома «заболачивания» и усиления бронхообструкции при обструктивном бронхите.

Масси А. и соавт. (2009) продемонстрировали протівовоспалительное действие карбоцистеина, реализуемое в снижении продукции провоспалительных цитокинов. Кроме того, карбоцистеїн значительно уменьшал оксидативный стресс, предотвращая образование свободных радикалов при воспалительном процессе.

В последнее время большое внимание уделяется изучению протівовирусных эффектов карбоцистеина. Yamaуа М. и соавт. (2010) изучили эффект препарата при заражении культуры клеток трахеального эпителия человека вирусом сезонного гриппа А. В результате было установлено, что карбоцистеїн ингибирует проникновение и репликацию вируса в клетки путем снижения плотности поверхностных рецепторов, ответственных за взаимодействие с вирусом гриппа А, а также повышает рН вирусосодержащих эндосом, что препятствует выходу вириона в цитоплазму. Кроме того, карбоцистеїн ограничивает воспалительный ответ, что проявляется снижением концентрации

провоспалительных цитокинов и, как следствие, защитой клеток дыхательного эпителия от разрушения.

Похожие данные были получены Asada М. и соавт. (2012) в отношении эффектов карбоцистеина при респираторно-синцициальной вирусной инфекции. При заражении *in vitro* культуры эпителиальных клеток человеческой трахеи карбоцистеїн подавлял репликацию вируса, а при профилактическом использовании предотвращал проникновение вирионов в клетки путем снижения мембранной экспрессии рецепторов вируса.

По клинической эффективности карбоцистеїн не уступает, а в ряде случаев и превосходит другие популярные муколитики. Так, в исследовании Балясинской Г.Л. и соавт. у 30 детей в возрасте от 4 мес до 5 лет с острым обструктивным бронхитом и сочетанной ЛОР-патологией (гнойные отиты, синуситы) карбоцистеїн обеспечивал лучшую динамику бронхообструктивного синдрома (раннее исчезновение сухих свистящих и жужжащих хрипов, нормализацию соотношения длины вдоха и выдоха) по сравнению с амброксолом. При этом общая длительность кашля при применении карбоцистеина в среднем составила 7,4 дня против 9,4 дня у детей, получавших амброксол, а средняя продолжительность госпитализации – 5,5 vs 8,2 дня соответственно.

В 2013 г. эксперты Кокрановского сотрудничества (Chalumeau M., Duijvestijn Y.C.M.) провели систематический обзор, целью которого было оценить эффективность и безопасность использования карбоцистеина и ацетилцистеина для симптоматического лечения острых респираторных заболеваний у детей. Для поиска исследований были использованы базы данных Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 2013) (The Cochrane Library 2013, issue 2), Acute Respiratory Infections (ARI) Group's Specialized Register, MEDLINE (1966-2013), EMBASE (1980-2013), Micromedex (2008), Pascal (1987-2004) и Science Citation Index (1974-2008).

Эффективность муколитиков анализировали по данным 6 исследований (n=497), в том числе 3 исследований с карбоцистеином (n=288).

В первом исследовании у 30 детей, госпитализированных с острыми респираторными инфекциями, сравнивали назначение карбоцистеина в дозе 100-400 мг/сут (в зависимости от возраста) и плацебо на протяжении 5-9 дней (Zanini, 1974). При наличии показаний участники обеих групп получали антибиотики. Улучшение клинических симптомов (кашля, рвоты, одышки, высокой температуры тела, аппетита и др.) наблюдалось у всех пациентов. Разница между группами была статистически незначимой, что могло быть обусловлено малым размером выборки.

Во втором исследовании 152 ребенка с респираторными заболеваниями (бронхиальной астмой и острым бронхитом) рандомизировали для приема карбоцистеина перорально в дозе 30 мг/кг/сут 3-4 раза в сутки или плацебо в течение 7 дней (Nakayama, 1977). При необходимости пациенты могли дополнительно получать бронхолитики, антибиотики и/или антигистаминные препараты. Авторы отметили улучшение клинических симптомов (кашля, стридора, отхождения мокроты) в обеих группах. Карбоцистеїн достоверно превосходил плацебо по улучшению отхождения мокроты

и уменьшению стридора, а также по глобальному улучшению состояния. Количество пациентов, которым было необходимо назначить карбоцистеїн для получения клинической пользы (NNT – number needed to treat), равнялось 6, что является очень хорошим показателем.

В третьем исследовании приняли участие 106 детей с острым бронхитом, которые перорально принимали плацебо или карбоцистеїн в дозе 200-300 мг/сут (в зависимости от возраста) в течение 7 дней (Malka, 1990). При необходимости в обеих группах могли назначаться антибиотики. Через 7 дней клинические симптомы (кашель, выделение мокроты, бронхиальная обструкция, одышка) уменьшились у всех пациентов. При этом выявлены статистически значимые различия между группами по легочным функциональным тестам и динамике отхождения мокроты. Например, после 4 дней экспекторация облегчалась у 69% пациентов группы карбоцистеина по сравнению с 49% больных в группе плацебо.

Анализ безопасности и переносимости карбоцистеина в Кокрановском обзоре охватил 13 исследований, включивших 989 детей в возрасте от 1 года до 18 лет. В 8 контролируемых клинических испытаниях общая безопасность препарата была хорошей. Только у 13% наблюдались жалобы на диспепсические симптомы (тошноту, рвоту, диарею), которые лишь в 1,9% случаев послужили поводом для отмены терапии (в группе плацебо – в 0,9% случаев). Эти проявления могли быть обусловлены использованием в некоторых случаях высокой дозы карбоцистеина (900 мг/сут у детей с массой тела около 25 кг). В открытых неконтролируемых исследованиях с карбоцистеином частота побочных эффектов была очень низкой (2,6%), как и частота досрочного прекращения терапии (1,3%).

В исследовании, специально спланированном для оценки безопасности карбоцистеина, приняли участие 20 детей разного возраста, включая младенцев, с острыми инфекциями верхних и нижних дыхательных путей (Dossier d'autorisation de mise sur le marche, 1987). Пациенты получали карбоцистеїн на протяжении 6 дней перорально в дозе 200 мг/сут. Назначение других препаратов не разрешалось (за исключением антибиотикотерапии у 1 ребенка). Как показал опрос детей и их родителей, безопасность карбоцистеина была очень хорошей – по окончании лечения зафиксирован только 1 случай побочного эффекта, потенциально связанного с терапией (рвота у ребенка, получавшего антибиотики).

На основании полученных результатов эксперты Кокрановского сотрудничества пришли к выводу, что карбоцистеїн обладает хорошей клинической эффективностью в лечении кашля. Побочные эффекты при его использовании ограничиваются редкими (2%) легкими диспепсическими расстройствами.

Таким образом, данные клинических исследований и систематический обзор Cochrane Collaboration (2013) свидетельствуют о хорошей эффективности карбоцистеина в лечении кашля у детей. Помимо мукорегулирующего действия, препарат обладает протівовоспалительным и протівовирусным эффектами, что повышает его ценность в педиатрической практике. Ежегодно в Европе карбоцистеїн получают миллионы детей (Cano Garcinoto, 2013; Cazzato, 2001; Chalumeau, 2000; Sen, 2011), что свидетельствует о его высокой безопасности и заслуженном доверии врачей и родителей. В Украине молекула карбоцистеина в удобной для приема даже самыми маленькими пациентами (с 1 мес) форме раствора представлена под торговым названием «Лангес» производством «Сперко Украина».

Подготував **Алексей Терещенко**

ЛАНГЕС
КАРБОЦИСТЕЇН У ФОРМІ РОЗЧИНУ

**Не просто муколітик,
а МУКОРЕГУЛЯТОР**

ВІД 1-ГО МІСЯЦЯ

ЛАНГЕС 50 мг/мл
ЛАНГЕС 750 мг
ЛАНГЕС 200 мг

зі смаком малини

При поєднаних захворюваннях верхніх і нижніх дихальних шляхів для відновлення мукоциліарного кліренсу

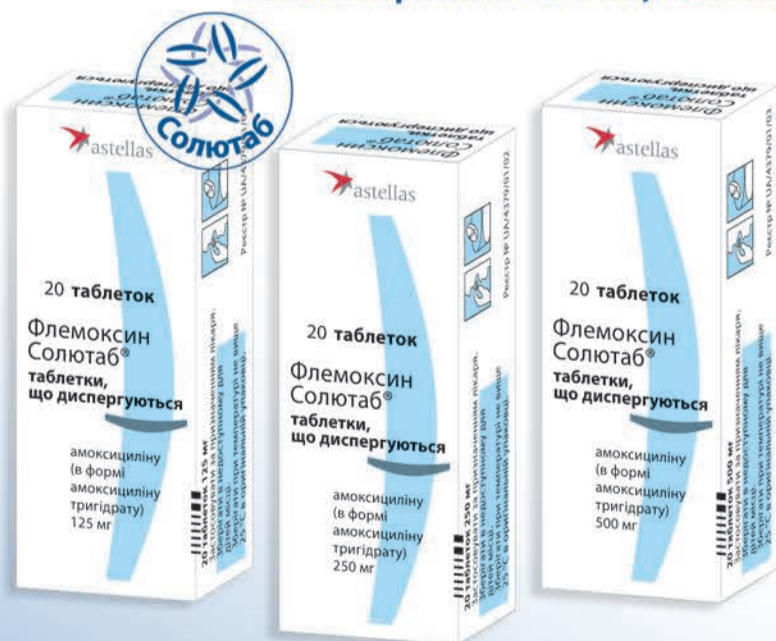
Р.л. МОЗ України № UA/11561/01/01 від 06.07.2011

СТЕРКО

ПЕРВЫЙ ШАГ
К НОВЫМ
ПОБЕДАМ

ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ®

амоксциллин 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг



- Препарат выбора при неосложненных инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов у детей¹
- Обладает высокой активностью в отношении ключевых возбудителей респираторных инфекций (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*)^{2, 3, 4}
- Обеспечивает самую высокую биодоступность среди твердых лекарственных форм амоксициллина (93%), сопоставимую с инъекциями⁵
- Благодаря низкой «остаточной» концентрации, в 4 раза меньше, чем амоксициллин в капсулах, воздействует на нормальную микрофлору кишечника⁵
- Разрешен к применению с первых дней жизни⁶

Коротка інформація про лікарський засіб ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ®

Склад: діюча речовина: амоксицилін; 1 таблетка містить амоксициліну тригідрату - 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Фармакогруппа.** Протимікробні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Пеніциліни широкого спектра дії. Код АТС J01CA04. **Клінічні характеристики.** Показання. Інфекції, спричинені чутливими до лікарського засобу мікроорганізмами: - органи дихання; - органи сечостатевої системи; - органи шлунково-кишкового тракту (ШКТ); - шкіри та м'яких тканин. Протипоказання. Інфекційний мононуклеоз та лейкоїдні реакції лімфатичного типу; підвищена чутливість до амоксициліну та інших бета-лактамічних антибіотиків, лікарських засобів пеніцилінового та цефалоспоринового ряду, а також до допоміжних речовин препарату. **Спосіб застосування та дози.** Спосіб застосування. Препарат призначають незалежно від прийому їжі (до їди, під час прийому їжі, після їди). Таблетку можна проковтнути цілою, розділити на частини або розжувати, залишивши скляною водою; можна також розвести у воді (у 20 мл-ї склянки), з утворенням солодкуватої суспензії, що має приємний лимонно-мандариновий смак. Дозування. У випадку інфекційно-запальних захворювань легкого та середнього ступеня тяжкості рекомендується приймати: - дорослим і дітям віком від 10 років: внутрішньо 500-750 мг 2 рази на добу або 500 мг 3 рази на добу; - дітям 3-10 років призначають у дозі 250 мг 3 рази на добу; - дітям 1-3 роки - 250 мг 2 рази на добу або 125 мг 3 рази на добу. Зазвичай добова доза препарату для дітей становить 30 мг/кг маси тіла, розподілена на 2-3 прийоми. При лікуванні хронічних захворювань, рецидивах, інфекціях тяжкого перебігу дозу препарату повинні визначити клінічною картиною захворювання. Прийом препарату треба продовжувати протягом 48 годин після зникнення симптомів захворювання. **Побічні реакції.** З боку травного тракту: діарея, нудота, свербіж у ділянці ануса. З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні висипання. З боку травного тракту: кандидоз кишечника, антибіотикоасоційований коліт (включаючи псевдомембранозний коліт та геморагічний коліт) та поверхневе знебарвлення зубів. З боку шкіри та підшкірної клітковини: мультиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, бульозний або екфоліативний дерматити та гострий генералізований екзантематозний пустульоз. З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія (включаючи тяжку нейтропенію та агранулоцитоз) а також подовження кровотечі та протромбінового часу. Ці прояви є оборотними за умови припинення лікування. З боку нирок та сечовидної системи: інтерстиціальний нефрит, кристалурія. З боку імунної системи: як для всіх антибіотиків - тяжкі алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, анафілаксію, сироваткову хворобу та алергічний васкуліт. З боку гепатобіліарної системи: гепатит, холестаtica жовтяниця, помірно збільшення концентрації печінкових ферментів (АСТ, АЛТ). З боку нервової системи: гіперактивність, запаморочення та судоми (у випадках порушеної функції нирок або у випадках передозування). Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок. Пацієнти з порушеннями функції нирок. Пацієнти із порушеннями функції нирок при кліренсі креатиніну нижче 10 мл/хв дозу препарату зменшують на 15-50%. Пацієнти з порушеннями функції печінки. Порушення функції печінки не впливає на період напіввиведення препарату. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України (UA/4379/01/01, UA/4379/01/02, UA/4379/01/03, UA/4379/01/04) і міститься на <http://www.drz.kiev.ua/>.

1. Баранов А.А. и соавт. КМАХ 2007; 9: 199-210.
2. Козлов Р.С. и соавт. КМАХ 2006; 8: 33-47.
3. Козлов Р.С. и соавт. КМАХ 2005; 7: 154-166.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С. и соавт., Смоленск, МАКМАХ, 2007.
5. Богомилский М.Р. и соавт., Лечащий врач, 2000; 1: 4-8.
6. Инструкция по применению препарата.
UA-FLE-002-12

Ю.В. Марушко, д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 3, Г.Г. Шеф, к.м.н., доцент кафедри педіатрії № 3, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Тактика гії при судомних у дітей

Продовження. Початок на стор. 31.

Таблиця 2. Диференційна діагностика епілептичного та істеричного судомних нападів

Критерії	Захворювання	
	Епілепсія	Істерія
Початок	Спонтанний	Психогенно зумовлений
Характер падіння	Будь-який, часте травмування	М'який, без травмування
Ціаноз обличчя	Наявний	Відсутній
Прикус язика	Зазвичай	Дуже рідко
Мімічні реакції та рухи	Одноманітні	Експресивно виражені
Нетримання сечі	Буває часто	Не характерне
Реакція зіниць на світло	Відсутня	Зберігається
Послідовність фаз (тонічної, клонічної)	Характерна	Відсутня
Стереотипність розвитку нападу	Характерна	Відсутня
Вербальний контакт під час нападу	Неможливий	Частіше збережений
Тривалість нападу	До 2-3 хв	Необмежена
Олігофазія після нападу	Наявна	Відсутня
Амнезія періоду нападу	Повна	Відсутня, але може симулюватися

• для попередження западання язика у хворого висунути вперед нижню щелепу і, зафіксувавши її, очистити верхні дихальні шляхи;

• киснева підтримка 100% зволоженим підігрітим киснем, за необхідності – штучна вентиляція легень;

• забезпечити надійний венозний доступ (краще катетеризацію центральних вен);

• ввести протисудомні препарати.

Препаратами першого ряду в лікуванні судом у дітей є бензодіазепіни. Діазепам вводиться в/в (рідше в/м) у вигляді 0,5% розчину в разовій дозі 0,2-0,35-0,5-(0,7) мг/кг маси тіла (одна ампула діазепаму містить 10 мг у 2 мл). Швидкість введення 1-5 мг за 1 хв. Частота та тривалість введення діазепаму передбачають можливість повторного (2-3 рази) введення препарату через 5-15-20 хв у разі повторного виникнення судом. У дітей віком менше 5 років дозволено застосування сумарної дози 5 мг, у старших – 10 мг. У пацієнтів дитячого віку за наявності частих, серйозних епілептичних нападів діазепам можна вводити ректально: якщо маса тіла <15 кг – 5 мг, >15 кг – 10-(20) мг. До можливих ускладнень лікування бензодіазепінами відносяться аритмія та зупинка дихання, ларингоспазм, артеріальна гіпотензія, аритмія та зупинка серця. Трапляються й інші відносні недоліки терапії бензодіазепінами: короткочасність дії, седативний ефект, м'язова релаксація, толерантність.

За неефективності протисудомної дії діазепаму використовують гідантоїни водорозчинні (фенітоїн, фенгідан) у разовій дозі 10-15-(20) мг/кг. Швидкість введення 1-3 мг/кг за 1 хв, сумарна доза ≤30 мг/кг; оксидутират натрію (ГОМК) – 20% розчин у разовій дозі 50-100-150 мг/кг в/в повільно.

Якщо терапія гідантоїнами є неефективною, використовують фенобарбітал водорозчинний у дозі 5-10-(15) мг/кг. Разову дозу можна вводити кожні 20-30 хв до сумарної дози 30-40 мг/кг;

Можливе введення інших бензодіазепінів (клоназепаму в дозі 0,05-1 мг/кг, лоразепаму в дозі 0,1 мг/кг повільно в/в).

У разі неефективності попередніх препаратів, а також якщо судом тривають понад 30 хв, необхідно призначити загальний наркоз із використанням апарату штучного дихання. Препаратами вибору є барбітурати короткої дії (тіопентал натрію). В умовах реанімаційного відділення (палати інтенсивної терапії) тіопентал натрію одночасно вводиться в/в та в/м у сумарній дозі 8-10 мг/кг (≤15-20 мг/кг). Для в/в введення використовується 0,25-0,5-1% розчин препарату, а для в/м введення – 2-5% розчин (розчини більшої концентрації можуть викликати асептичний некроз). Критеріями ефективності призначеного лікування є зникнення судом та епілептичної активності при моніторингу біоелектричної активності головного мозку.

Рідше застосовують інгаляційний наркоз із сумішшю закису азоту і кисню у співвідношенні 2:1 чи галогановий наркоз.

• У разі резистентних судом у новонароджених – лідокаїн в/в у дозі 2 мг/кг за 1 год із подальшим введенням у дозі 6 мг/кг за 1 год та тривалістю терапії 1-3 дні.

• За наявності гіпоглікемії – 20% розчин глюкози в дозі 2 мл/кг в/в за 1 год повільно

з подальшим введенням в/в краплинно 10% розчину глюкози в дозі 2,4-4,8 мл/кг за 1 год до ліквідації проявів гіпоглікемії.

• За наявності гіпокальціємії – 10% розчин глюконату кальцію в дозі 0,5-1-2 мл/кг на добу за 2-3 прийоми в/в повільно з наступним введенням препарату ентерально або парентерально за необхідністю.

• У дітей із проявами гіпомангемії – 25% розчин магнію сульфату в дозі 0,2-0,4 мл/кг в/м кожні 8-12 год у 1-шу добу і 1 раз на добу у подальшому.

• Піридоксин залежні судомні потреби потребують введення в/м або в/в 50-100 мг вітаміну В₆.

• У випадках, якщо судомні супроводжуються різкими порушеннями дихання, кровообігу, водно-електролітного обміну, ефективність проведення протисудомної терапії в значній мірі визначається можливістю ліквідації цих проявів (за допомогою оксигенотерапії, корекції гемодинамічних порушень, обмінних процесів тощо).

• Дегідратаційна терапія при судомних не є обов'язковою. Вибір тактики інфузійної терапії залежить від причини, що призвела до судом, і має забезпечити адекватну мозкову перфузію. За наявності набряку головного мозку призначається дегідратаційна терапія:

– фуросемід у вигляді 1% розчину в дозі 1-2 мг/кг в/в;

– осмотичні діуретики: сорбітол у дозі 1 г/кг, манітол у дозі 1-2 г/кг у вигляді 15-20% розчину в/в швидко краплинно (50-60 крапель/хв);

– ацетазоламід перорально в дозі 50-80 мг/кг/добу;

– альбумін у вигляді 10-15% розчину, плазма в дозі 5-10 мл/кг/добу в/в краплинно;

– за необхідності теофілін у вигляді 2% розчину по 3-5 мг/кг в/в краплинно.

