ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України XXI століття

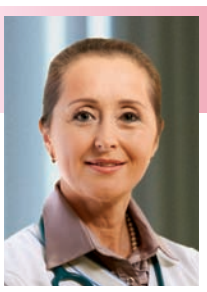
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Здоров'я України Видавничий дім

№ 1 (44)
березень 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37638

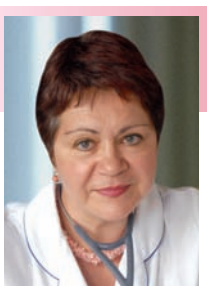
Педіатрія



Доктор медичних наук, професор
Галина Бекетова

Другий академічний симпозіум з педіатрії: науковий початок весни у вітчизняній педіатрії

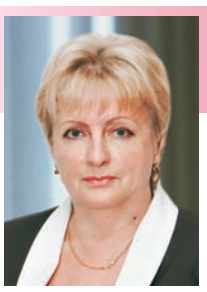
Читайте на сторінці ***10***



Доктор медичних наук, професор
Людмила Квашніна

Забезпеченість організму дітей дошкільного віку довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами і можливості корекції їх дефіциту

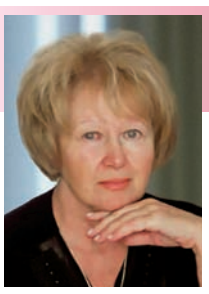
Читайте на сторінці ***20***



Доктор медичних наук, професор
Тетяна Марушко

Ювенільний ідіопатичний артрит

Читайте на сторінці ***39***



Доктор медичних наук
Людмила Кирилова

Клінічні маски лейкодистрофій у дитячому віці

Читайте на сторінці ***54***

Доктор медичних наук, професор
Юрій Марушко

Інструментальні методи дослідження в дитячій кардіології: електрокардіографія

Читайте на сторінці ***64***

Амоксиклав® 2S
амоксицилін + клавуланова кислота

НОВИНКА ВІД САНДОЗ!

СУСПЕНЗІЯ* З 2-РАЗОВИМ ПРИЙОМОМ І НАЙДОСТУПНІШОЮ ЦІНОЮ![1,2,3]

Препарат № 1[4] у протоколах лікування дітей з гострими та рецидивуючими інфекціями[4,5]

- Для дітей від 2-х місяців[1]
- Точність дозування завдяки піпетці дозатора[1,2]
- Зручний дворазовий прийом[1]
- Доступна ціна[3]

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ АМОКСИКЛАВ® 2S[1]

Склад. *Діючі речовини:*

5 мл суспензії містить 400 мг амоксициліну у формі тригідрату та 57 мг кислоти клавуланової у формі калію клавуланату; допоміжні речовини: маніт (Е 421) та ін. **Фармакотерапевтична група.** Код АТС J01C R02. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Амоксиклаву® 2S мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит (підтверджений); гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т. ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т. ч. остеомієліти.

Діти. Препарат у формі суспензії призначають дітям віком від 2 місяців.

SANDOZ A Novartis Division

ЄВРОПЕЙСЬКА ЯКІСТЬ[1]

Список літератури

1. Інструкція для медичного застосування препарату.
2. Державний реєстр лікарських засобів України http://www.drlz.com.ua/
3. http://pharmbase.com.ua/poisk1/ - для порівняння використовувалися середньозважені аптечні ціни за липень 2017. Порівняння проводилося з амоксицилін клавуланатами у формі порошку для приготування оральної суспензії у дозі 400 мг / 57 мг в 5 мл.
4. Наказ МОЗ України № 181 від 21.04.2015 р., «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Дитяча отоларингологія». Під «препаратом № 1 в протоколах лікування» мається на увазі молекула амоксицилін клавуланової кислоти.
5. Рекомендації Британського торакального суспільства (БТС) з лікування негоспітальної пневмонії (НП) у дітей (2011) 4, НП.