• Після припинення нападу судом доцільно вирішити разом із неврологом питання щодо планового призначення антиконвульсантів.

Останні не показані лише при одноразових фебрильних судамах чи на тлі початку нейроінфекції та при метаболічних судамах (гіпоглікемії, спазмофілії). За наявності епілепсії в педіатричній практиці найчастіше застосовують такі протиепілептичні препарати:

– вальпроати (20-30 мг/кг/добу);

– іміностилбени: карбамазепін (10-20 мг/кг/добу);

– сукциніміди: етосуксимід 15-20 мг/кг/добу);

– бензодіазепіни: клоназепам (0,03-0,1 мг/кг/добу);

– барбітурати: фенобарбітал, бензобарбітал, гексетидин (2-4 мг/кг/добу);

– гідантоїни: фенітоїн (5-7 мг/кг/добу);

– топірамат (3-6-9 мг/кг/добу), ламотриджин (1-5-10 мг/кг/добу), габапентин (5-10-30 мг/кг/добу).

Таким чином, будь-які судомні є загрозливим станом, який може спричинити ушкодження мозку дитини або навіть летальний кінець у разі судомного статусу, тому невідкладна допомога повинна починатися якомога раніше, тривати під час транспортування пацієнта до лікарні. Госпіталізація дитини із судомним синдромом найчастіше здійснюється до відділень інтенсивної терапії.

**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «України»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

Хронічний тонзиліт. Підсумки впровадження першого етапу Всеукраїнської програми «Здорове дитинство»

Хронічний тонзиліт та хронічний аденоїдит (аденоїдні вегетації) є найпоширенішими захворюваннями в дитячому віці. Хронічний неспецифічний тонзиліт спостерігається у 12-15% дітей, з них 6-7% – пацієнти дошкільного віку, 8-9% – школярі [1]. За даними статистики, поширеність хронічного тонзиліту та аденоїдів (J 35) у 2012 році в Україні становила 47,28 (абсолютне число – 382 106), а захворюваність – 15,86 (абсолютне число – 128 137).

Клінічна картина хронічного тонзиліту різноманітна. Захворювання розвивається поступово, непомітно, часто без клінічних проявів. Пацієнти скаржаться на періодичний біль у горлі, інколи сухий горловий кашель, субфебрильну температуру тіла, відкашлювання гнійних пробок, дискомфорт у горлі, неприємний запах із рота у зв'язку з наявністю в криптах мигдаликів гною або так званих пробок, що містять бактерії, епітелій та лейкоцити; періодичні ангіни і часті ГРВЗ. Під час фарингоскопії майже завжди виявляють стійку гіперемію передніх дужок м'якого піднебіння – симптом Гізе, набряклість верхнього кута, утвореного передньою і задньою дужками, – симптом Зака та валикоподібне стовщення країв верхньої частини передніх і задніх дужок у вигляді інфільтрації або гіперплазії – симптом Преображенського. Ці симптоми є наслідком порушення крово- і лімфообігу поблизу запального процесу та подразнення слизової оболонки країв піднебінних дужок патологічним вмістом із крипт. Стінки крипт мигдаликів набряклі і закривають вихід з них, що призводить до хронічного запалення крипт. У криптах спостерігається наявність гнійного ексудату або патологічного вмісту твердої консистенції, який часто називають пробками. Між дужками і піднебінним мигдаликом за допомогою гудзикового зонда виявляють спайки. Вони наявні і на власне мигдаликах. Збільшені та ущільнені мигдалики, підепітеліально розміщені гнійні фолікули, кісти є ознакою хронічного тонзиліту. Під час пальпації ший виявляють ланцюжок поодиноких збільшених, щільних, малоболісних лімфовузлів під кутом нижньої щелепи і далі по передньому краю m. sternocleidomastoideus. У разі загострення хронічного тонзиліту регіонарні лімфовузли стають болісними під час пальпації (валик Корицького).

Лікування хронічного тонзиліту може бути як консервативним, так і хірургічним. Лікування дітей слід розпочинати після санації верхніх дихальних шляхів, особливо після відновлення носового дихання, на тлі раціонального харчування, правильного режиму навчання та відпочинку, занять фізичною культурою та загартовування організму, включаючи перебування на санаторно-курортному лікуванні [1].

Консервативне лікування хворих на хронічний компенсований тонзиліт у період ремісії має бути комплексним і складатися з декількох курсів. Курс лікування передбачає промивання лакун мигдаликів антисептичними розчинами чи антибіотиками та одночасне змашування крипт мигдаликів розчином Люголя, 5% розчином протарголу тощо і застосування УФ-опромінення. На ділянку регіонарних лімфатичних вузлів впливають електричним полем УВЧ або НВЧ чи ультразвуком (ультрафонофорез лікарських препаратів), рідше використовують електрофонофорез. На курс фізіотерапевтичних процедур – 10-12 сеансів.

Одночасно призначають препарати кальцію, вітаміни, антигістамінні, системні протизапальні та імуномодуючі препарати. Курс триває не менше 1 міс, далі лікування припиняють на 5-6 міс, а потім повторюють. Якщо після двох курсів лікування настає значне покращення, то доцільно провести третій курс для закріплення результату. Відсутність загострення протягом 2 років і нормалізація об'єктивних даних дають змогу перевести хворого в контрольну групу. За відсутності ефекту консервативного

лікування показана двобічна тонзилектомія. Декомпенсовані форми хронічного тонзиліту лікують за допомогою консервативних методів тільки за наявності проти-показань до тонзилектомії або в тому разі, коли батьки не дають згоду на хірургічне лікування.

Тонзилектомія та аденотонзилектомія належать до найбільш частих хірургічних операцій у дітей. Так, в Україні у 2010 р. виконано 38 258, у 2011 р. – 46 557, у 2012 р. – 41 967 тонзилектомій та аденотонзилектомій у дітей віком до 17 років. Тому надзвичайно актуальним є підвищення ефективності консервативної терапії хронічного тонзиліту.

Для підвищення ефективності консервативної терапії хронічного тонзиліту була розроблена та впроваджена Всеукраїнська програма «Здорове дитинство», метою якої є розвиток здорової дитини в результаті об'єктивізації захворюваності дітей на хронічні запальні захворювання лімфаденоїдного глоткового кільця та оптимізація лікувально-профілактичної роботи.

Всеукраїнська програма «Здорове дитинство» здійснювалася у 2 етапи: у 2011 році було розпочато дослідження з лікування хронічного тонзиліту (I етап програми), а у 2012 – дослідження з лікування хронічного аденоїдиту та аденоїдних вегетацій (II етап програми).

Завдання дослідження (I етап програми):

1. Підвищити якість профілактичних оглядів з метою виявлення та диспансерного нагляду за дітьми з хронічними запальними захворюваннями лімфаденоїдного глоткового кільця.

2. Оптимізувати комплекс лікувально-профілактичних заходів у диспансерній групі дітей з хронічними запальними захворюваннями лімфаденоїдного глоткового кільця для профілактики загострень та ускладнень захворювання.

3. Підвищити інформованість населення про хронічні запальні захворювання лімфаденоїдного глоткового кільця.

На початку дослідження була проведена інформаційно-методична робота з лікарями суміжних спеціальностей – прочитано 102 внутрішньополіклінічні лекції «Діагностика, лікування та профілактика запальних захворювань лімфаденоїдного глоткового кільця», якими були охоплені 1018 суміжних спеціалістів (педіатри, сімейні лікарі); інформаційно-просвітницька робота з батьками дітей та пацієнтами із хронічними запальними захворюваннями лімфаденоїдного глоткового кільця.

У дослідження включили 4800 амбулаторних хворих дитячого віку з хронічним тонзилітом віком від 2 до 17 років, які перебували на амбулаторному лікуванні в ЛОР-відділеннях. У дослідженні взяли участь 75 дитячих оториноларингологів.

Метою дослідження було підвищення ефективності консервативного лікування дітей із хронічним тонзилітом.

Матеріал та методи

Об'єктом клінічного дослідження був препарат Тонзилотрен виробництва фірми DHU (Німеський Гомеопатичний Союз, Німеччина) [2-4].

Комплексний препарат Тонзилотрен показаний для лікування гострого та хронічного тонзиліту. Лікарський засіб містить такі компоненти: Atropinum sulfuricum D5 12,5 мг, Hepar sulfuris D3 10,0 мг, Kalium bichromicum D4 50,0 мг, Silicea D2

5,0 мг, Mercurius bijodatus D8 25,0 мг. Кожна із складових в описі гомеопатичної Materia Medica має показання і симптоми, які відповідають різним стадіям і формам запального процесу, при цьому дія будь-якого з компонентів має не локальний, а системний характер.

Atropinum sulfuricum, який входить до складу препарату, діє на початковій стадії захворювання при високій температурі тіла, що супроводжується значним почерво-нінням глотки і набряком мигдаликів, а також вираженим утрудненням під час ковтання. Mercurius bijodatus сприяє насамперед зменшенню гіпертрофованих носоглоткових мигдаликів та піднебінних мигдаликів, а також зменшенню набряк-ності лімфатичних вузлів ший. Hepar sulfuris діє при хронічно-рецидивуючих запаленнях, що перебігають із нагноєннями та наривами і супроводжуються колючим різким боєм, який поширюється на вуха. Заставні процеси з утрудненим ковтанням, у т.ч. з глибокими виразками на невеликих обмежених ділянках, а також зі збільшенням мигдаликів і поліпів піддаються впливу Kalium bichromicum. Silicea прискорює грануляції, що, у свою чергу, форсує процес загоєння абсцесів, а також завдяки стимуляції імунної системи сприяє більш активній протидії бактеріальній інфекції і змцненню захисних властивостей організму.

Це клінічне дослідження проводилося в рамках Всеукраїнської програми «Здорове дитинство» як відкрите мультицентрове у вигляді спостереження і виконувалося відповідно до вимог, що висуваються Державним фармакологічним центром МОЗ України до обмежених клінічних випробувань. Згідно з протоколом обмежених клінічних випробувань досліджувані лікарські засоби використовували в лікуванні хворих на хронічний тонзиліт.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: стать (хлопчики і дівчатка); вік від 2 до 17 років; діагноз (хронічний тонзиліт); письмова згода батьків хворого брати участь у дослідженні та виконувати його вимоги. Критерії виключення: підвищена чутливість до компонентів препарату, небажання пацієнта виконувати вимоги протоколу, у тому числі дотримуватися графіка візитів, відсутність інформованої згоди.

Критерії передчасного вибування пацієнтів із дослідження: відмова хворого (батьків) від подальшого прийому тестового препарату, розвиток більш тяжких інфекцій, що супроводжуються високою температурою тіла, головним боєм і блюванням, бажання батьків.

Під час дослідження у всіх пацієнтів оцінювали динаміку клінічних проявів хронічного тонзиліту за даними об'єктивного



А.Л. Косаковський

обстеження. Ефективність досліджуваного препарату Тонзилотрен оцінювали за зменшенням клінічних проявів захворювання. Переносимість препарату Тонзилотрен оцінювали на підставі суб'єктивних відчуттів, про які повідомляв пацієнт, і об'єктивних даних, отриманих дослідником у процесі лікування. Враховували динаміку лабораторних показників, а також частоту виникнення і характер побічних реакцій.

Дослідження відбувалося у два етапи: скринінг (період набору пацієнтів) і період лікування (14±2, 28±2, 60±2, 180±2, 194±2, 208±2 та 240±2 дні). Для обстеження пацієнтів були використані такі клінічні методи: об'єктивне обстеження, що передбачало передню риноскопію, фарингоскопію, дослідження вмісту лакун піднебінних мигдаликів. Усі дані обстеження вносили до індивідуальної реєстраційної форми хворого.

Препарат Тонзилотрен призначали на тлі комплексної терапії хронічного тонзиліту (покращення дренажної функції піднебінних мигдаликів, нормалізація місцевого імунного та загального імунного статусу), яку застосовували відповідно до характеру захворювання і віку дитини. Тонзилотрен призначали по 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість комплексної терапії становила 10 днів, потім у якості монотерапії призначали Тонзилотрен двома курсами по 2 міс з інтервалом 4 міс.

Після включення в дослідження пацієнти отримували досліджуваний препарат і відвідували лікаря в 1, 14, 28, 60, 180, 194, 208 та 240-й день лікування. Реєстрацію даних спостережень дослідник здійснював згідно зі схемою, наведеною в таблиці.

Під час об'єктивного огляду глотки та піднебінних мигдаликів враховували стійку гіперемію передніх дужок м'якого піднебіння – симптом Гізе, набряклість верхнього кута, утвореного передньою і задньою дужками, – симптом Зака та валикоподібне стовщення країв верхньої частини передніх і задніх дужок у вигляді

Таблиця. Схема дослідження

Візити	День лікування							
	1-й	14-й	28-й	60-й	180-й	194-й	208-й	240-й
Збір анамнезу і попередня оцінка відповідності пацієнта критеріям включення/виключення	*							
Отримання письмової інформованої згоди	*							
Об'єктивне обстеження	*	*	*	*	*	*	*	*
Реєстрація суб'єктивних скарг	*	*	*	*	*	*	*	*
Виявлення і реєстрація можливих побічних ефектів		*	*	*	*	*	*	*
Оцінка ефективності і переносимості препарату		*	*	*	*	*	*	*



Рис. 1. Динаміка зміни кількості дітей із хронічними запальними захворюваннями лімфаденоїдного глоткового кільця, які перебувають на диспансерному обліку, у результаті покращення якості профілактичних оглядів

інфільтрації або гіперплазії – симптом Преображенського, наявність гнійного ексудату або патологічного вмісту твердої консистенції у криптах, наявність спайок між дужками і піднебінним мигдаликом, величину та щільність мигдаликів. Під час пальпації ший визначали розмір та болючість лімфовузлів під кутом нижньої щелепи і далі по передньому краю m. sternocleidomastoideus (валик Корицького). Вимірювали температуру тіла. При опитуванні хворого враховували частоту ангінів та ГРВІ, періодичний біль у ділянці піднебінних мигдаликів, біла кута нижньої щелепи, сухий горловий кашель, субфебрильну температуру тіла, відкашлювання гнійних пробок, дискомфорт у горлі, неприємний запах із рота. Показники, що виражаються в балах, реєстрували за такою шкалою: 0 – відсутність ознаки, 1 – легкий ступінь проявів, 2 – помірний ступінь проявів, 3 – сильний ступінь проявів.

Аналіз ефективності препарату Тонзилотрен під час лікування хворих із хронічним тонзилітом здійснювали на підставі порівняльної оцінки даних, отриманих до і після лікування. Дані клінічних досліджень статистично обробляли за допомогою методу варіаційної статистики з урахуванням критерію Стюдента.

Результати і обговорення

Завдяки покращенню якості профілактичних оглядів та діагностики кількість дітей із хронічними запальними захворюваннями лімфаденоїдного глоткового кільця, які перебувають на диспансерному обліку, збільшилася в середньому на 25% (рис. 1).

Перший курс терапії препаратом Тонзилотрен проведено 4800 пацієнтам,

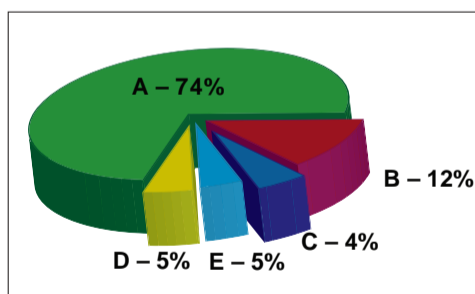


Рис. 2. Розподіл хворих, які отримали або не отримали другий курс терапії

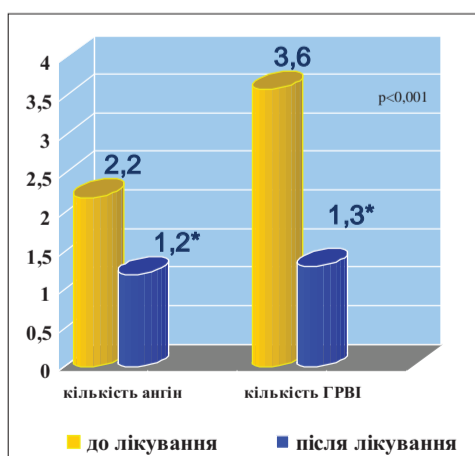


Рис. 3. Частота ангінів та ГРВІ після проведення двох курсів терапії препаратом Тонзилотрен

* відмінності показників до та після лікування достовірні.

два курси терапії – 3 552 дітям (74%). Причини відмови від проведення другого курсу лікування: значне покращення – 12%, тонзилектомія – 4%, комплаєнс – 5%, причина невідома – 5% (рис. 2).

Таким чином, серед усіх пацієнтів, які не отримали другий курс лікування, у 48% це було пов'язано зі значним покращенням стану.

На рисунку 3 наведено динаміку частоти ангінів та ГРВІ до і після лікування препаратом Тонзилотрен. Кількість ангінів та ГРВІ достовірно реєстрували упродовж року до терапії і через 1 рік після завершення двох курсів лікування препаратом Тонзилотрен ($p < 0,001$).

Згідно з даними, наведеними на рисунку 3, після двох курсів терапії частота ГРВІ зменшилася у 2,7 раза, ангінів – в 1,8 раза.

Під час оцінки місцевих ознак хронічного тонзиліту було виявлено тенденцію до зменшення гіперплазії піднебінних мигдаликів.

Висновки

1. Хронічний тонзиліт – міждисциплінарна проблема у практиці лікаря-оториноларинголога та лікарів суміжних спеціальностей. Зважаючи на значну поширеність хронічного тонзиліту у дітей порівняно з невеликою кількістю дитячих отоларингологів, для забезпечення доступності медичної допомоги до лікування цього контингенту пацієнтів слід залучати лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики – сімейної медицини та шкільних лікарів.

2. Сумісна праця лікарів-оториноларингологів та лікарів суміжних спеціальностей щодо покращення якості профілактичних оглядів та діагностики призвела до збільшення кількості дітей, які перебувають на диспансерному обліку з приводу хронічного тонзиліту в середньому на 25%

3. Оптимізація комплексу лікувально-профілактичної роботи та застосування Тонзилотрену в якості базисної терапії тонзиліту дозволили знизити частоту ангінів в 1,8 раза, ГРВІ – у 2,7 раза, а також зменшити місцеві прояви хронічного тонзиліту.

4. Враховуючи тенденцію до зменшення гіперплазії піднебінних мигдаликів при оцінці місцевих ознак хронічного тонзиліту, продовжується впровадження 2-го етапу Всеукраїнської програми «Здорове дитинство» з оптимізації лікувально-профілактичної роботи при аденоїдних вегетаціях та хронічному аденоїдиті.

Література

1. Дитяча оториноларингологія: національний підручник / А.А. Лайко, А.Л. Косаковський, Д.Д. Заболотна [та ін.]; за ред. проф. А.А. Лайка. – К.: Логос, 2013. – 576 с.
2. Борзенко І.А. «Тонзилотрен» – комплексний гомеопатический препарат у лікуванні острого тонзиліту у дітей / І.А. Борзенко, П.С. Мошчи, А.П. Мошчи // Укр. гомеопатичний щорічник / За ред. О.П. Іваніва. – Одеса: Чорномор'я, 1998. – Т. 1. – С. 173-174.
3. Воробьева В.А. Гомеопатическая коррекция иммунодефицитных состояний у детей / В.А. Воробьева, О.Б. Овсянникова, Е.А. Азова и др. // Развитие гомеопатического метода в современной медицине: тез. докл. X Московской междунар. гомеопатической конф. – М., 2000. – С. 81.
4. Михайлов И.В. Справочник по гомеопатии. – М.: ИД МСП, 2000. – С. 81-219.

* Висловлюємо подяку усім учасникам дослідження та співавторам

АР Крим
Баньковська Олена Леонардівна
Коновалова Віра Вячеславівна

Біла Церква
Максимова Валентина Володимирівна

Вінниця
Косарук Юрій Петрович
Наливкін Володимир Данилович
Пилипчук Олена Анатоліївна
Скічко Сергій Васильович

Дніпропетровськ
Баштанник Наталія Миколаївна
Бондар Олена Олександрівна
Грибовська Олена Василівна
Земляна Олена Миколаївна
Кавеліна Ірина Володимирівна
Міщенко Тетяна Григорівна
Перебийнос Оксана Миколаївна
Руденко Валентина Іванівна
Сотнікова Наталія Анатоліївна
Танцюра Ніна Михайлівна
Чеботарьов Володимир Іванович
Чернишук Ірина Леонідівна

Донецьк
Аксьонова Тетяна Володимирівна
Арзуманова Валентина Володимирівна
Бугайов Павло Стефанович
Гармашова Ірина Володимирівна
Духаніна Лоліта Миколаївна
Іванець Вікторія Леонідівна
Киян Юрій Володимирович
Костішина Людмила Іванівна
Кострикіна Ольга Федорівна
Куракіна Вероніка Анатоліївна
Усенко Алла Валеріївна
Черенкова Вікторія Володимирівна

Закарпаття
Дячук Василь Васильович
Тижук Світлана Іванівна
Соловей Наталія Омелянівна
Шипош Марина Андріївна

Запоріжжя
Маханько Світлана Григорівна
Жовнарєнко Ганна Іванівна
Шляніна Наталія Володимирівна

Івано-Франківськ
Боюк Марина Василівна
Бучинська-Круць Лілія Михайлівна

Мельничук Василь Васильович
Лохадинова Яніна Олексіївна

Київ
Вікторова Лариса Ленідівна
Косаковський Анатолій Лук'янович
Мазуренко Марія Петрівна
Петрова Олена Анатоліївна
Самборська Олена Іванівна
Самойлова Олена Василівна

Кривий Ріг
Ватєчкіна Алла Олексіївна
Воронкова Людмила Іванівна
Івагло Володимир Миколайович
Лещенко Олександр Михайлович
Логінова Наталя Михайлівна

Львів
Владімірова Олена Сергіївна
Галапач Оксана Северинівна
Данчук Іванна Григорівна
Мартинник Оксана Володимирівна
Місечко Ігор Васильович
Куценко Софія Ярославівна
Наугольник Дарія Петрівна
Супрун Леся Дмитрівна
Федунець Тетяна Вікторівна

Маріуполь
Вялкова Юлія Андріївна
Філіппенко Андрій Вікторович

Одеса
Богданова Світлана Сергіївна
Вуйцик Неллі Георгіївна
Стоянов Володимир Іванович

Полтава
Константинова Надія Іванівна

Хмельницький
Молюкопій Алла Станіславівна

Черкаси
Бершадська Віра Сергіївна
Трухан Степан Степанович

Чернівці
Геруш Оксана Леонідівна
Максимюк Оксана Іванівна
Череватенко Сергій Вікторович
Шипош Марина Андріївна

Чернігів
Онанко Лариса Миколаївна

БАЗИСНА ТЕРАПІЯ ТОНЗИЛІТУ ТОНЗИЛОТРЕН

- Знімає запалення та біль¹
- Відновлює захисну функцію мигдаликів¹
- Попереджує повторні захворювання:²

↓ частоту ангінів ~ 2 рази
↓ частоту ГРВІ ~ 3 рази



Інформація про лікарський засіб. Лікарська форма: таблетки для розсмоктування. Склад лікарського засобу: діючі речовини: 1 таблетка містить: Аборитан sulfalisilat D5 12,5 мг, Нераг sulfalis D3 10 мг, Каліум bichromicum D4 50 мг, Silicea D2 5 мг, Mercurius bijodatus D8 25 мг; допоміжні речовини: лактоза моногідрат, сахароза, магнезію оксид, Фармакологічна група: комплексний гомеопатический препарат. Комбінація з іншими гомеопатическими монокомпонентами стимулює власні захисні механізми організму при вірусних і бактеріальних інфекціях глотки на різних стадіях запалення. Побічні дії: Після застосування можливе підвищене слиновиділення. У цьому випадку дозу потрібно зменшити або прийняти препарат. При виникненні алергічних реакцій з боку шкіри слід припинити прийом препарату. У подібних випадках можливе виникнення болю в епігастрії та нудоти. Інформація для спеціалістів медичної та фармацевтичної сфери для використання у професійній діяльності. Перед застосуванням ознайомитися з інструкцією. Зберігати у місцях не доступних для дітей. P11 № UA/3781/01/01 від 08.11.2010
¹ Журнал вісник, нових і горлових хвороб (2/2006, 2/2008, 5/2008). ² Медична газета «Здоров'я України» - 3(30) 2014.

Виробник
DHU (Німеччина)
www.dhu.de

Представительство «Альпен Фарма АГ» (Швейцарія) в Україні,
г. Київ, Пушкі-Ворин, ул. Лесюк, 30а, 04075,
тел.: +380(044) 401 8 103, www.alpenpharma.com

О.В.Тяжка, д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Особливості харчування дітей зі спадковою схильністю до розвитку алергічної патології та дітей з алергічними захворюваннями



О.В. Тяжка

Оцінити роль і ефективність дієтотерапії при алергічних захворюваннях досить важко з огляду на складні патогенетичні механізми розвитку даної патології та застосування численних лікувальних комплексів. На сьогодні немає єдиної точки зору на значення дієтотерапії при алергічних захворюваннях, однак превалюють погляди про її суттєву роль при цих захворюваннях. Відомо, що одні лікарі рекомендують виключення або строгі обмеження цілої низки продуктів харчування з раціону дітей з алергією на тривалий термін, інші вважають це недостатньо обґрунтованим.

Наші спостереження, проведені в тривалій динаміці, за великою кількістю дітей різного віку з різними алергічними захворюваннями підтверджують суттєве значення дієтотерапії для полегшення алергічних проявів захворювань при умові забезпечення дитини належною кількістю і якістю необхідних для її розвитку нутрієнтів. А забезпечення гіпоалергенного харчування в комплексі з іншими профілактичними заходами у дітей раннього віку зі спадковою алергічною схильністю може запобігти розвитку алергічних захворювань.

Відомо, що під впливом харчування змінюється структура клітинних мембран і рецепторів, розвивається інтелект і пам'ять, формується мікробіоценоз травної системи, відбувається становлення гуморальних і клітинних імунних механізмів, формується остеогенез тощо. Для повноцінного різнобічного морфо-функціонального розвитку дитина має бути забезпечена адекватним до вікових потреб харчуванням, особливо для тих періодів її життя, коли відбувається найбільш інтенсивний розвиток органів і систем. Найбільш відповідальним у цьому відношенні є вік дитини до 3-4 років. З огляду на зазначене обмеження у вигодовуванні і харчуванні дітей цього віку не можуть бути тривалими і дуже категоричними.

Уже під час вагітності при алергічно обтяженій спадковості майбутній матері необхідно дотримуватися певних обмежень щодо споживання продуктів з високим алергізуючим потенціалом (так званих облігатних алергенів). Для вагітних з алергічним генотипом особливо важливим є дотримання гіпоалергенної дієти під час останніх трьох місяців вагітності.

Доцільним у цей період є також призначення пробіотичного курсу з застосуванням лакто- і біфідумбактерій. На сьогодні вважають, що перинатальне призначення пробіотичних бактерій впливає на процес ранньої колонізації кишкової мікрофлори, і це певною мірою може призводити до змін розвитку і дозрівання дитячої імунної системи. Припускається, що при цьому відбуваються зміни імунної відповіді шляхом взаємодії з кишковими дендритними клітинами з подальшим впливом на диференціацію Т-клітин і індукцію регуляторних Т-клітин. При цьому розпізнавання бактерій-коменсалів toll-подібними рецепторами кишкових епітеліальних клітин і клітин слизової оболонки імунної системи необхідне для кишкового імунного гомеостазу. Допускають, що сигналізація пробіотиками через toll-подібні рецептори може сприяти оптимальному стану слизового і кишкового гомеостазу і, таким чином, запобігати розвитку харчової алергії.

Особливо велику увагу слід приділяти вигодовуванню дітей на першому році життя, починаючи від їх народження. При алергічно обтяженій спадковості дуже важливим є грудне вигодовування дітей, починаючи з перших годин після народження. Численні

дослідження засвідчують протекторний ефект грудного вигодовування щодо розвитку бронхіальної астми, atopічного дерматиту та інших форм алергічних захворювань. При цьому більше значення має тривалість виключно грудного вигодовування, а не тільки його тривалість взагалі. Для дітей з алергічно обтяженою спадковістю доведено доцільність більш пізнього введення пригодовування (прикорму) при умові достатньої кількості грудного молока у матері та дотриманні нею гіпоалергенної дієти і за умови нормального розвитку немовляти, що може свідчити про достатнє надходження з грудним молоком необхідних нутрієнтів. Більш пізнє введення пригодовування (після 6-7 міс) обґрунтовується тим, що створюються необхідні умови для остаточного розвитку слизової шлунково-кишкової системи і цим самим зменшується ризик всмоктування антигенів, які спроможні викликати розвиток імунологічної відповіді. На сьогодні доведена ефективність більш пізнього введення пригодовування в раціон дитини з обтяженою по алергічних захворюваннях спадковістю.

Пригодовування має бути обережним, починаючи з однокомпонентної овочевої або круп'яної страви (кабачки, патисони, цвітна і брюсельська капуста, світлого забарвлення гарбузи, гречана, кукурудзяна,



рисова крупи) по 1-2 чайні ложки цієї страви перед другим чи третім годуванням (не пізніше) для того, щоб можна було спостерігати реакцію дитини на цей продукт упродовж цілої доби. При відсутності негативної реакції (висипи на шкірі, порушення носового дихання, кишкові розлади) з наступного дня поступово можна збільшувати дозу прикорму на 2-3 чайні ложки щоденно, доводячи його кількість до 100-150 мл упродовж 7-10 днів.

Суттєві труднощі щодо профілактики алергічної патології можуть бути у дітей грудного віку, які,

маючи алергічно обтяжену спадковість, перебувають на частково грудному (змішаному) або штучному вигодовуванні. Маніфестація алергічної патології у цих дітей відбувається частіше, ніж у тих, хто на грудному вигодовуванні, і проявляється вже на першому році (атопічний дерматит, обструктивний респіраторний синдром, прояви шлунково-кишкового алергозу). Для профілактики розвитку харчової алергії для цих категорій дітей необхідно використовувати адаптовані молочні суміші з частковим або повним гідролізом молочного білка з огляду на те, що у дітей раннього віку найчастіше виявляють гіперчутливість до білків коров'ячого молока. Окрім цього, для даних категорій дітей можна також використовувати суміші на основі білків сої та суміші, які готуються на основі козячого молока для дітей відповідного віку.

На сьогодні доведено, що харчова алергія є одним із суттєвих тригерних чинників розвитку алергічної патології, особливо у дітей молодших груп. З огляду на це серед основних напрямів медико-соціальної реабілітації хворих з алергічною нозологією є корекція режиму та якості харчування з включенням до раціону харчових сорбентів.

Дієтотерапія хворих із харчовою інтолерантністю є базовим, інколи найсуттєвішим ефективним засобом лікування. Окрім основного призначення – забезпечення нутрієнтами і енергією, лікувальне харчування має великі діагностичні можливості і профілактичну спрямованість. Це дозволяє виявляти, обмежувати або повністю виключати причинні чинники інтолерантності (непереносимості) харчування.

При наявності у дитини харчової алергії необхідно застосовувати елімінаційні дієти, ефективність яких треба контролювати веденням «харчового щоденника».

Гіпоалергенні дієти не повинні бути односторонніми тривалий час у зв'язку з можливим розвитком метаболічних розладів, гіповітамінозу, дистрофії. Окрім того, це може сприяти сенсibiliзації до тих харчових алергенів, результати алерготестування з якими при проведенні раніше дослідження були негативними. Отже, упродовж лікування дитини з алергічним захворюванням результати алерготестування можуть змінюватися, що вимагає динамічної корекції елімінаційних заходів.

Незважаючи на досить великі можливості лабораторних досліджень з визначення конкретних алергенів, у даний час клінічна практика показує, що лабораторні тести, такі як визначення гуморального і клітинного імунітету, рівня імуноглобуліну Е, RAST-тести (радіоалергосорбентні тести), внутрішньошкірні проби, не є достатньо чутливими або специфічними для остаточного підтвердження непереносимості того чи іншого продукту харчування. Тому діагноз інтолерантності до окремих компонентів їжі часто встановлюється лише на основі клінічної картини і результатів провокаційних тестів. З огляду на це не слід кожній дитині призначати вартісні лабораторні дослідження нерідко з вивченням чутливості до таких екзотичних речовин, які ніколи не входили і не будуть входити до меню дитини.

Таблиця. Продукти харчування з різним алергізуючим потенціалом

Продукти з високим алергізуючим потенціалом	Продукти з середнім алергізуючим потенціалом	Продукти з низьким алергізуючим потенціалом
Яйця, риба, морепродукти, ікра, пшениця, жито, морква, помідори, перець, полуниця, суниця, малина, цитрусові, ківі, ананас, гранати, манго, хурма, диня, кава, какао, шоколад, гриби, горіхи, мед	Молоко, вершкове масло, яловичина, куряче м'ясо, гречка, овес, рис, горох, боби, соя, картопля, буряк, персики, абрикоси, журавлина, брусниця, банани, вишня, чорниця, чорна смородина, шипшина	Кисломолочні продукти, конина, м'ясо кролика і індики, пісна свинина, пісна баранина, рафінована олія, пшоно, ячмінна крупа, кукурудза, цвітна і білокачанна капуста, кабачки, патисони, огірки, зелені сорти яблук і груш, біла і червона смородина, зелень кропу, петрушки, цибулі та ін.

При встановленні у дитини харчової алергії дієтотерапію коригують переважно в три етапи. На 1-му етапі проводиться неспецифічна гіпоалергенна дієта з виключенням облігатних алергенів (яйця, риба, ікра, горіхи, шоколад, цитрусові, мед та ін.), а також продуктів, що містять харчові добавки (сосиски, сардельки, ковбаси тощо), вилучаються з раціону страви з властивостями неспецифічних подразників шлунково-кишкового тракту (м'ясні і рибні бульйони, гострі, солоні і смажені страви). Тривалість цього періоду залежно від конкретної ситуації, віку дитини, особливостей перебігу алергічного захворювання продовжується від 10 днів до 3 міс, іноді і значно довше.

На 2-му етапі для кожної дитини створюється індивідуальний гіпоалергенний раціон, в якому повністю відсутній раніше виявлений той чи інший з причинних харчових алергенів (наприклад, при підвищенні чутливості до яєць у раціоні не має бути страв, до складу яких входить навіть невелика частинка яйця). Зазвичай тривалість цього етапу продовжується близько 3 міс. Дуже важливо на цьому, як і на попередньому етапі, не допустити зменшення ваги дитини або зупинки в її наборі. Для цього необхідний ретельний контроль за станом здоров'я дитини, її фізичним і психологічним розвитком для своєчасної корекції харчування зі збільшенням кількості продуктів, що добре переносяться дитиною. Окрім того, використовуються дигестивні ферменти для кращого засвоєння нутрієнтів, вітамінів для оптимального функціонування обміну речовин та пробіотиків (лакто- і біфідобактерій) з метою підтримання нормального біоценозу кишечника.

На 3-му етапі, як правило, на фоні клінічної ремісії, слід поступово вводити до раціону продукти та страви, що раніше вилучались.

Дані літератури і наш клінічний досвід свідчать про необхідність дотримання принципу початкової одноманітності з метою побудови ефективної індивідуальної елімінаційної дієти. Суть цього принципу полягає в тому, що впродовж перших 3 днів створення елімінаційної дієти дитина вживає лише 1-2 продукти харчування, що мають низький алергізуючий потенціал (страви з кабачків, капусти, гречаних круп, рису тощо), а розширення раціону відбувається поступово з введенням нових продуктів з інтервалом у 3 дні. Це дозволяє своєчасно діагностувати розвиток алергічних реакцій сповільненого та негайного типу, псевдоалергії, визначити клінічно причинні харчові алергени, адже нерідко навіть при наявності лабораторного алерготестування з певними харчовими алергенами результати виявляються псевдопозитивними або псевдонегативними. Зменшити алергізуючий потенціал овочів і круп можна шляхом вимочування їх впродовж 1-1,5 годин у злегка підсоленій воді з подальшим промиванням їх перед приготуванням страв.

Відомо, що важливе місце в патогенезі алергічних захворювань належить псевдоалергічним реакціям. На сьогодні визначена низка харчових продуктів, харчових домішок, медикаментів, фізичних та хімічних чинників, які спричиняють гістамінолібераторні ефекти і є тригерами алергічних захворювань. Такі продукти харчування, як копченості, консервації,

квашені та мариновані продукти, кава, какао, шоколад, цитрусові, риба, морепродукти, томати, горіхи, гриби, харчові добавки — барвники, ароматизатори, консерванти, емульгатори, стабілізатори — мають вилучатися з раціону харчування дитини впродовж проведення лікування, а в подальшому не мають включатися до щоденного вживання.

Отже, гіпоалергенне харчування, особливо у дітей раннього віку, починаючи від народження, є суттєвою складовою профілактики алергічних захворювань у дітей з атопічним генотипом, а також під час лікування вже наявних алергічних захворювань.

Нижче приводимо перелік продуктів харчування з різним алергізуючим потенціалом. Водночас зауважимо, що розподіл продуктів у цьому плані певною мірою є умовним, оскільки у дітей з полівалентною сенсibiliзацією можуть спостерігатися реакції на різноманітні продукти харчування, до числа яких належать і такі, які мають низький алергізуючий потенціал (табл.).

Суттєвим є те, що будучи ведучим видом сенсibiliзації у дітей раннього віку, харчова алергія з віком стає менш значимою, що пов'язано із морфо-функціональним дозріванням органів і систем і перш за все травної та імунної систем. Однак слід пам'ятати, що харчова сенсibiliзація в більшості випадків передують побутовій (домашній пил), пилковій, бактеріальній та грибковій сенсibiliзаціям. З віком у дітей з харчовою алергією є високий ризик розвитку алергічних захворювань — атопічного дерматиту, бронхіальної астми, алергічного риніту, хронічних уражень травної системи. Отже, харчова алергія може бути початком атопічного маршу, і тільки відповідальне ставлення до особливостей харчування, виявлення причинно-значущих алергенів з їх подальшою елімінацією дає змогу поліпшити прогноз та може запобігти розвитку важких алергічних захворювань.

3y

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
медичної газети
«Здоров'я України»:
загальноотерапевтичні
та всі тематичні
номери



Архів з 2003 року

Современные аспекты применения фитопрепаратов в педиатрической практике

В рамках XVI ежегодной Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (Сидельниковские чтения), проходившей 23-25 сентября 2014 г. в Запорожье, были рассмотрены проблемы диагностики, лечения и профилактики наиболее распространенных заболеваний детского возраста. Среди прочего много внимания уделялось вопросам терапии лекарственными препаратами на основе растительного сырья.



Заведующий кафедрой факультетской педиатрии и медицинской генетики, доктор медицинских наук, профессор Александр Евгеньевич Абагуров рассказал об особенностях лечения и профилактики острых инфекций у детей.

Разнообразие и многочисленность возбудителей инфекционных заболеваний, с которыми постоянно контактирует слизистая оболочка респираторного тракта (в среднем городской житель во время вдоха вдыхает не менее 104-105 различных микроорганизмов), предполагает наличие сложной организации локальной защиты респираторного тракта.

Ее основными структурно-функциональными компонентами, выполняющими определенные задачи, считают механический барьер, системы врожденной неспецифической защиты и специфического иммунитета, при этом основным механизмом инактивации внеклеточных патогенов является фагоцитоз, а внутриклеточных – аутофагия.

Аутофагия – это уникальная способность клеток удалять органеллы, собственные молекулы, в частности иммунные медиаторы, а также инфекционные агенты из цитоплазмы. Аутофагосомы захватывают разнообразные цитоплазматические продукты с целью переработки отработавших органелл, например необратимо деполаризованных митохондрий, удаления токсичных высокомолекулярных комплексов или одиночных молекул после протеасомной обработки, переваривания протеинов в цитоплазме во время голодания, контроля врожденного и адаптивного иммунитета и воспаления.

Одним из видов аутофагии является ксенофагия. Для запуска этого процесса требуется убиквитинзависимое признание внутриклеточно расположенных бактерий и вирусов. Активность аутофагии при физиологических условиях очень низкая, однако стресс, голод и возбуждение различных рецепторов (TLR, RLR, NLR) могут повышать ее активность. Различают четыре основных проявления иммунной аутофагии: прямая элиминация возбудителя при участии секвестосомы-1-подобных рецепторов (SLR); элиминация возбудителя при участии образ-распознающих рецепторов (PRR); активация инфламасомы и секреция аларминов (DAMP); цитоплазматический процессинг антигенов для презентации с продуктами МНС II класса. Следовательно аутофагия – это основной механизм врожденного иммунитета, который может выполнить элиминацию антимикробных агентов в полном объеме без развития воспалительного процесса. Однако при неэффективности элиминации, могут активироваться провоспалительные механизмы.

Следовательно, в зависимости от состояния здоровья организма человека необходимо проводить либо усиление аутофагии, либо ее ингибирование. В первом случае эффекты от процесса усиления проявляются элиминацией возбудителя, ингибированием процессов воспаления, усилением апоптоза клеток и презентацией антигена. Во втором – кроме элиминации возбудителя и презентации антигена, происходит усиление воспалительных процессов и ингибирование апоптоза клеток.

К мероприятиям, которые способствуют усилению аутофагии и должны выполняться у здоровых людей, относят исключение переедания, адекватные физические нагрузки, закалывающие процедуры, а также медикаментозную профилактику. При развитии заболевания необходимо применять меры по ингибированию аутофагии: употребление легкоусвояемой пищи, ограниченные физические нагрузки, обильное теплое питье, медикаментозное лечение.

Поэтому неспецифическая профилактика и лечение респираторных вирусных инфекций у ребенка – достаточно сложная и многокомпонентная проблема, которая может быть решена только с помощью комплексных мероприятий при высокоиндивидуализированном подходе в каждом конкретном случае. И естественно, что фитотерапия в этой системе мероприятий занимает достойное место.

Первичным препаратом выбора, который способствует повышению устойчивости детского организма к респираторно-тропным инфекционным агентам, является Имупрет. Фитоиммунomodулятор Имупрет («Бионорика СЕ», Германия) содержит фиксированную комбинацию активных компонентов семи лекарственных растений (стандартизированный экстракт), обладает мягким иммуномодулирующим эффектом и является единственным препаратом, который может усиливать или ингибировать аутофагию в зависимости от процессов, происходящих в организме.

В собственных исследованиях, проводимых на клинической базе кафедрой факультетской педиатрии и медицинской генетики, нами было продемонстрировано, что Имупрет, влияя на функционирование неспецифических паттернраспознающих рецепторов слизистой оболочки респираторного тракта, способствует предупреждению развития воспалительного процесса в программах сезонной профилактики гриппа и ОРВИ в детских коллективах.



Доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Сергей Петрович Кривоустов остановился на особенностях этиопатогенетически ориентированной фитотерапии острого риносинусита (РС) в детском возрасте с позиции доказательной медицины.

В 2014 г. на международном конгрессе детских пульмонологов в очередной раз было задекларировано, что респираторная патология является самой частой причиной заболеваемости и смертности у детей во всем мире.

Наиболее частым осложнением острых инфекций верхних дыхательных путей у детей является РС как вирусной (rhinovirus, coronavirus, RS-virus, metapneumovirus, influenza virus, parainfluenza virus, adenovirus, enterovirus, bocavirus и др.), так и бактериальной этиологии. Ведущими бактериальными патогенами, ответственными за возникновение РС, являются S. pneumoniae и H. influenzae, M. catarrhalis. В патогенезе острого РС ключевую роль играют нарушение проходимости естественных соустьев околоносовых пазух вследствие отека слизистой оболочки. Одним из условий развития РС является нарушение мукоцилиарного клиренса, который зависит от биологических качеств жидкости, покрывающей дыхательные пути, включая ее состав, регулирующий транспорт ионов, в частности ионами хлорида. Нарушение транспорта ионов хлорида приводит к дегидратации выделяемого секрета, повышению его вязкости и увеличению риска развития бактериальных инфекций.

Практическим следствием понимания данных механизмов стала разработка препаратов, увеличивающих транспорт ионов и, таким образом, улучшающих гидратацию слизи и мукоцилиарный транспорт.

Сегодня в арсенале врача имеется фитопрепарат Синупрет компании «Бионорика», представляющий собой многокомпонентную комбинированную смесь, производство которой

выполняется на основе фитониринговых технологий, что подразумевает высокие требования к выбору растений (стандартизация растительного материала), к аналитике (многообразие соединений), к фармакологии, в частности к фармакокинетическим и токсикокинетическим вопросам (многокомпонентная смесь). Эффективность препарата, созданного на основе первоцвета, горечавки желтой, вербены, шавели и бузины, определяется содержанием в нем биофлавоноидов. Для первоцвета – флавоноид, содержащегося, в частности, в цветках первоцвета, было доказано стимулирующее действие на CFTR-каналы, которые являются цАМФ-зависимым мембранным белком для активного транспорта ионов хлора. Кроме того в нескольких исследованиях были подтверждены антибактериальные эффекты Синупрета. Антибактериальные свойства Синупрета в отношении основных возбудителей острых РС были продемонстрированы in vitro (С. Маунэ, 2005). В плацебо-контролируемом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании (Н. Нойбауэр и соавт., 1994) с участием 160 пациентов на фоне комплексного лечения острого синусита антибиотиками и противоотечными каплями для носа с присоединением Синупрета (драже) отмечалось полное излечение у 60,3% пациентов в сравнении с группой плацебо (25%).

Dr. Harel Seidenberg (Германия) в 2013 г. на ежегодной конференции Европейской ассоциации педиатров в докладе «Принципы фитониринга в доказательной фитомедицине: думаем о будущем, продолжаем исследовать, устанавливаем критерии» представил промежуточные результаты клинического мультицентрового двойного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ARhiSi-2 по изучению эффективности и безопасности фитопрепаратов при остром РС, в котором у 300 пациентов применялось вещество BNO 1016 (основной действующий компонент препарата Синупрет). В исследовании была продемонстрирована положительная динамика по шкале больших симптомов (MSS) острого РС: сумма баллов 5 (от 0 до 15 баллов): насморк, симптом стекания по задней стенке глотки, заложенность носа, головная боль, лицевая боль/чувство распирания. Каждый симптом индивидуально оценивался по 4-балльной шкале: 0 – отсутствует, 1 – легкий, 2 – средней степени тяжести, 3 – тяжелый. У пациентов основной группы на фоне применения BNO 1016 отмечалось достоверное улучшение на 3,8 суток раньше в сравнении с контролем.

В отечественном экспериментальном исследовании на крысах (С.Э. Яремчук и соавт., 2011) в результате гистологического исследования слизистой оболочки носа животных было показано, что в условиях развития неаллергического ринита использование препарата Синупрет от начала заболевания препятствовало развитию деструкции реснитчатых клеток, почти не менялась степень гипертрофии бокаловидных клеток, которые вырабатывают слизь. Синупрет проявлял протекторный эффект на атрофию обонятельного эпителия. Использование препарата Синупрет при лечении экспериментального острого ринита было эффективным и безопасным для слизистой оболочки носа. Также Синупрет продемонстрировал противовирусное действие (Glatthaar-Saalmuller B. et al., 2011), угнетая репликацию вирусов тропных к респираторной системе, в том числе риновирусов HRV14 на 63%, и вриусов рино-синтициальной инфекции на 84,5%.

Эти данные подтверждаются целым рядом клинических исследований, проводившихся в различных странах и продемонстрировавших положительные результаты у различных когорт населения при острых РС на фоне применения препарата Синупрет.

Таким образом, опираясь на большое количество клинических исследований, а также учитывая многолетний успешный опыт применения Синупрета в Европейских странах, можно с уверенностью рекомендовать данный препарат для более эффективного лечения ринита. Синупрет необходимо начинать при первых клинических симптомах ОРВИ (с наличием ринита), так как благодаря противовирусному, иммуномодулирующему и противовоспалительному эффектам сроки заболевания значительно сократятся, а секреторитические и секретомоторные свойства Синупрета предупредят загустевание секрета, не допустят усугубления заболевания, и вероятность развития осложнений ОРВИ будет крайне низка (М.Н. Селюк, 2014).

В амбулаторной практике у детей, целесообразно использовать Синупрет при остром вирусном неосложненном рините сразу после появления первых симптомов заболевания. Данное фитониринговое лекарственное средство эффективно влияет на различные этиопатогенетические звенья острого ринита (риносинусита). Своевременно будет реализовано многоцелевое терапевтическое действие Синупрета, в том числе, что особенно актуально, противовирусное и противовоспалительное.



Заведующий кафедрой оториноларингологии, офтальмологии с курсом хирургии головы и шеи Ивано-Франковского государственного медицинского университета, главный специалист МЗ Украины по оториноларингологии, доктор медицинских наук, профессор Василий Иванович Попович в докладе «Дифференцированный подход к лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у пациентов детского возраста» рассказал о подходах к профилактике и лечению различных проявлений острых заболеваний верхних дыхательных путей.

Около 10-16 млн людей в Украине ежегодно болеют ОРВИ, что составляет 25-30% всей и около 75-90% инфекционной заболеваемости. Более 200 вирусов обуславливают поражения дыхательных путей, но у каждого из них есть определенный тропизм к различным их отделам. Клиническая картина ОРЗ может быть очень разнообразной, но наиболее частыми ее проявлениями являются острые РС (воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух) и острые назофарингиты (воспаление слизистой оболочки и лимфоидной ткани носоглотки). Каждый вид ОРВИ представляет поражение определенного отдела дыхательных путей с развитием характерной симптоматики. Основными этиологическими факторами РС являются: рино- и коронавирусы; назофарингита – рео-, герпес- и аденовирусы. В то же время вирусная инфекция как этиологический фактор актуальна только в первые часы, реже – дни заболевания, но чрезвычайно быстро запускает патогенетический каскад воспаления.

Таблица. Схема назначения Синупрета и Имупрета

Заболевание	Синупрет	Имупрет
Острые РС	с 1-го дня заболевания в возрастных дозах 3 р/день продолжительность – 7-14 дней	с 1-го дня заболевания в возрастных дозах 5-6 р/день, продолжительность – 2-3 дня
Острые РФ		с 3-4-го дня заболевания в возрастных дозах 3 р/день продолжительность – до выздоровления
Профилактика острых и хронических РС и РФ		в возрастных дозах 3 раз/день продолжительность – 1 месяц

Как РС, так и назофарингиты протекают с симптомами общей интоксикации и катаральными проявлениями. При осмотре определяются: гиперемия, отек слизистой оболочки носовых ходов, умеренная гиперемия глотки (в основном дужек, мягкого неба, задней стенки, при этом миндалины преимущественно интактные), определяются признаки поражения нескольких отделов верхних дыхательных путей. Для РС характерными проявлениями являются выраженная ринорея и заложенность носа, при назофарингите – увеличение лимфоидных гранул глотки и регионарных лимфоузлов, постоянный лимфоцитоз. При остром назофарингите, в отличие от острого РС, вместе с поражением слизистой оболочки развивается вирусное воспаление лимфоидной ткани глоточной миндалины, морфологическим субстратом которого является его ассоциация с респираторным эпителием.

В связи с многофакторностью патогенеза ОРЗ эффективных лекарственных средств для монотерапии как системной, так и местной не существует, поэтому залог успеха – комплексная терапия, нацеленная на основные звенья заболевания. С учетом этого лечение РС в первую очередь должно быть направлено на устранение вирусной инфекции, снижение реактивных воспалительных изменений верхних дыхательных путей и предупреждение развития бактериальных осложнений. Нормализация локальных и системных нарушений иммунитета и уменьшение пролиферации лимфоидной ткани являются ключевыми мерами в профилактике и лечении назофарингита.

В современных условиях для предотвращения полипрагмазии перспективным направлением является использование препаратов с комплексным механизмом действия. Согласно резолюции Всемирного фармакологического конгресса в Мюнхене (1995) 75% лекарств, используемых человечеством, должны быть природного происхождения и только 25% – синтетического. В арсенале средств для лечения больных с РС и назофарингитом используются фитопрепараты Синупрет и Имупрет.

Синупрет – растительный секретолитик с набором свойств, обеспечивающих его эффективность для комплексного этиопатогенетического лечения РС с первого дня.

Имупрет – растительный иммуномодулятор, эффективный с первого дня в этиопатогенетическом лечении острых назофарингитов, обладающий противовоспалительным, противовирусным и антибактериальным, местным ранозаживляющим, иммуномодулирующим, антилимфопролиферативным свойствами. При остром назофарингите, в отличие от острого РС, наряду с поражением слизистой оболочки развивается вирусное воспаление лимфоидной ткани глоточной миндалины, морфологическим субстратом которого является его ассоциация с респираторным эпителием. Лечение острого назофарингита без использования иммуномодуляторов носит симптоматический характер, поскольку не влияет на механизм вирусного воспаления лимфоидной ткани. Этиопатогенетическое лечение острых РС или назофарингитов следует проводить препаратом с комплексным противинфекционным, противовоспалительным, противоотечным действием и тропным к слизистой оболочке верхних дыхательных путей (Синупрет) или лимфоидной ткани (Имупрет). Наличие локального иммунодефицита обосновывает назначение Имупрета для профилактики как острых РС, так и назофарингита (табл.).



Заведующая кафедрой педиатрии № 2 Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), доктор медицинских наук, профессор Татьяна Александровна Крючко в своем докладе «Обоснование выбора муколитической терапии в педиатрической практике» отметила следующее.

– Кашель является одним из наиболее частых симптомов, с которыми приходится сталкиваться педиатру, семейному врачу. У 28% мальчиков и 30% девочек, переносящих инфекцию дыхательных путей, кашель может быть единственным симптомом. В то же время причины, приводящие к возникновению кашля, многообразны, поэтому поиск этиологически значимого фактора нередко занимает длительное время и сопряжен с определенными трудностями. В связи с этим при наличии кашля алгоритм диагностики и его патогенетическое лечение представляют собой актуальную проблему педиатрии.

При назначении препарата для лечения кашля задачей врача является выбор средства с высоким уровнем безопасности и эффективности. Состоянием на 2013 год на фармрынке Украины зарегистрировано 84 наименования отхаркивающих препаратов, из них 40% – растительные. Следует отдавать предпочтение препаратам, которые имеют положительные результаты метаанализа международных исследований. В педиатрии преимущество отдается растительным муколитикам, так как многие лекарственные формы на основе химически синтезированных соединений могут оказывать целый ряд негативных эффектов и часто противопоказаны у детей до 3 лет. Следует отметить, что успех фитотерапии зависит от качества сырья и технологии его переработки. Со-

гласно Закону о лекарственных средствах растительный экстракт является лекарственным веществом, которое должно быть строго стандартизировано, определяться точным описанием процесса производства и аналитическими данными. К таковым в частности на отечественном рынке относятся Бронхипрет («Бионорика СЕ», Германия), в состав которого входят экстракты листьев плюща, травы чабреца, корня первоцвета.

Сегодня накоплен значительный клинический опыт использования препарата Бронхипрет. Так, по эффективности при бронхите у взрослых и детей Бронхипрет не уступает синтетическим секретолитикам, превосходя их по безопасности (Х. Измаил, Г. Виллер, Х. Штайндль, 2004). В случае продуктивного кашля при остром бронхите монотерапия Бронхипретом продемонстрировала достоверное превосходство препарата перед плацебо по эффективности (В. Kemmerich, E. Eberhardt et al., 2006). В схожем по дизайну исследовании с участием детей и подростков с острым бронхитом и продуктивным кашлем 10-дневная терапия препаратом Бронхипрет приводила к излечению кашля или его значительному уменьшению на фоне хорошей переносимости. Уже через 4 дня лечения сиропом Бронхипрет 86% пациентов отмечали улучшение или выздоровление (O. Marzian, 2007). Е.С. Кешиян и Г.Ю. Семина (2006) сообщают о высокой эффективности и безопасности сиропа Бронхипрет при лечении вирусных и бактериальных заболеваний органов дыхания у детей раннего возраста.

Таким образом, докладчики в своих сообщениях на основании собственного опыта и результатов международных фармакологических, токсикологических и клинических исследований еще раз подтвердили, что лекарственные средства, созданные на основе фитониринга компании «Бионорика» обладают уникальными качествами и подтвержденной эффективностью в лечении и профилактике различных заболеваний.

Подготовил Владимир Савченко

3y



Bionorica®

Захворювання органів дихання?

Імупрет®

7 рослинних компонентів



Рослинний лікарський засіб
При захворюваннях дихальних шляхів
та зниженні захисних сил організму
50 таблеток, якрих оболонкою

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

Розкриваючи силу рослин

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

1. Стан імунітологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Е. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) лютий 2004.

2. Імуномодулюючі властивості препарату Тонзилгон Н (О. Мельников) «Здоров'я України» № 5 (136) Лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодулюючих властивостей Тонзилгону Н in vitro (О. Мельников, О.Рильська), ЖУНГБ № 3/2005, (стр 74-76).

3. Стан імунітологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Е. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) Лютий 2004; саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних рослинних імуномодуляторів (О. Цодківа, К. Гарбар) «Сучасна педіатрія» № 3 (43) / 2012; Здоров'я у сезон застуд завдяки комбінованому рослинному препарату (M. Rimmele) Naturamed 5/2010, Medical Nature № 5/2011.

Імупрет® краплі: Р.С. №UA/6909/01/01 від 26.07.12. **Імупрет® таблетки:** Р.П. №UA/6909/02/01 від 26.07.12.

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

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

Сублингвальная иммуноterapia: позиция Всемирной аллергологической организации

Аллергические заболевания (АЗ), принимая масштабы пандемии, являются в настоящее время серьезной проблемой для здравоохранения в мире. По данным эпидемиологических международных исследований, в западных регионах Европы 20-30% людей имеют как минимум одно аллергическое заболевание. При этом atopические (IgE-зависимые) заболевания (атопическая форма бронхиальной астмы, аллергический риноконъюнктивит, крапивница, поллиноз, инсектная аллергия) встречаются у 10-40% населения, и каждые 10 лет показатели заболеваемости удваиваются.

Единственным методом, способным модифицировать естественное течение АЗ, изменить патофизиологические механизмы atopических заболеваний, остановить формирование более тяжелых форм на фоне снижения потребности антиаллергических фармакологических препаратов, продлить стойкую ремиссию, а также предотвратить развитие полисенсibilизации, улучшить качество жизни пациентов, является метод аллергениммунотерапии (АИТ). В основе АИТ лежит введение в организм пациента возрастающих доз аллергенов или их компонентов (аллергенной вакцины, экстракта аллергенов), к которым установлена повышенная чувствительность, с целью формирования иммунологической толерантности, что приводит к уменьшению или полному исчезновению клинических симптомов заболевания.

Последние десятилетия ознаменовались не только существенными достижениями в понимании механизмов АИТ, разработкой новых аллергенных вакцин, а также накоплением доказательной базы по эффективности и безопасности этого метода. В 1998 г. на основании данных многочисленных клинических исследований Всемирная организация здравоохранения сделала выводы, что сублингвальная иммуноterapia (СЛИТ) – перспективный метод, который может стать альтернативой инъекционной иммунотерапии. Спустя 3 года в результате ряда клинических испытаний в руководстве ARIA (международная инициатива по внедрению современных эффективных методов лечения аллергического ринита и бронхиальной астмы) метод СЛИТ был рекомендован для лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита у взрослых и детей. В обновленном руководстве ARIA (2010) указывается на целесообразность применения метода АИТ в лечении некоторых форм бронхиальной астмы; при этом отмечается более высокая безопасность СЛИТ по сравнению с инъекционной.

В 2009 г. Всемирная аллергологическая организация (World Allergy Organization – WAO) публикует первый документ «Sub-Lingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper», в котором приведены данные об эффективности и более высокой безопасности СЛИТ как у взрослых, так и у детей. В 2013 г. эксперты WAO, обобщая новые данные о СЛИТ, опубликовали обновленный программный документ «Сублингвальная иммуноterapia: обновленный программный документ Всемирной организации по аллергии 2013». С позиций доказательной медицины в нем представлены современные данные, касающиеся механизмов подъязычной (сублингвальной) иммунотерапии, клинической эффективности и безопасности; классификации побочных реакций; подробный анализ проведенных исследований у детей; критерии отбора больных для СЛИТ; методология клинических испытаний в соответствии с научными стандартами; перспективы развития АИТ; стратегии повышения информированности среди пациентов и медицинского персонала.

В соответствии с данным документом основные положения о механизмах СЛИТ следующие.

- АИТ предоставляет возможность изучить антигенспецифическую толерантность у человека.
- Подкожная АИТ подавляет аллергическое Th2-опосредованное воспаление и увеличивает уровень антигенспецифических IgG, вероятно, с помощью индукции регуляторных Т-клеток (Tregs), иммунного сдвига (Th2 к Th1) и/или апоптоза эффекторных клеток памяти Th2.

- Слизистая оболочка полости рта является естественным местом иммунной толерантности (клетки Лангерганса, FcR1, IL-10, IDO – индоламино-2,3-диоксигеназа). Наличие клеток Лангерганса и моноцитов, способных продуцировать IL-10 и TGF-β, является основной причиной поддержания толерантности. В исследовании J.P. Allam и соавт. (2010) было показано, что Т-клетки, выделенные из слизистой оболочки полости рта человека, в отличие от клеток кожи выделяют

TGF-β1, IL-10, интерферон-γ и IL-17 (особенно в вестибулярной области) и экспрессируют толл-подобный рецептор (TLR) 2,4.

Миндалины и окружающие лимфоидные ткани могут быть также важным местом для местной индукции толерантности к пищевым и ингаляционным аллергенам. Многочисленные FOXP3⁺ Treg-клетки были обнаружены в язычных и небных миндалинах. Продуцированные миндалинами плазматоцитодендритные клетки способны генерировать функциональные CD4⁺ CD25⁺ CD127⁺ FOXP3⁺ Treg-клетки. Эти данные прижизненно-го исследования человека увеличивают возможность того, что иммуноterapia в отношении ткани миндалин может повысить индукцию толерантности, но это еще предстоит проверить в контексте различных стратегий оральной иммунотерапии.

- СЛИТ в оптимальных дозах является эффективной и может вызывать ремиссию после прекращения лечения и предотвращать новую сенсibilизацию – результаты, сходные с индукцией толерантности.

- СЛИТ вызывает умеренные системные иммунологические реакции, аналогичные подкожному методу, однако дополнительные местные механизмы в слизистой полости рта и регионарных лимфоузлах, вероятно, имеют значение. Исследования СЛИТ с помощью пыльца травы показывают увеличение в сыворотке крови аллергенспецифического IgG4 и IgG, хотя прирост не так велик, как мы наблюдаем при использовании подкожной АИТ.

- СЛИТ ассоциирована с задержкой аллергена в подъязычной слизистой оболочке в течение нескольких часов; значительным ранним повышением уровня аллергенспецифического IgE; торможением сезонного уровня IgE; постоянным повышением аллергенспецифического IgG4 и IgE-блокирующей активности; ингибированием эозинофилов и снижением молекул адгезии в органах-мишенях; ранним (на 4-12-ю неделю) увеличением периферических фенотипических Tregs и поздним (через 12 мес) сдвигом иммунного ответа в сторону Th1; обнаружением CD25⁺ FOXP3⁺ фенотипических Treg-клеток в подъязычной слизистой оболочке; изменением в маркерах дендритных клеток (например, увеличение экспрессии компонента комплемента C1q), которые коррелируют с клинической реакцией на лечение и требуют дальнейшего изучения.

- В настоящее время биомаркеры, которые являются надежными предикторами клинической реакции на иммуноterapia, не доступны для рутинного использования. Молекулярная диагностика IgE чувствительности помогает корректно отобрать пациентов для иммунотерапии. Быстрый прогресс в молекулярной алергодиагностике в сочетании с более полной информацией о составляющих экстрактов аллергенов, доступных для терапии, обеспечивает возможность использовать эти новые знания для прогнозирования реакции на АИТ. Заслуживают дальнейшего изучения тесты активации базофилов и ассоциированные с блокирующей активностью IgG сыворотки крови. Исследования периферических Т- и дендритных клеток имеют важное значение, но эти тесты в настоящее время нецелесообразно использовать в рутинной практике.

Клиническая эффективность сублингвальной иммунотерапии

По состоянию на июнь 2013 г. было проведено 77 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых (RDBPC) клинических исследований СЛИТ (17 после публикации предыдущего программного документа), из которых 39 с использованием трав, 23 – клеца домашней пыли, 5 – Parietaria и 10 – других аллергенов (амброзия, кипарис, оливка, береза, кедр; шерсть кошки). Большинство из этих исследований были неоднородными по дозе аллергена, продолжительности и отбору пациентов. Тем не менее только в 5 сообщалось

о неэффективности лечения, а в остальных отмечен позитивный результат.

Кокрановские метаанализы RDBPC клинических исследований, проведенных с 2009 по 2013 год, подтвердили эффективность и безопасность СЛИТ для лечения сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита у взрослых, аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей. Дозозависимый эффект продемонстрирован у пациентов с сезонным аллергическим риноконъюнктивитом. В некоторых из проведенных исследований отмечено, что клиническая эффективность СЛИТ аналогична инъекционной АИТ и может быть эффективна не только у моно-, но и у полисенсibilизированных больных при условии, что клинически значимые аллергены правильно определены.

Основные положения безопасности применения СЛИТ

- СЛИТ лучше переносится, чем подкожная иммуноterapia. Одно из предполагаемых преимуществ СЛИТ над подкожной АИТ – высокий уровень безопасности, что позволяет использование этой терапии вне медицинских учреждений.

- СЛИТ должна быть назначена только врачом-аллергологом, имеющим соответствующую подготовку и опыт работы.

- Пациентам должны предоставляться специальные инструкции в отношении рационального управления побочными реакциями, незапланированными перерывами в лечении и ситуациями, когда СЛИТ должна быть отменена.

- Большинство побочных эффектов СЛИТ – местные реакции (табл. 1), которые появляются во время начала лечения и исчезают в течение нескольких дней или недель без какого-либо медицинского вмешательства (например, коррекции дозы). При комплексном анализе 104 статей по СЛИТ (66 исследований), в которых предоставлена информация о безопасности и толерантности у 4378 пациентов, получивших около 1 181 000 доз СЛИТ, реакции слизистой оболочки полости рта наблюдались у 75% пациентов. В исследованиях, в которых регистрировали тип реакции, 169 (0,056%) из 314 959 доз были классифицированы как системные. Было зарегистрировано несколько случаев анафилаксии (ни одного случая с гипотонией), связанных с СЛИТ, но вместе с тем не было ни одного летального исхода. Для сравнения в документе приводятся данные трехлетнего исследования по безопасности подкожной АИТ, проведенные Американской академией алергии, астмы и иммунологии / Американской коллегией алергии астмы и иммунологии (AAAAI/ACAAI), в котором показано, что системные реакции на подкожную АИТ регистрируются в 0,1% случаев.

Орган-мишень	Симптомы
Слизистая полости рта/ухо	Изменение вкусового восприятия Зуд губ Отек губ Зуд слизистой оболочки полости рта Отек слизистой оболочки полости рта Зуд в ушах Отек языка Ожог языка Язвы в ротовой полости Язвы на языке Раздражение горла Отек языка
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота Болезненные ощущения в животе Рвота Боль в животе Диарея

- Факторы риска для возникновения тяжелых побочных эффектов СЛИТ до сих пор не установлены, хотя есть предположение, что пациенты, которые ранее имели системные реакции на подкожную АИТ, могут иметь повышенный риск. Указываются еще определенные факторы риска для СЛИТ, которые ассоциируются с подкожной АИТ: разгар сезона поллиноза, доза и ускоренные графики, наличие бронхиальной астмы. В отличие от подкожной АИТ, ускоренные индукционные режимы

Таблица 2. Классификация системных реакций при проведении подкожной АИТ				
Степень тяжести				
1	2	3	4	5
Наличие одного из симптомов поражения: кожа генерализованный зуд, крапивница, покраснение или ощущение жара; или отек (но не гортани, языка или язычка мягкого неба); или верхние дыхательные пути ринит или зуд задней стенки глотки; или кашель (фарингеальный); или конъюнктивит, гиперемия, зуд или слезотечение; другие симптомы: тошнота, металлический привкус во рту или головная боль	Наличие более чем одного симптомов поражения: нижние дыхательные пути: симптомы астмы: кашель, визинг, затрудненное дыхание (падение показателей PEF или FEV1 <40%, с положительным ответом на ингаляционные бронхолитики); или ЖКТ спастическая абдоминальная боль, рвота или диарея; или другие симптомы: спастическая боль внизу живота (органов малого таза)	Нижние дыхательные пути: симптомы астмы: (падение показателей PEF или FEV1 <40%, резистентные к ингаляционным бронхолитикам) или верхние дыхательные пути отек гортани, языка, мягкого неба со стридором или без него	Нижние дыхательные пути: резкое затруднение дыхания с потерей сознания или без нее или кардиоваскулярные нарушения или гипотензия с потерей сознания или без нее	Смерть
Примечание. Учитывая, что дети раннего возраста с анафилаксией неадекватно тяжести заболевания предъявляют жалобы, необходимо наблюдать за их поведением. Как правило, дети становятся вялыми или раздражительными.				

СЛИТ не связаны с большим риском системной реакции. Пиковые, ультрапиковые и безиндукционные программы СЛИТ являются толерантными, также как мультидозовые, мультинедельные программы индукции.

• Существует необходимость общепринятой системы отчетности побочных реакций АИТ, что касается как клинической практики, так и научных исследований.

WAO разработана 5-ступенчатая классификация системных реакций при проведении подкожной АИТ (табл. 2), которая рекомендована и для СЛИТ, а также 3-ступенчатая – для регистрации местных реакций (табл. 3). В основе определения степени тяжести лежит наличие симптомов поражения одного и более систем организма и их тяжесть.

При отчете системных реакций на АИТ/СЛИТ рекомендовано указывать, кроме степени тяжести, время введения адреналина (эпинефрина): «а» ≥5 мин, «б» >5-10 мин, «с» >10 мин, но ≤20 мин, «д» >20 мин, «з» – адреналин не вводился. Кроме того, необходимо указывать первый симптом и время первого симптома. Например: степень тяжести 2а, ринит, 10 мин.

На основании анализа клинических испытаний и данных постмаркетинговых наблюдений экспертами WAO была утверждена номенклатура MedDRA для разработки клинически обоснованной классификации местных реакций СЛИТ (табл. 3). Следует отметить, что желудочно-кишечные явления, связанные со СЛИТ, могут быть классифицированы как местные реакции, если присутствуют только симптомы в ротовой полости, или как системные в случае наличия симптомов других систем.

Эффективность применения СЛИТ у детей

- В лечении сезонного аллергического ринита у детей в возрасте ≥5 лет.
- В терапии сезонного аллергического ринита у детей в возрасте ≥4, но <5 лет.

Таблица 3. Классификация местных реакций при проведении СЛИТ				
Степень тяжести				
	1	2	3	Неизвестно
	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Отек слизистой полости рта, языка или губ Раздражение горла Тошнота Боль в животе Рвота Диарея Изжога Отек языка	Незначительные и не требует назначения симптоматического лечения или прерывания СЛИТ	Умеренно выраженные или требует назначения симптоматического лечения и прерывания СЛИТ	Симптомы, соответствующие 2-й степени и Прерывание СЛИТ из-за местной реакции	Лечение прервано, но нет объективных и/или субъективных данных о тяжести симптомов от пациента или врача
Примечание: любая местная реакция может быть немедленной (<30 мин или отсроченной)				

• С использованием аллергенов трав или клещей домашней пыли может быть рекомендована для лечения аллергического ринита у детей с бронхиальной астмой.

• Прекосезонная СЛИТ пыльцевыми экстрактами у детей может быть столь же эффективна, как и продолжительное лечение.

• СЛИТ клещом домашней пыли эффективна у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

• Данный метод не должен быть рекомендован в качестве монотерапии для лечения бронхиальной астмы.

В общей сложности 51 оригинальных исследований были опубликованы после первого программного документа 2009 г., из которых 25 статей формируют основу для данного обновления.

СЛИТ у детей в возрасте до 5 лет

Чаще всего у маленьких детей подкожная АИТ не применяется, в первую очередь из-за опасений, что могут возникнуть трудности по соблюдению схем терапии, в частности в связи симптомами системных реакций. Однако в исследованиях, в которых оценивалась безопасность АИТ у детей в возрасте до 5 лет, сообщалось о таких же частоте и тяжести нежелательных явлений, как и в других возрастных группах. С учетом этих данных в третьем обновлении международного документа «Аллерген-иммунотерапия: Практические параметры» (L. Cox et al., 2011) утверждается:

• АИТ может быть начата у детей в возрасте до 5 лет, если есть показания, которые должны быть основаны на тяжести заболевания, соотношении риск/польза и опыте аллерголога, чтобы сопоставить клиническую картину с данными аллергологического тестирования;

• профилактические преимущества АИТ могут быть более высокими, если лечение рано инициируется; благоприятный профиль безопасности СЛИТ и режим, который не требует инъекций или частых посещений медицинских клиник, может сделать терапию более доступной и приемлемой для маленьких детей и их родителей/опекунов, позволяя начать лечение в возрасте, когда на прогрессирование заболевания можно эффективнее влиять;

• катанестические и пострегистрационные исследования по оценке безопасности СЛИТ у детей в возрасте до 5 лет показали, что большинство побочных реакций были легкими или умеренными и исчезли без лечения; однако появление местных побочных эффектов СЛИТ у маленьких детей оказалось довольно проблематичным, что часто приводило к отказу от приема капель/таблеток (данный факт меньше регистрировался у детей в возрасте старше 4 лет).

Несмотря на значительный опыт применения и эффективность СЛИТ у детей, остается ряд нерешенных вопросов. Например, какой должна быть оптимальная доза и продолжительность лечения; определение биодоступности капель и таблеток; эффективность СЛИТ у детей, которые не отвечают на фармакотерапию; возможности первичной профилактики респираторной аллергии у детей с атопическим дерматитом или бронхиальной астмы у детей с аллергическим ринитом; возможности использования СЛИТ у детей в возрасте до 4 лет; эффективность СЛИТ у детей с аллергией на латекс, пищевой аллергией.

Необходимыми условиями высокого уровня терапевтической эффективности СЛИТ является правильный подбор пациентов. В программном документе WAO утверждается следующее.

• СЛИТ показана пациентам, имеющим симптомы, связанные с экспозицией аллергена и документально установленной IgE-зависимой природой заболевания (кожный прик-тест, аллергенспецифические IgE).

• Аллерген, используемый для иммунотерапии, должен быть клинически значимым в истории болезни.

• Молекулярная диагностика аллергии дает дополнительные данные для соответствующего применения СЛИТ. Идентификация причинных аллергенов является предпосылкой для точного назначения АИТ. Например, растительная пыльца является главной причиной респираторной аллергии во всем мире и содержит ряд аллергенных молекул, некоторые из которых (PhL p1, PhL p2, PhL p5 и PhL p6) из тимотефы луговой (Phleum pratense) и их гомологи среди других трав являются главными аллергенами. У детей, получавших СЛИТ с использованием экстракта пыльцы 5 трав, показатели sIgE и sIgG4 значительно увеличивались по отношению к PhL p1, PhL p2, PhL p5 и PhL p6, но не PhL p7 или PhL p12 (перекрестно-реагирующие компоненты). Это исследование подтверждает, что начальная фаза СЛИТ с экстрактом пыльцы трав усиливает синтез sIgE и реагирование на одни и те же компоненты аллергенов.

• Возраст не является ограничением.

• Эффект моноаллергенной СЛИТ был продемонстрирован как у моно-, так и у полисенситивизированных пациентов.

• Использование СЛИТ для лечения аллергии на латекс, атопического дерматита, пищевой аллергии и яда перепончатокрылых исследуется; нужно больше доказательств, чтобы поддержать ее клиническое применение для лечения этих заболеваний.

• СЛИТ может рассматриваться в качестве начальной терапии. Отказ от фармакологического лечения не является существенным условием для использования данного метода.

• СЛИТ может быть рекомендована в качестве ранней терапевтической стратегии для лечения респираторной аллергии.

• СЛИТ может быть назначена для следующих пациентов:

- у которых аллергия является неконтролируемой оптимальной фармакотерапией (т. е. пациенты с тяжелыми хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей);
- у которых фармакотерапия вызывает нежелательные побочные эффекты;
- которые отказываются от инъекций;
- которые не хотят находиться на постоянной или длительной фармакотерапии.

СЛИТ у полисенситивизированных пациентов

Необходимы дополнительные исследования для оценки эффективности СЛИТ и подкожной мультиаллергенной иммунотерапии в клинической практике у полисенситивизированных больных.

Компонентобусловленный диагноз аллергии может повысить надежность выбора конкретных молекулярных компонентов аллергенов для иммунотерапии. Молекулярная диагностика аллергии предоставляет конкретную информацию о молекулярном компоненте аллергенов, подтверждая или исключая истинные сенситизации.

IgE-ответ к антигенному комплексу всего экстракта аллергена включает антитела к истинно аллергенным молекулам и высоко перекрестно-реактивным. Расхождение между информацией, полученной с использованием традиционных диагностических процедур, и молекулярной диагностикой подчеркивает полезность компонентной диагностики, по крайней мере, при полисенситизации к пыльце, для лучшего определения правильного назначения АИТ.

Доказательная медицина стала неотъемлемой составляющей в подготовке и адаптации национальных клинических рекомендаций по ведению больных с аллергическими заболеваниями. Обновленный документ WAO предоставляет практическим аллергологам современные знания о СЛИТ, дает возможность более широко использовать данный метод АИТ, особенно в детской практике, благодаря более высокому профилю безопасности и неинвазивности метода. С появлением новых данных в Украине назрела необходимость создания новых клинических рекомендаций по АИТ с учетом вышеизложенных принципов. Повышение информированности и получение соответствующих знаний о возможностях АИТ для лечения аллергических заболеваний среди педиатров, врачей общей практики будет способствовать сотрудничеству с аллергологами и более широкому внедрению АИТ в практику.

Cefpodoxime Proxetil

Цефодокс

Дружній,
завдяки технології Prodrug*



* / Проліки

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

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

Р. н.: №UA/4152/01/01, №UA/4152/02/01, №UA/4152/01/02, №UA/4152/02/02

**МЕГАКОМ**
Створюємо здоров'я

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

Цефподоксим проксетил в лечении заболеваний дыхательной системы у детей

С 10 апреля в г. Одессе на VI ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Новые медицинские технологии в педиатрии и семейной медицине», посвященной памяти академика Б.Я. Резника, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней Запорожского государственного медицинского университета Геннадий Александрович Леженко в своем докладе остановился на проблемах применения антибиотиков в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы у детей.

В структуре заболеваний у детей патология органов дыхания занимает ведущее место. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются основной причиной заболеваний дыхательных путей у детей. Ежегодно в мире регистрируется более 1 млрд больных, из них 70% – дети, при этом 60% всех обращений к педиатрам связано с ОРВИ. Наибольшая заболеваемость регистрируется у детей в возрасте от 6 мес до 3 лет. Тяжесть и продолжительность ОРВИ во многом обусловлена наличием осложнений. К наиболее частым относятся бактериальная суперинфекция, которая может иметь экзогенное и эндогенное происхождение и при поражении респираторной системы проявляется острым бронхитом, пневмонией, тонзиллофарингитом, острыми бактериальными синуситами и отитом. Кроме того, неэффективная терапия становится причиной ослабления защитных сил организма и развития затяжных воспалительных процессов и его рецидивов.

Бронхиты по распространенности занимают первое место среди бронхолегочной патологии. В 10-20% случаев они обусловлены бактериальной инфекцией *Haemophilus influenzae* (33,8%), *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*. Заболеваемость пневмонией находится в пределах 4-17 случаев на 1000 детей в возрасте от 1 мес до 15 лет. Пневмония выявляется с частотой до 10% от всех заболевших ОРВИ и примерно у половины госпитализированных больных с ОРВИ и гриппом, преимущественно тяжелой и среднетяжелой формами. Ведущую роль в этиологии внебольничной пневмонии играет *Streptococcus pneumoniae* (49-70%), меньшую значимость имеют *Chlamydia pneumoniae* (7-8%), *Mycoplasma pneumoniae* (8-9%), *Legionella* spp. (2-8%), *Haemophilus influenzae* (17-20%), вирус гриппа (2-15%), *Staphylococcus aureus* (3-10%); удельный вес грамотрицательной микрофлоры составляет 3-10% (Е.Д. Дука и соавт., 2007). Не менее значимы также в педиатрической практике являются осложнения со стороны ЛОР-органов (синуситы, тонзиллофарингиты и отиты).

Высокая частота распространения обуславливает не только медицинскую, но и экономическую значимость данной проблемы. Наиболее сложным в тактике лечения воспалительных процессов дыхательных путей следует признать вопрос о назначении и выборе антибактериальной терапии.

Большую обеспокоенность медицинского сообщества вызывает нерациональное использование антибиотиков при респираторных заболеваниях, что в настоящее время признано глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. Врач при первом контакте с ребенком, имеющим симптомы острого респираторного заболевания, склонен переоценить возможную роль бактериальной микрофлоры и назначать антибиотики чаще, чем это необходимо. Следует помнить, что при респираторном заболевании вирусной этиологии антибиотики не только неэффективны, но и вредны (профессор В.К. Таточенко).

Среди множества параметров, по которым можно оценивать антибиотик, на первом месте стоит терапевтическая эффективность лекарственного средства, на втором – его безопасность.

Кроме того, должны приниматься во внимание системность действия (поскольку нередко тяжелая инфекция у ребенка приводит к генерализации процесса) и максимально шадящее воздействие на нормальный биоценоз слизистых оболочек, прежде всего желудочно-кишечного тракта. Также имеет значение антимикробный спектр и фармакодинамика препарата. В последние годы отмечается неуклонная тенденция к распространению пенициллинрезистентных штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к аминопеницилинам, цефалоспорином I-II поколений и макролидам (основные положения пересмотра 2005 г. Рекомендаций по выбору антибиотикотерапии у больных внебольничной пневмонией, 2013).

Благодаря наличию современных антибиотиков, характеризующихся оптимальной фармакокинетикой и повышенной безопасностью, в детской практике сегодня можно вводить не только высокоэффективные, но и шадящие режимы антибиотикотерапии, которые позволяют минимизировать количество внутривенных и внутримышечных инъекций.

В настоящее время определены следующие показания к назначению антибиотиков при ОРВИ у детей:

- возраст (первые 6 мес жизни);
- тяжелое течение ОРВИ (нейротоксикоз и др.);
- наличие отягощенного преморбидного фона (родовая травма, недоношенность, гипотрофия и пр.);
- активные очаги хронической инфекции (тонзиллит, отит и др.);
- подозрение на присоединение бактериальной инфекции (лихорадка с повышением температуры тела выше 39°C, вялость, отказ от еды и питья, выраженные признаки интоксикации, одышка, асимметричные хрипы при аускультации, лейкоцитоз, повышенная скорость оседания эритроцитов).

При тяжелом течении заболевания терапия должна начинаться с парентерального введения эффективного антибиотика, а при улучшении клинического состояния пациента следует как можно быстрее перейти на пероральный путь. При нетяжелом течении заболевания предпочтительнее пероральный путь введения антибиотика.

На современном этапе перспективным направлением антибиотикотерапии является применение пероральных антибиотиков для лечения воспалительных заболеваний респираторного тракта, в том числе пневмоний, у детей. Оптимальным препаратом для терапии респираторной патологии за счет выгодного сочетания грамположительной и грамотрицательной активности может быть антибиотик цефподоксима проксетил (Цефодокс).

Цефподоксима проксетил – пролекарство, которое становится активным только в стенке тонкого кишечника, превращаясь в цефподоксим. За счет этого Цефодокс меньше влияет на флору желудочно-кишечного тракта, что крайне важно в лечении детей, склонных к развитию дисбиоза кишечника. Пероральные цефалоспорины III поколения применяют при среднетяжелых внебольничных инфекциях, а также в схеме ступенчатой терапии. На современном этапе накоплена достаточная доказательная база

по эффективности лечения инфекций бронхолегочной системы с использованием препарата Цефодокс. При сравнительном анализе антибактериальной активности наиболее часто назначаемых цефалоспоринов (цефаклор, цефдинир, цефуроксима аксетил, цефалексин) и амоксициллина было показано, что цефподоксим по активности в отношении *Haemophilus influenzae* превосходит указанные лекарственные средства (H.S. Sader, M.R. Jacobs, T.R. Fritsche, 2007). Данные сравнительного анализа эффективности применения пероральных цефалоспоринов (цефалексин, цефадроксил, цефаклор, цефуроксима аксетил и цефподоксима проксетил) показали наиболее высокую антибактериальную активность цефподоксима проксетила в отношении грамположительных (стрептококки, пневмококки, стафилококки) и грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella*) патогенов. В стандартном режиме цефподоксим не уступает амоксицилину с клавулановой кислотой, цефиксиму, цефуроксима аксетилу, цефаклору или даже превосходит их при лечении детей с бактериальными инфекциями респираторного тракта (Fuiton V., Perry C.M., 2007). Считают, что в регионах, где наблюдается снижение чувствительности респираторнотропных инфекционных агентов к действию пенициллинов и макролидов, цефподоксима проксетил может использоваться в качестве препарата выбора (Aggarwal A., Rath S., 2004).

Учитывая широкий спектр действия цефподоксима, его высокую активность в отношении грамположительной флоры, бактерицидное действие и высокую степень безопасности, Цефодокс целесообразно применять в лечении инфекций ЛОР-органов и дыхательной системы (в частности, пневмоний). Особенности фармакодинамики и фармакокинетики определяют возможность использования препарата Цефодокс и в схемах ступенчатой терапии различных инфекций. В этих случаях его назначают после стартового внутривенного лечения (в течение 2-3 дней) инъекционными цефалоспорином II поколения.

В собственном исследовании, проведенном на клинической базе кафедры госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней Запорожского государственного медицинского университета, была оценена клиническая и лабораторная эффективность препарата Цефодокс в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей.

Под нашим наблюдением находились 63 ребенка в возрасте от 3 до 15 лет. У 42 больных был диагностирован рецидивирующий бронхит (1-я группа), у 21 пациента – внебольничная пневмония средней тяжести (2-я группа). Большинство больных было госпитализировано на 4-5-й день болезни. До госпитализации у 28 пациентов антибиотикотерапия не применялась, остальные (35 детей) получали препараты пенициллинового ряда.

Показанием к назначению препарата Цефодокс у больных рецидивирующим бронхитом считали клинические признаки, указывающие на реактивацию и бактериальную природу воспалительного процесса (слизисто-гнойный и гнойный характер мокроты) в совокупности с проявлениями интоксикации. Больные 2-й группы получали ступенчатую терапию:

с 1-го дня госпитализации внутривенно цефалоспорины III поколения, с 4-го дня при наличии положительной клинической динамики назначался Цефодокс перорально. Суточная доза препарата Цефодокс составляла 10 мг/кг, разделенная на 2 приема (каждые 12 ч). Длительность антибактериального лечения в 1-й группе составила 5-7 дней, во 2-й группе – 10-14 дней. Эффективность антибиотикотерапии оценивалась по динамике жалоб, клинико-лабораторных показателей и данных рентгенологического исследования.

Положительная динамика клинической картины на фоне лечения препаратом Цефодокс наблюдалась в обеих группах пациентов. У детей, больных рецидивирующим бронхитом, с первых дней приема препарата происходило улучшение общего состояния: уменьшались симптомы интоксикации, нормализовался сон, улучшались настроение и аппетит. Нормализация температуры тела отмечалась на 2-3-й день приема препарата; с 3-4-го дня улучшалось носовое дыхание; кашель и хрипы в легких исчезали на 5-7-й день терапии. В группе пациентов с пневмонией нормализация клинического состояния к концу курса терапии наблюдалась у всех детей. Температура тела снижалась в конце 2-3-го дня приема препарата, а к 7-му дню лечения она была в пределах нормы у всех детей. Одновременно исчезали проявления астенического синдрома: дети были более активными, у них повышался аппетит, уменьшались слабость, общее недомогание. Нормализация физических изменений в легких отмечалась в среднем на 8-12-й день лечения. По окончании терапии не наблюдалось ни одного случая одышки. Почти у всех детей (92%) на 10-14-й день лечения исчезал кашель, у 8% пациентов кашель хотя и оставался, но был незначительным и не сопровождался ухудшением его состояния и самочувствия ребенка. Контрольная рентгенограмма органов грудной клетки в группе больных пневмонией показала значительное уменьшение инфильтративной тени на 5-6-й день терапии и полное исчезновение очага пневмонической инфильтрации легких на 10-12-й день лечения. На 5-7-й день терапии препаратом Цефодокс в обеих группах наблюдалась положительная динамика гематологических показателей.

Эти результаты были подтверждены в многоцентровом исследовании Цеф-Просто, в котором кроме всего прочего был показан высокий профиль безопасности цефподоксима проксетила (Цефодокс). Гастроинтестинальные проявления, не требующие отмены препарата, зарегистрированы всего у 4,5% детей. Даже если при применении препарата Цефодокс развиваются какие-либо гастроинтестинальные расстройства, они, как правило, незначительны и не требуют смены антибиотика. Более того, учитывая тот факт, что Цефодокс является пролекарством, развитие указанных осложнений, вероятнее всего, не связано с изменениями кишечного биоценоза.

Таким образом, пероральный антибиотик Цефодокс обладает высокой клинико-лабораторной эффективностью и безопасностью в терапии бронхолегочных заболеваний у детей. Препарат не вызывает побочных эффектов, кроме всего прочего обладает органолептическими свойствами и удобен в применении. Это позволяет рекомендовать Цефодокс как стартовую антибиотикотерапию в случае рецидивирующего бронхита стационарном и амбулаторном этапах. Также Цефодокс можно применять в монотерапии или как второй этап ступенчатой терапии внебольничной пневмонии в условиях стационара после парентерального стартового применения цефалоспоринов, что делает лечение более комфортным за счет уменьшения количества инъекций, устраняет психологический дискомфорт и уменьшает риск возникновения постинъекционных осложнений.

Подготовил Владимир Савченко



В.Н. Буряк, д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії Донецького національного медичного університету ім. М. Горького

Особенности терапевтической тактики при остром бронхите у детей

На сегодняшний день острый бронхит является одним из наиболее распространенных процессов со стороны верхних дыхательных путей в детском возрасте. Это обусловлено открытостью дыхательной системы и относительной легкостью попадания в нее различных болезнетворных агентов, с одной стороны, и анатомо-физиологическими особенностями данной системы у детей, связанными прежде всего с повышенным по сравнению со взрослыми лицами кровоснабжением слизистой оболочки бронхов, относительной узостью просвета, склонностью к гиперсекреции слизистыми железами – с другой.

Лечение острого бронхита, помимо охранительного режима, включает этиотропную и симптоматическую терапию. Первая назначается редко, поскольку в подавляющем большинстве случаев рассматриваемый патологический процесс имеет вирусную этиологию и естественным путем подвергается обратному развитию в течение в среднем семи суток и только ограниченному контингенту больных детей при наложении бактериальной флоры показаны антибактериальные препараты. Основу медикаментозного лечения острого бронхита составляют симптоматические средства, к которым в редких случаях повышения температуры тела до высоких фебрильных цифр относятся жаропонижающие препараты и в обязательном порядке – отхаркивающие. Последние подразделяются на секреторные (стимулирующие отхаркивающий эффект) и секретолитические свойства (улучшающие реологические свойства мокроты). На сегодняшний день известно большое количество лекарственных средств с указанными терапевтическими эффектами. При этом наибольший интерес среди них представляют препараты, обладающие одновременно и секреторным, и муколитическим действием. Кроме того, немаловажное значение имеет способность данной группы фармакологических средств влиять и при патологических отклонениях восстанавливать свойства местных иммунологических барьеров слизистой оболочки верхних дыхательных путей, что не только способствует ускорению процессов саногенеза, но и предотвращает развитие острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и, в частности, острого бронхита в дальнейшем. Одним из препаратов, обладающих всеми указанными действиями, является Пектолван Ц.

Целью исследования было определить эффективность и безопасность использования Пектолвана Ц в комплексном лечении острого бронхита у детей.

Материалы и методы

Нами обследовано 75 детей в возрасте от 1 года до 7 лет (50 детей

с острым бронхитом и 25 здоровых детей; последние составили группу контроля). Пациенты с острым бронхитом были разделены на две группы. В первую (основную) группу вошли 26 больных, которым в качестве отхаркивающего средства назначался Пектолван Ц, во вторую (группу сравнения) – 24 пациента, получавших в качестве отхаркивающего препарата амброксол.

У всех больных анализировались длительность температурной реакции, характер и длительность кашля, аускультативная симптоматика в легких, гемограмма. Кроме того, у всех детей исследовалось содержание секреторного иммуноглобулина А и лизоцима в слюне. Концентрацию лизоцима определяли с помощью стандартного метода нефелометрии. Содержание секреторного иммуноглобулина А исследовали посредством метода радиальной иммунодиффузии в геле. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

В результате исследования установлено, что клинические проявления у обследованных больных были типичны для обсуждаемого патологического процесса. Так, у всех пациентов с первого дня заболевания отмечался сухой непродуктивный кашель. У 88% больных регистрировалось повышение температуры тела, при этом в 72% случаев последняя находилась в пределах субфебрильных цифр. В 16% наблюдений фиксировались ее фебрильные значения. Аускультация легких позволила констатировать у всех пациентов наличие хрипов. Во всех случаях выслушивались рассеянные сухие хрипы. В 28% наблюдений они сочетались с крупно- и среднепузырчатыми влажными. Характерные изменения наблюдались также в гемограмме обследованных пациентов. В частности, у 42% детей с острым бронхитом был выявлен лейкоцитоз, при этом среднее количество лейкоцитов составило у них $6,18 \pm 0,22$ г/л. У половины

пациентов отмечалась повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), которая в среднем составляла $10,54 \pm 0,65$ мм/ч.

Чрезвычайно важным барьером на пути проникновения инфекционных агентов в верхние дыхательные пути являются местные иммунологические механизмы. Их состояние во многом определяется продукцией слизистой оболочкой верхних дыхательных путей секреторного IgA и лизоцима. При определении концентрации последних в слюне детей с острым бронхитом в 54% случаев установлено снижение уровня sIgA при среднем значении $0,69 \pm 0,02$ г/л ($p \leq 0,001$ – достоверно по сравнению с контрольной группой), в 60% наблюдений – лизоцима при средней величине $8,02 \pm 0,45$ мкг/мл ($p \leq 0,001$ – достоверно по сравнению с контрольной группой). Выявленные обстоятельства позволяют говорить о существенной роли снижения функциональных возможностей местного иммунитета слизистой оболочки верхних дыхательных путей в генезе острого бронхита у детей и необходимости его коррекции при проведении комплексной терапии обсуждаемой патологии.

Лечение обследованных пациентов включало назначение охранительного режима, диеты с ограничением поваренной соли и увеличением потребления жидкости, овощей и фруктов. Из медикаментозных средств 32% больных получали жаропонижающие препараты в связи с фебрильной температурой тела, 24% пациентов – пероральные антибиотики по причине наличия признаков наслоения бактериальной инфекции, все больные – аскорбиновую кислоту, витамины А и Е. Кроме того, всем пациентам назначался отхаркивающий препарат, при этом 26 детей с острым бронхитом получали Пектолван Ц, 24 ребенка – амброксол.

Пектолван Ц является комплексным препаратом, в состав которого



В.Н. Буряк

входят амброксол и карбоцистеин. В связи с этим он обладает всеми основными свойствами амброксола. В частности, Пектолван Ц стимулирует выработку нейтральных мукополисахаридов серозными клетками бронхиальных желез, что приводит к разжижению мокроты; вызывает деполимеризацию и разрушение кислых мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты, уменьшая ее вязкость; путем стимулирования ферментативной активности клеток Кларра активирует движения ресничек мерцательного эпителия, способствуя продвижению бронхиального секрета; стимулирует выработку сурфактанта альвеолами II порядка и уменьшает его распад, предохраняя от проникновения микроорганизмов через стенку альвеол и спадания альвеол; улучшает движение гистамина из лейкоцитов и тучных клеток, продукцию лейкотриенов, цитокинов, оказывая местный противовоспалительный эффект; обладает противовирусной активностью. Кроме того, благодаря наличию в составе карбоцистеина Пектолван Ц дополнительно активизирует сиаловую трансферазу, благодаря чему происходит замещение патологически измененной слизи на слизь, имеющую физиологический состав и реологические свойства, потенцирует деятельность ресничек эпителия бронхов, увеличивая мукоцилиарный клиренс, восстанавливает количество секреторного IgA и лизоцима, оказывая местный иммуномодулирующий эффект, уменьшает выработку мокроты за счет нормализации количества бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхиолах, повышает проницаемость антибиотиков в патологические среды.

Пектолван Ц назначался по 2,5 мл сиропа детям в возрасте до 2 лет 2 раза в сутки, детям старше 2 лет – 3 раза в сутки. Длительность приема детьми как Пектолвана Ц, так и амброксола составила 7 дней.

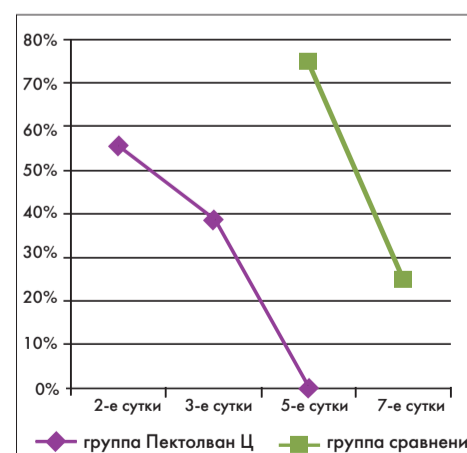


Рис. 1. Нормализация субфебрильной температуры

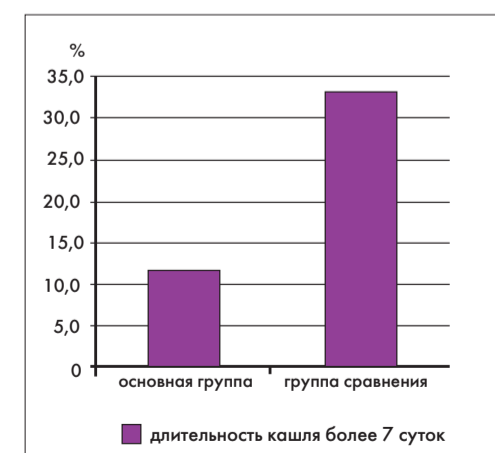


Рис. 2. Общее устранение кашля

Показатель	Группа				
	Основная (n=26)		Сравнения (n=24)		Контроля (n=25)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
sIgA (г/л)	0,70±0,03*	1,28±0,03**	0,68±0,04*	0,84±0,04	1,14±0,03
Лизоцим мкг/мл	8,20±0,65*	12,11±0,75**	7,83±0,70*	9,58±0,73	13,98±0,50

*p<0,01 по сравнению с группой контроля.
**p<0,05 по сравнению с показателями до лечения.

В результате проводимого лечения в основной группе пациентов, получавших Пектолван Ц, субфебрильная температура тела нормализовалась в 55,6% случаев на вторые сутки, в 38,8% наблюдений – на третьи сутки заболевания, и только у одного больного отмечалась до шестого дня. В группе сравнения у детей, получавших амброксол, нормализация субфебрильной температуры тела в 75% случаев наблюдалась к пятым суткам, у 25% пациентов – к седьмым суткам заболевания (рис. 1).

Что касается общей длительности кашля, то у 88,4% пациентов основной группы она составила 7 суток, у 11,6% обследованных – более 7 суток. В группе сравнения общая длительность кашля составила 7 суток в 66,7% случаев, более 7 суток – в 33,3% наблюдений (рис. 2).

Сухие хрипы в основной группе переставали выслушиваться у 65,4% детей на третьи, еще у 34,6% пациентов – на четвертые сутки патологического процесса. При этом в группе сравнения на третьи сутки сухие хрипы прекращали выслушиваться только в 33,3% случаев, на четвертые сутки – в 50% наблюдений. Еще у троих больных сухие хрипы исчезли на пятые и у одного ребенка – на шестые сутки болезни. Влажные хрипы в основной группе у трех пациентов переставали выслушиваться на пятые, у 46,2% больных – на шестые, у 34,6% обследованных – на седьмые и у двух детей – на восьмые сутки заболевания. В группе сравнения влажные хрипы у 33,3% детей прекращали выслушиваться на шестые, у 37,5% больных – на седьмые, в 16,7% случаев – на восьмые, в 8,3% наблюдений –

на девятые и у одного ребенка – на десятые сутки болезни (рис. 3).

Анализ динамики показателей гемограммы позволил констатировать в большинстве случаев их нормализацию как в основной группе, так и в группе сравнения. При этом в основной группе к седьмому дню заболевания в 15,4% случаев отмечалось сохранение лейкоцитоза, в 19,2% наблюдений – увеличенной СОЭ. В группе сравнения лейкоцитоз на седьмые сутки заболевания регистрировался у 29,2% больных, повышенная СОЭ – у 37,5% пациентов (рис. 4).

Весьма показательной в исследуемых группах пациентов оказалась разница полученных в динамике лечения значений анализируемых

параметров местного иммунитета слизистой оболочки верхних дыхательных путей (табл.). Так, в основной группе уровень sIgA в слюне восстановился во всех случаях, концентрация лизоцима – в 64,3% наблюдений. В группе сравнения восстановление физиологической концентрации sIgA в слюне происходило только у 76,9% пациентов, лизоцима – лишь у 37,5% больных (рис. 5). Выявленные различия следует объяснять способностью входящего в состав Пектолвана Ц карбоцистеина восстанавливать сниженную продукцию слизистой оболочки верхних дыхательных путей sIgA и лизоцима, что в свою очередь нормализует функциональную активность ее местных иммунологических барьеров.

Разница иммунологических показателей, возможно, обуславливает и более быстрое обратное развитие клинико-лабораторной симптоматики в группе детей, получавших Пектолван Ц, что выгодно отличает данный препарат от других муколитиков и экспекторантов.

Выводы

Пектолван Ц является эффективным и безопасным откашливающим средством и может рассматриваться в качестве препарата выбора при лечении острого бронхита у детей.

Список литературы находится в редакции.

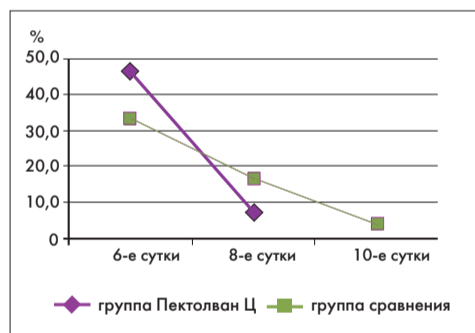


Рис. 3. Прекращение выслушивания влажных хрипов

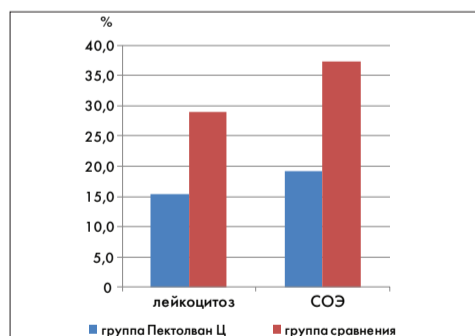


Рис. 4. Биохимические показатели крови на седьмые сутки терапии

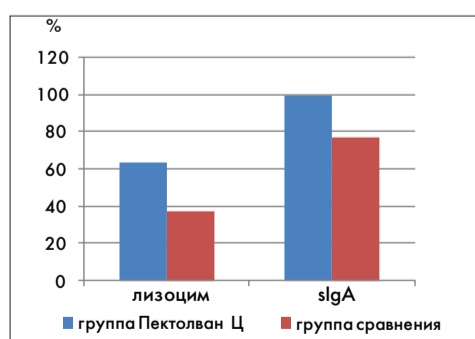


Рис. 5. Восстановление параметров местного иммунитета слизистой оболочки верхних дыхательных путей

ПЕКТОЛВАН Ц®

КОМПЛЕКСНА¹ ДОПОМОГА ПРИ ВОЛОГОМУ¹ КАШЛЮ!



АМБРОКСОЛ + КАРБОЦИСТЕЇН

- сприяє розрідженню в'язкого мокротиння та виведенню його з легень¹
- зменшує кашель¹
- нормалізує місцевий імунітет у бронхах!²
- можна застосовувати дітям з 1 місяця!¹

Перелік посилань.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Пектолван Ц.

2. Буряк В.Н. /Особенности терапевтической тактики при остром бронхите у детей/ Донецкий національний медичинський університет ім. М. Горького, Донецьк, 2012.

Назва. ПЕКТОЛВАН Ц

Склад: 5 мл сиropу містять амброксолу і дрохлориду 15 мг, карбоцистеїну 100 мг;

Характеристика. Комбінований муколітичний і відхаркувальний засіб. Поліпшує відділення слизу та його виведення (мукоцилітарний кліренс), зменшує кашель, сприяє розрідженню надмірно в'язкого секрету бронхів. При гострих та хронічних захворюваннях дихальних шляхів, які супроводжуються утворенням секрету, що важко виділяється; запальні захворювання середнього вуха та придаткових пазух носа.

Побічні ефекти. Препарат зазвичай добре переноситься хворими, рідко спостерігається загальна слабкість, шкірні висипання.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в Інструкції для медичного застосування.

Інформація про лікарський засіб. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, конгресах, симпозиумах на медичну тематику.

Р.П. МОЗ України №UA/106/5/01/01 від 25.10.2010. Виробник ПАТ "Фармак", 04080, Україна, м. Київ, вул.Фрунзе, 63, тел. (044) 496 81 00.

Фармак

О.А. Ошлянська, д.м.н., Л.І. Омельченко, д.м.н., професор, І.В. Дудка, к.м.н., ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Особливості патоморфозу та сучасного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту

Продовження. Початок у № 1.

Клінічні ознаки ЮРА у обстежених дітей (табл. 5), у яких був період загострення, часто характеризувалися інтоксикаційним синдромом різних ступенів виразності, що проявлялося загальною слабкістю, емоціональною лабільністю, головним болем, блідим покривом шкіри, зменшенням апетиту та порушенням сну, періорбітальним ціанозом тощо.

У дослідженні 1987-1996 рр. у хворих на ЮРА зафіксовано лихоманку у 66,6% випадків; гектичну лихоманку, що супроводжувалась тремтінням – у 5,7% випадків, субфебрильну – у 30% випадків. У подальших спостереженнях гіпертермічний синдром спостерігався приблизно у половини хворих на суглобову форму ЮРА, в більшості випадків мав місце мінливий субфебрилітет. Лише у 2 випадках у хворих із III ступенем активності поліартриту (3,84%) була висока гіпертермія. При суглобово-вісцеральній формі ЮРА субфебрильну температурну реакцію спостерігали у 39,74% випадків, фебрилітет – у 16,66% випадків, високу гіпертермію – у 10,2% випадків, переважно при високому ступені активності захворювання.

У пацієнтів з алергосептичною формою дебюту ЮРА протягом доби коливання показників температури тіла перевищувало 1°C з максимальними у ранковій годині. Гіпертермія переважно супроводжувалась збільшенням артралгій.

В останнє десятиліття спостерігається зменшення виразності гіпертермічного синдрому при ЮРА. Частота

його спостереження в цілому складає 27,1%. У хворих на олігоартрит у 90,7% випадків температурна реакція не зафіксована, у дітей із поліартритами – у 52,1% випадків (12 хворих), у пацієнтів із системною формою – у 100% випадків.

Шкірний синдром відмічено у 44,3% хворих, він характеризувався значним поліморфізмом: тимчасовим плямисто-папульозним чи уртикарним висипом над розгинальними поверхнями кінцівок – у 31 (8,35%) дитини із системними проявами; мав геморагічний характер – у 1 пацієнта; проявлявся вираженими капіляритами – у 38 хворих; телеангіктазіями – у 8 дітей; у вигляді трофічних порушень, гіпер- чи гіпопигментацій – у пацієнтів із тривалим захворюванням.

Помірне збільшення регіонарних лімфовузлів спостерігалося в середньому у 40% пацієнтів із мінімальною та середньою активністю хвороби. Генералізована лімфаденопатія мала місце у 61 (16,44%) хворого на ЮРА протягом всіх періодів дослідження, відзначена переважно за наявності системних уражень при високій активності запального процесу. Суттєвих змін частоти її реєстрації в останні роки не спостерігалось.

Нейропатія зафіксована переважно у вигляді поліневралгічного синдрому, у 3 випадках мали місце прояви невритів.

У пацієнтів із суглобово-вісцеральною формою ЮРА раніше виділяли клінічні форми захворювання: з окремими вісцеритами (у 58 дітей), найчастіше такий перебіг зустрічався у осіб із початком захворювання у віці 10-12 років; алергосептична форма

(у 18 хворих) – переважно в ранньому (до 5 років) та препубертатному віці; хвороба Стіла (у 16 пацієнтів) – найчастіше в пубертатному періоді.

Сьогодні лікарі майже не реєструють окремі вісцерити. Найчастіше ураження внутрішніх органів при ЮРА розглядають як ускладнення хвороби (інфекційного або медикаментозного генезу).

Перебіг захворювання з переважанням артралгій, лімфопроліферативного синдрому, гіпертермії та висипання (що раніше розглядали як алергосепсис Віслера-Фанконі) за останні 8 років зафіксовано лише в 4 пацієнтів молодшого віку, причому в 1 випадку вдалося підтвердити наявність синдрому CINCA/NOMID. Це пояснюється тим, що на сьогодні спеціалісти можуть більш точно диференціювати септичні стани та виділити аутоімунні хвороби серед аутозапальних вроджених синдромів.

Окрім того, в останні роки значно рідше спостерігається класичний симптомокомплекс хвороби Стіла (нами було зафіксовано лише у 4 (3,9%) пацієнтів).

У цілому залучення у патологічний процес внутрішніх органів у тій чи іншій мірі відзначалося протягом усього періоду дослідження у 65,7% хворих на ЮРА.

Клінічні ознаки системності процесу з ураженням внутрішніх органів у хворих на суглобову форму (оліго- та поліартритичну) були виражені значно менше, ніж у пацієнтів із суглобово-вісцеральною формою (системною) ЮРА. Аналіз виявлених вісцеральних змін продемонстрував їх поліморфізм та варіабельність.



У дослідженні, проведеному в 1997-2004 рр., зміни з боку серцево-судинної системи спостерігалися в 27 хворих на суглобову форму ЮРА (51,92%) і тільки у вигляді функціональних порушень: на електрокардіограмі (ЕКГ) у 11 пацієнтів відзначено помірні зміни міокарда обмінного характеру, у 16 дітей – прояви синдрому вегетативної дисфункції за гіпотонічним або змішаним типом. У 54 (69,23%) хворих на суглобово-вісцеральну форму (системну) ЮРА діагностовано ураження серцево-судинної системи. Серед них у 38 пацієнтів порушення також мали функціональний характер (у 19 хворих діагностовано вегетативну дисфункцію, у 29 дітей – помірні обмінні зміни міокарду), але у 15 (19,23%) пацієнтів спостерігались органічні ураження серця у вигляді міокардиту, у тому числі в поєднанні з перикардитом – у 6 випадках, з ендокардитом – у 1 випадку; у 1 дитини ураження серця було діагностовано як міокардіосклероз внаслідок перенесеного міокардиту в анамнезі. За даними ЕКГ – у хворих на ЮРА із проявами кардиту були наявні тахікардія, екстрасистолія, спостерігались порушення процесів реполяризації шлуночків та внутрішньошлуночкової провідності; за результатами УЗД серця – відмічалось зменшення скорочувальної функції міокарда.

В останні роки у дітей із ЮРА відмічено певне зменшення частоти реєстрації уражень серцево-судинної системи, що обумовлено підвищенням можливості їх діагностики та проведенням профілактичних заходів у дітей, що належать до груп ризику.

Зміни функції нирок у вигляді транзитного сечового синдрому: незначної протеїнурії та лейкоцитурії у добовій сечі на тлі незмінених фільтраційної та концентраційної функцій ми спостерігали у незначної кількості хворих на ЮРА (табл. 5). Лише у 9 пацієнтів із системними проявами хвороби характеристика сечового синдрому (гематурія, що переважала над лейкоцитурією, протеїнурія) та особливості клінічної картини (періорбітальні набряки, помірне підвищення артеріального тиску) відповідали гломерулонефриту. Із них у 2 хворих була помірно знижена фільтраційна функція нирок за кліренсом ендогенного креатиніну. За даними УЗД, у 1 дитини були збільшені розміри нирок. У 29,23% пацієнтів мало місце ущільнення чашково-мискової системи. У поодиноких випадках реєстрували ехошільні утворення. Виключення амілоїдозу не проводилося.

Патологію легень та плеври у хворих на ЮРА було виявлено після рентгенологічного дослідження, вона проявлялася

Таблиця 5. Провідні клінічні прояви ЮРА в різні терміни спостереження хворих, абс.ч. (%)

Синдром	1987-1996 рр.		1997-2004 рр.		2005-2012 рр.				
	ЮРА, суглобова форма (n=48)	ЮРА, суглобово-вісцеральна форма (n=92)	ЮРА, суглобова форма (n=53)	ЮРА, суглобово-вісцеральна форма (n=77)	Олігоарткулярний варіант ЮРА (n=54)	Поліарткулярний варіант ЮРА (n=23)	Системний варіант ЮРА (n=12)	ЮСА та ентезит-артрити (n=9)	
Гіпертермія	33 (68,8)	67 (72,8)	23 (44,23)	56 (71,79)	5 (9,25)	9 (39,13)	12 (100)	0	
Інтоксикаційний синдром	48 (100)	92 (100)	44(84,61)	78 (100)	21 (38,88)	23 (100)	12 (100)	5 (55,55)	
Больовий синдром	48 (100)	92 (100)	44 (83,01)	72 (93,5)	18 (33,33)	23 (100)	12 (100)	9 (100)	
Шкірний синдром	6 (12,5)	56 (60,9)	13 (25,0)	39 (50,0)	0	6 (26,08)	12 (100)	6	
Суглобовий синдром	48 (100)	92 (100)	Артралгії	49 (94,23)	69 (88,46)	18 (33,33)	23 (100)	12 (100)	9 (100)
			Ранкова скутість	35 (67,3)	55 (70,51)	11	21 (91,3)	10 (83,33)	7
			Ексудативні зміни	26 (50,0)	34 (43,58)	54 (100)	13 (56,52)	7 (58,33)	5 (55,55)
			Проліферативні зміни	18 (34,61)	15 (19,23)	8 (14,81)	19 (82,6)	3 (25)	8 (88,88)
Регіональна міогіпотрофія	-	-	29 (55,76)	33 (42,30)	6 (11,11)	23 (100)	5 (41,66)	9 (100)	
Полінейропатія	31 (64,6)	84 (91,3)	16 (30,76)	40 (51,28)	0	3 (13,04)	5 (41,66)	7 (77,77)	
Лімфопроліферативний	41 (85,4)	85 (92,4)	51 (98,07)	70 (89,74)	0	17 (73,91)	12 (100)	0	
Вісцеральні ураження	ШКТ	34 (70,83)	63 (68,47)	33 (63,46)	56 (71,79)	18 (33,33)	6 (26,08)	4 (33,3)	8 (88,88)
	Кардит та вторинна КМП	23 (47,91)	59 (54,13)	27 (51,92)	54 (69,23)	3 (5,56)	14 (60,83)	7 (58,33)	0
	Пульмонологічні зміни	9 (18,75)	38 (41,3)	11(21,15)	26 (33,33)	0	5 (21,73)	7 (58,33)	1 (11,1)
	Нефропатія	2 (4,16)	11 (11,95)	3 (5,76)	10 (12,82)	0	2 (8,69)	3 (25)	3 (33,33)
Ураження печінки	5 (10,41)	12 (13,04)	6 (11,53)	9 (11,53)	0	2 (8,69)	2 (16,66)	0	
Анемія	39 (81,2)	79 (85,9)	24 (45,28)	76 (98,7)	5 (9,25)	11 (47,82)	12 (100)	1 (11,1)	
Лабораторні показники запалення	Лейкоцитоз >9x10 ⁹ в л	31 (64,6)	84 (91,3)	29 (54,71)	74 (96,1)	1 (1,85)	5 (21,73)	11 (91,66)	0
	ШОЕ >15 мм/год	21 (43,8)	62 (67,4)	22 (41,5)	76 (98,7)	21 (38,88)	18 (78,26)	10 (83,33)	2 (22,2)
	СРБ	-	-	18 (33,96)	75 (97,3)	15 (27,77)	22 (95,65)	12 (100)	5 (55,55)

в більшості випадків підсиленням легеневого малюнку в базальних сегментах легень. Зокрема, поєднання ураження легень та плеври відмічено у 17 дітей, у яких на рентгенограмах мали місце зрощення синусів, плевро-кардіальні швари. Ізольованого ураження плеври нами не було виявлено. Клінічні прояви пульмоніту були діагностовані у нашому стаціонарі у 17 випадках у вигляді мігруючих вологих хрипів у легенях на тлі послабленого дихання, які супроводжувалися проявами дихальної недостатності з ефективністю лише глюкокортикоїдної терапії.

Симптоматичні гастроентерологічні розлади на тлі лікування спостерігали у третини хворих на ЮРА. Частіше їх було діагностовано у пацієнтів, які до початку ЮРА мали захворювання органів травлення. Частота симптоматичних розладів залежала від отриманого терапевтичного комплексу і частіше спостерігалась на тлі одночасного застосування у терапевтичних комплексах нестероїдних протизапальних засобів і сульфасалазину, а також нестероїдних протизапальних засобів, метотрексату та глюкокортикоїдів. За даними ендоскопічного дослідження, у 82,4% пацієнтів із ЮРА виявлено ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони поверхневого катарального характеру.

Порушення функціонального стану печінки (помірний синдром цитолізу) діагностовано у 7,4% дітей із ЮРА переважно з високим ступенем активності запального процесу, швидко прогресуючим перебігом захворювання, у яких було проведено тривалу

терапію протизапальними засобами та метотрексатом. У 62,96% хворих на РА встановлено захворювання жовчовивідних шляхів. Неспецифічні зміни структури паренхіми печінки, за даними УЗД, виявлені у 44,4% хворих.

В останні роки відзначається загальне зменшення частоти реєстрації уражень печінки та шлунково-кишкового тракту при ЮРА (табл. 5).

За нашими спостереженнями, невелика частота порушень функції печінки у таких хворих не відповідала морфологічним змінам цього органа, які можуть бути виявлені за допомогою пункційної біопсії та аутопсії. Ураження підшлункової залози, за даними УЗД, у вигляді збільшення її відділів, нерівномірного змінення її ехоцильності, діагностовано у 69 (53,07%) дітей. Під час їх ретельного клінічного огляду в більшості випадків мала місце болючість під час пальпації у зоні проекції органа.

Невелике збільшення розмірів селезінки у дітей із ЮРА було виявлене у 5,12% випадків, з них у пацієнтів із системним важким ураженням (3,84%) мала місце гіперспленомегалія з подальшою швидкою позитивною динамікою на тлі лікування глюкокортикоїдними препаратами.

За результатами аналізу сучасного клінічного перебігу ЮРА із врахуванням катамнезу, сприятливий перебіг із повільним прогресуванням змін у суглобах та внутрішніх органах відмічено у більшості пацієнтів із алергосептичним варіантом та у 39,7% хворих на ЮРА з окремими вісцеритами. У 77,8% дітей із хворобою Стіла відзначено

гострий початок і швидко прогресуючий перебіг без стійких клініко-лабораторних ремісій. У цій групі переважали дівчатка з дебютом захворювання в пубертатному періоді.

З усіх проаналізованих випадків лише у 3 дітей з ЮРА мав місце летальний кінець (внаслідок інтеркурентної кишкової інфекції з крововиливом у наднирники, розвитку туберкульозу та припинення лікування батьками).

За даними аналізу лабораторних показників, у 1990 рр. РФ виявлено у сироватці крові тільки у 23 (17,69% випадків) хворих на ЮРА, а в подальшому періоді дослідження – лише в 7,81% випадків; це обумовлено включенням до групи спостереження дітей за іншими критеріями (див. вище). У зв'язку з тим, що РФ у дітей виявляють нечасто, його майже не застосовують як діагностичний маркер захворювання, але враховують як прогностично-значущий критерій.

В останні роки використовували визначення антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду, які високо корелюють із серопозитивністю за РФ, але здатні виявлятися раніше і є високоспецифічним раннім діагностичним маркером для ЮРА. За нашими даними, у хворих на ЮРА антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду визначали в 22,85% випадків, завжди при поліартрикулярному варіанті хвороби, частота їх виявлення зростала пропорційно до віку дитини.

Питання прогнозування перебігу та розвитку ускладнень ЮРА є надзвичайно важливим для обрання оптимального індивідуалізованого комплексу лікування. Упродовж тривалого періоду результати лабораторних тестів – біохімічних, серологічних та імунологічних – використовували переважно для того, щоб підтвердити клінічний діагноз та визначити активність захворювання. Пізніше науковці почали вивчати значення різних клінічних та параклінічних показників також для оцінки раннього прогнозування перебігу ЮРА.

Як було зазначено вище, Східноєвропейські та Американські критерії ЮРА суттєво відрізняються за формою та змістом (табл. 1), але в їх основі лежить виключення інших захворювань ревматологічного профілю, що можна здійснити лише на більш пізніх стадіях хвороби. Тому увага науковців була прикута до пошуку окремих клінічних ознак, за допомогою яких можна було би передбачити подальший перебіг захворювання. З цієї метою умовно виділено поняття «ранній ЮРА», яке розглядалося як рання стадія хвороби, що характеризується антигенспецифічною активацією CD4+T-лімфоцитів, гіперпродукцією прозапальних цитокінів, проліферацією стінки капілярів та тривалістю до 1 року. ACR сформулював його діагностичні критерії як наявність таких ознак: вранішня скутість понад 1 год; артрити 3 і більше суглобів, включаючи суглоби китиць; артрити хоча б однієї з ділянок (проксимальної міжфалангової, п'ястно-фалангової та променево-зап'ястної); симетричний характер ураження суглобів; виявлення ревматоїдних вузликів та РФ; радіологічні зміни (ерозії чи значний навколосуглобовий остеопороз при дослідженні суглобів китиць). Притому перші 4 критерії повинні відзначатися протягом не менше 6 тиж.

За своєю суттю зазначені критерії були першою спробою виділення маркерів не лише реалізації ЮРА, але

й подальшого несприятливого перебігу хвороби.

Аналогічну роботу проводили в ДУ «ІПАГ НАМН України». За весь період спостережень було відмічено деякі прогностично-значущі клінічні та імунологічні особливості, які асоційовані з певними видами аутоантитіл у сироватці крові хворих. Для уточнення їх ролі в подальшому розвитку захворювання було проведено ретроспективний кореляційний аналіз співвідношення з іншими показниками стану імунної системи в обстежених дітей. Наводимо найбільш важливі для перебігу ЮРА асоціації між клінічними й імунологічними показниками та циркуляцією найбільш часто досліджуваних ревматологами аутоантитіл (обрані за $t > 0,5$) (табл. 6).

Зазначені клініко-параклінічні паралелі при виявленні певних імунологічних змін при обстеженні хворого на ЮРА дозволяють передбачити прогресуюче ураження суглобів та внутрішніх органів і своєчасно провести превентивні терапевтичні заходи.

Однак питання індивідуалізованого прогнозування перебігу ЮРА у дітей ще не достатньо розроблені. Тому основною метою роботи відділення в 1990 рр. стала класифікація факторів ризику тяжкого (агресивного) перебігу ЮРА із врахуванням існуючих у той період клінічних та лабораторних показників. Оцінка різниці проводилася за методом Фішера з обчисленням критерію ϕ (кутового перетворення). Оцінку параметрів, які можуть бути маркерами високого ризику, здійснювали на основі застосування патометричної процедури розпізнавання за Є.В. Гублером і співавт. Оцінку інформативності показників – за формулою дивергенції С. Кульбака.

Показники з малою інформативністю з подальшого розгляду виключалися. Для зручності отриману інформацію вводили до диференційно-прогностичної таблиці, яка містить розташовані у порядку зменшення інформативності, виділені для аналізу показники, їх значення/інтервали та відповідні діагностичні коефіцієнти.

Критеріями віднесення хворих до групи 1 (перебіг хвороби тяжкий) були такі показники: тяжкий загальний стан, фебрильна або гектична температура, поліартрит, виражена швидко прогресуюча дефігурація зацікавлених суглобів, залучення до процесу внутрішніх органів, високої лабораторні показники активності патологічного процесу.

До групи 2 (перебіг хвороби нетяжкий) увійшли пацієнти, яким притаманні такі показники: задовільний загальний стан, нормальна або субфебрильна температура, моноартрит або олігоартрит, артралгії без дефігурації суглобів або дефігурація без болю, відсутність тенденції до залучення до процесу інших суглобів, слабо виражені гострофазові ознаки запалення.

Враховуючи попередній досвід, як можливі фактори ризику з метою їх подальшої кількісної оцінки було виділено такі показники: вік початку захворювання; спадковість, обтяжена ревматичними захворюваннями; алергічна спадковість; наявність алергічних реакцій, часті ГРВІ, перенесені інфекції. Враховано такі показники в дебюті захворювання: гострий початок хвороби, активність процесу на її початку; локальний остеопороз через 6-8 міс; функціональна недостатність

Продовження на стор. 48.

Таблиця 6. Асоціації між клінічними особливостями та імунологічними порушеннями у педіатричних хворих на ЮРА

Клінічні особливості	Аутоантитіла	Інші асоційовані імунологічні зміни
Синовіти зі значними ексудативними проявами; ураження очей при ревматоїдному олігоартриті	Антинуклеарні антитіла	Підвищення вмісту природних кілерів
Жіноча стать; переважання артралгій; виразність остеопенічного синдрому; вісцеральні ураження	Антитіла до ДНК	Мінімальні показники активності апоптотичних процесів (за даними визначення на лімфоцитах CD95+); суттєве підвищення експресії активаційних молекул (CD25+, CD127+, HLADR+)
Рецидивні синовіти; значні проліферативні зміни у суглобах; ураження кишечника, нервової та серцево-судинної систем	Антифосфоліпідні антитіла	Максимально підвищений вміст ЦИК; знижені показники фагоцитарної активності
Поліартритична форма; ураження очей при системних формах	Ревматоїдний фактор	Максимальні значення вмісту імуноглобулінів; виразна експресія активаційних молекул
Ревматоїдний поліартрит; ураження китиць; значні деструктивні зміни у суглобах; висока активність запального процесу, старший вік	Антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду	Серопозитивність за РФ

Таблиця 7. Фактори ризику тяжкого перебігу суглобово-вісцеральної форми ЮРА

Фактор	P ₁	P ₂	DK _(к1)	I _(к1)
Початок захворювання у віці <5 років	0,379	0,0001	35,78	13,59
Початок захворювання у віці від 8 до 9 років	0,034	0,818	-13,81	10,82
Спадковість, обтяжена ревматичними захворюваннями	0,586	0,273	3,32	1,04
Ступінь активності захворювання				
I	0,0001	0,454	-36,57	
II	0,241	0,545	-3,54	47,12
III	0,759	0,0001	38,80	
Стойко підвищений показник ШОЕ	0,724	0,091	9,01	5,51
Стойко підвищений показник СРБ	0,966	0,091	10,26	8,97
Стойко підвищений показник α_2 -глобуліну	0,758	0,273	4,44	2,15
Поліартритичний синдром у дебюті	0,551	0,0001	37,41	20,61
Ураження хребта в дебюті	0,759	0,273	4,44	2,16
Збільшення кількості уражених суглобів протягом перших 6-8 міс хвороби	0,793	0,182	6,39	3,91
Функціональна недостатність у перші 6-8 міс хвороби	0,793	0,909	9,41	6,61
Локальний остеопороз у перші 6-8 міс хвороби	0,793	0,091	9,41	6,61

О.А. Ошлянська, д.м.н., Л.І. Омельченко, д.м.н., професор, І.В. Дудка, к.м.н., ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Особливості патоморфозу та сучасного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту

Продовження. Початок на стор. 46.

через 6-8 міс від початку захворювання; стійкі підвищені показники ШОЕ, СРБ, α_2 -глобуліну; ураження ретикулоендотеліальної системи; ураження суглобів; ураження хребта; збільшення

кількості уражених суглобів протягом 6-8 міс від початку захворювання; залучення до патологічного процесу внутрішніх органів.

Для проведення підрахунків було розроблене спеціальне програмне забезпечення, яке дозволяло б розрахувати,

з якою частотою трапляються їх значення (або стосовно кількісних показників – частоту потрапляння до кожного інтервалу) за двома вибірками. За отриманими даними проводилося точне обчислення значущості різниці часток (процентів) показників за критерієм ϕ (кутового перетворення Фішера). Після цього для показників, які мають суттєву різницю, розраховано діагностичні коефіцієнти та проведено оцінку їх інформативності.

Після здійснення всіх розрахунків відібрано показники, які мали високі діагностичні коефіцієнти та достатню інформативність. Вони увійшли до наведеного нижче списку факторів ризику тяжкого перебігу суглобово-вісцеральної та суглобової форм ЮРА (табл. 7 та 8).

Слід підкреслити, що майже всі наведені ознаки є або суто клінічними показниками, або параметрами, які досить легко встановити при звичайному обстеженні.

Пораховані за допомогою спеціалізованої програми суми оцінок у кожного хворого та зіставлення їх із характером перебігу ЮРА дозволили встановити такі кількісні критерії: якщо сума оцінок непов'язаних між собою (некорельованих) факторів ризику >20, то можна з впевненістю казати, що перебіг хвороби буде мати тяжкий (агресивний) характер, а якщо вона <20 (пороги процедури Вальда для 99% вірогідності), то перебіг буде повільно-прогресуючим.

У 2000-х рр., коли окрім рутинного обстеження дитини з ЮРА стали широко використовувати низку імунологічних показників (уміст у периферичній крові окремих субпопуляцій лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів, аутоантитіл), було проведено їх дискримінантний аналіз, який дозволив удосконалити можливості прогнозування важкого перебігу як системних хвороб сполучної тканини, так і ЮРА.

Серед показників гемограми та імунологічних значень кожна група мала 51 параметр (табл. 9), серед яких обирали найбільш значущі за показником r .

У результаті лінійного дискримінантного аналізу відібрано 16 найбільш інформативних параметрів. Їх дискримінантна функція D описувалася формулою:

$$D = 5,712 + 4,491 \times A - 0,375 \times B + 0,310 \times C + 0,249 \times E - 0,172 \times F + 0,122 \times G + 0,095 \times L - 0,092 \times M + 0,087 \times N + 0,062 \times K - 0,051 \times S + 0,038 \times Z + 0,030 \times X - 0,019 \times V - 0,012 \times H - 0,011 \times Y,$$

де D – узагальнена дискримінантна функція гематологічних та імунологічних параметрів;

A – уміст ЦИК;
 B – абсолютний моноцитоз;
 C – значення імунорегуляторного індексу;

E – титри антинуклеарних антитіл;
 F – уміст імуноглобуліну M ;
 G – уміст імуноглобуліну G ;

L – показник умісту лейкоцитів у периферичній крові (в 1 мкл);
 M – відносний уміст сегментоядерних лімфоцитів;

N – відносний уміст цитотоксичних T -лімфоцитів;
 K – кількість еритроцитів в 1 мкл крові;

S – відносний уміст T -лімфоцитів-хелперів;

Z – уміст імуноглобуліну A ;

X – відносний уміст природних кілерів;

V – відносний уміст активованих T -лімфоцитів;

H – уміст гемоглобіну в крові;

Y – відносний уміст лімфоцитів у сироватці крові.

Вирішальними критеріями щодо прогнозу розвитку та перебігу захворювання були такі: при $CD D > 0$ – у дитини має місце ЮРА, при $D > 30$ – вірогідний несприятливий перебіг захворювання. Ймовірність правильної класифікації хворих за зазначеними гематологічними і імунологічними параметрами дорівнювала 89,6%. Сила дискримінації за цими показниками становила 85,2%.

Зазначені дані математичної обробки дозволяють прогнозувати перебіг ЮРА та виділити групу дітей для проведення у них більш агресивної терапії.

Висновки

В останні десятиріччя внаслідок підвищення діагностичних можливостей та досягнення успіхів у фармакотерапії спостерігається певний патоморфоз ЮРА: зменшилася частка дітей із неуточненими системними артритями; знизилася загальна активність захворювання та тяжкість його перебігу; зменшилася частота виявлення вісцеритів, великої кількості уражених суглобів, розвитку важких ускладнень. У той же час унаслідок видозміни дефініції ЮРА на ЮІА спостерігається зростання частки ювенільних олігоартритів у загальній структурі захворювання, катамнез яких потребує подальшого спостереження для уточнення діагнозу. У цілому в цій когорті пацієнтів спостерігається найкращий прогноз перебігу захворювання, у більшості випадків формується стійка клініко-лабораторна ремісія. При цьому протягом десятиліть зберігається структура тригерних чинників та вікових піків дебюту захворювання (у пацієнтів віком 3-5 років та у препубертатний період), які переважно обумовлені особливостями становлення імунної системи в організмі дитини.

Виділено такі критерії несприятливого перебігу захворювання: початок захворювання у пацієнтів з обтяженим сімейним анамнезом у ранньому віці; висока лабораторна (суттєве підвищення показників ШОЕ, СРБ, умісту імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів) та клінічна (велика кількість уражених суглобів у дебюті захворювання та формування остеопорозу та функціональної недостатності в перші 6 міс) активності захворювання; суттєве підвищення імунологічних маркерів активності аутоімунного запального процесу (виявлення антинуклеарних антитіл, активованих T -лімфоцитів, зростання імунорегуляторного індексу).

Своєчасне врахування цих критеріїв дає змогу виділити групи пацієнтів, яким необхідне не тільки проведення терапії протизапальними та хворобомодифікуючими протиревматичними лікарськими засобами, але й призначення препаратів біологічної дії. Для вибору оптимальної тактики біологічної терапії проведено аналіз імунологічних особливостей ЮРА в залежності від форми перебігу, результату якого будуть представлені в наступному повідомленні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Таблиця 8. Фактори ризику тяжкого перебігу суглобової форми ЮРА

Фактор	P_1	P_2	ДК (x_{ij})	$I(x_i)$
Ступінь активності захворювання				
I	0,0001	0,381	-35,79	
III	0,6	0,0001	37,78	36,25
Часто підвищений показник ШОЕ	0,8	0,23	5,41	3,09
Часто підвищений показник СРБ	0,999	0,07	11,55	10,74
Ураження хребта в дебюті	0,999	0,231	6,36	4,89
Збільшення кількості уражених суглобів протягом перших 6-8 міс	0,8	0,23	5,41	3,09
Функціональна недостатність у перші 6-8 міс хвороби	0,999	0,461	3,36	1,81
Локальний остеопороз протягом перших 6-8 міс хвороби	0,999	0,461	3,36	1,81

Таблиця 9. Значення показника r для окремих гематологічних та імунологічних параметрів

Гематологічний параметр	Значення r для відповідного параметру
Гемоглобін	0,05
Еритроцити	0,06
Тромбоцити	0,7
Більш тривалий час згортання крові	0,7
ШОЕ	0,36
Кількість лейкоцитів	0,81
Відносний вміст моноцитів	0,5
Абсолютний вміст моноцитів	0,03
Відносний вміст лімфоцитів	0,25
Абсолютний вміст лімфоцитів	0,24
Відносний вміст сегментоядерних лімфоцитів	0,58
Імунологічний параметр	
Відносний вміст цитолітичних T -лімфоцитів	0,00006
Абсолютний вміст цитолітичних T -лімфоцитів	0,002
Абсолютний вміст T -лімфоцитів-хелперів	0,83
Відносний вміст T -лімфоцитів-хелперів	0,49
Абсолютний вміст цитотоксичних T -лімфоцитів	0,05
Відносний вміст цитотоксичних T -лімфоцитів	0,65
Абсолютний вміст T -лімфоцитів	0,51
Відносний вміст T -лімфоцитів	0,49
Відносний вміст активованих HLA-DR+ T -лімфоцитів	0,38
Абсолютний вміст активованих HLA-DR+ T -лімфоцитів	0,06
Відносний вміст активованих CD25+ T -лімфоцитів	0,001
Абсолютний вміст активованих CD25+ T -лімфоцитів	0,48
Відносний вміст активованих CD127low- T -лімфоцитів	0,0004
Абсолютний вміст активованих CD127low- T -лімфоцитів	0,21
Відносний вміст B -лімфоцитів	0,55
Абсолютний вміст B -лімфоцитів	0,51
Відносний вміст активованих CD5+ B -лімфоцитів	0,01
Абсолютний вміст активованих CD5+ B -лімфоцитів	0,12
Відносний вміст природних кілерів	0,71
Абсолютний вміст природних кілерів	0,33
Відносний вміст активованих CD8+ природних кілерів	0,01
Абсолютний вміст активованих CD8+ природних кілерів	0,11
Імунорегуляторний індекс	0,18
Вміст ЦИК	0,000005
Імуноглобулін A	0,03
Імуноглобулін M	0,05
Імуноглобулін G	0,13
Виявлення діагностично-значущих титрів антистрептолізину	0,12
Вміст АНА	0,0000002
Титри АТ до ЦЦП	0,001

Оригінальний дезлоратадин

ЕРІУС®

www.aerius.com.ua

№ 1 в призначеннях спеціалістів!

НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ



НОВИНКА!
ТАБЛЕТКИ № 7 ВЖЕ В АПТЕКАХ
ДЛЯ МАКСИМАЛЬНОГО КОМФОРТУ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ!



✓ **ІННОВАЦІЙНА ФОРМУЛА²**
усуває різні симптоми

✓ **ДІЄ ШВИДКО²**
через 30 хвилин

✓ **ЗАХИЩАЄ НАДОВГО²**
активний протягом 24 годин



Скорочена інформація про препарат Еріус®

Діюча речовина. Desloratadine. Лікарська форма. Табл., в/плівковою оболонкою, містить 5 мг дезлоратадину; сироп — 1 мл містить 0,5 мг дезлоратадину. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТС. R06A X27. Показання. Усунення симптомів, пов'язаних з: алергічним ринітом (чхання, виділення з носа, свербіж, набряк та закладеність носа, а також свербіж та почервоніння очей, слізотеча, свербіж піднебіння та кашель); кропив'ячкою (свербіж, висипання). Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної чи до лоратадину. Побічні реакції. Стонюваність (1,2%), сухість у роті (0,8%) та головний біль (0,6%). У дітей віком від 6 до 23 місяців найбільш частими (у порівнянні з плацебо) небажаними явищами були діарея (3,7%), пропасниця (2,3%) і безсоння (2,3%). Фармакологічні властивості. Дезлоратадин — це неседативний антигістамінний препарат тривалої дії, що має селективну антагоністичну дію на периферичні H₁-рецептори. Після перорального введення дезлоратадин селективно блокує периферичні гістамінові H₁-рецептори. Препарат не проникає у центральну нервову систему. Категорія відпуску. Без рецепта. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

¹ Серед брендів групи R06A Антигістамінні засоби для системного застосування у 2012 році Еріус — № 1 за призначеннями лікарів України, зокрема алергологів, пульмонологів, дерматологів, отоларингологів, за даними дослідження «PharmHorizon» — щомісячний моніторинг призначень лікарів 17 спеціальностей.

² Інструкція до медичного застосування препарату Еріус, затверджена наказом МОЗУ №46 від 25.01.12

©ТОВ «МСД Україна» 03038, Київ, вул. Амосова, 12, 3-й поверх, тел.: (044) 393-74-80. © SCHERING-PLOUGH LTD. www.msd.ua

Р.п.: таблетки — наказ МОЗ України № 46 від 25.01.2012 № UA/5827/01/01; сироп — наказ МОЗ України № 77 від 01.02.2013 № UA/5827/02/01.

Перед застосуванням лікарського засобу обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та ознайомтеся з інструкцією для застосування.

MCC-UKR-043-22.01/14