* Під терміном «суспензія» мається на увазі порошок для приготування оральної суспензії. Препарат має протипоказання та може викликати побічні реакції, в тому числі серйозні. Для більш докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску. За рецептом.
РП UA/15213/01/01, видане МОЗ України.
Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua
Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

3-03-АМВ-АИГ-0817

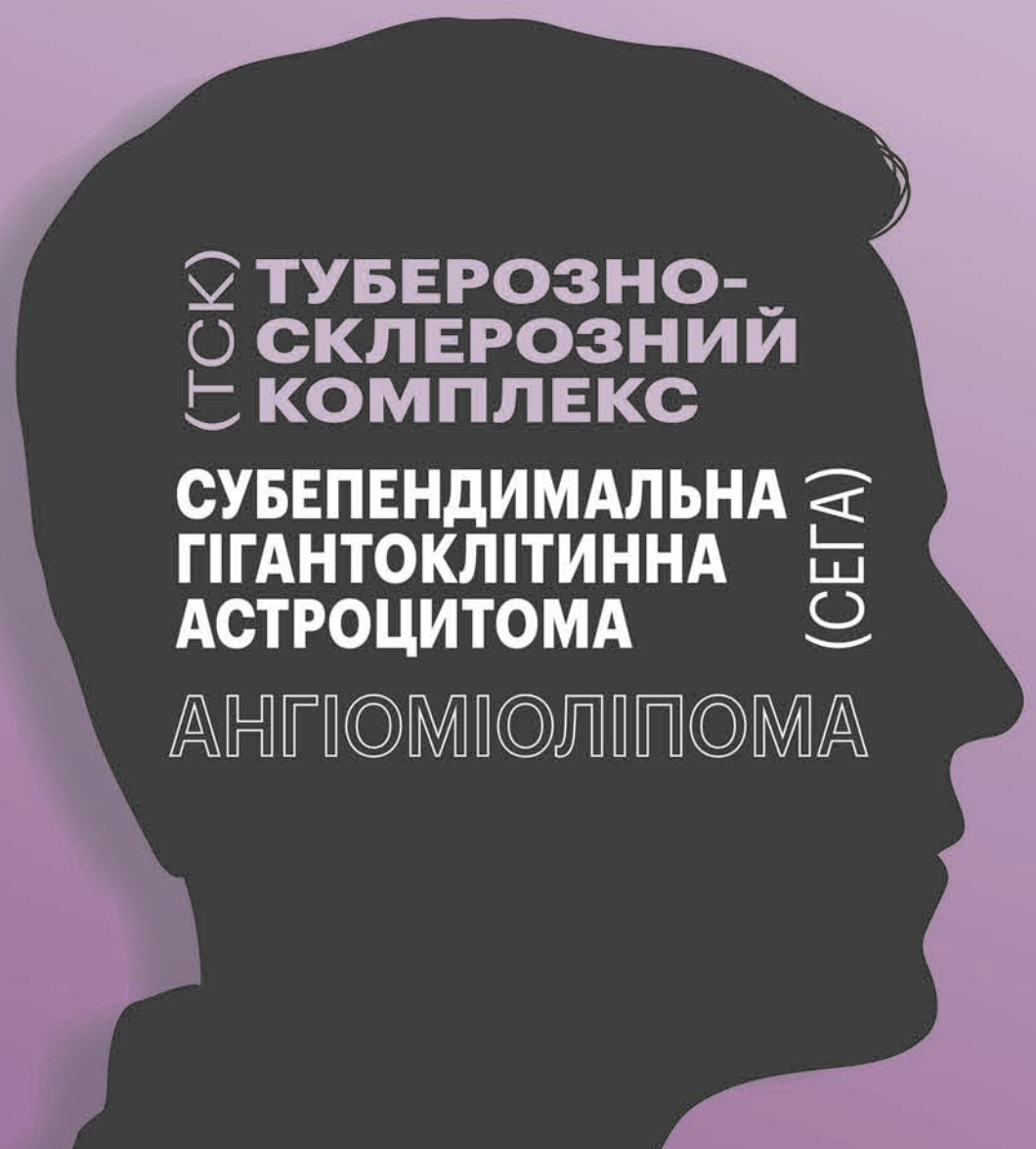
Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

* Загальний наклад із 15.08.2014 р.

Виходить 4 рази на рік

АФІНІТОР

сприяє тривалому контролю проявів СЕГА* при ТСК**, [1]



* СЕГА — субелендиментальна гігантоклітинна астроцитома
** ТСК — туберозно-склерозний комплекс

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Афінітор.[2]

Важливо: перед призначення лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.
Склад: *діюча речовина:* everolimus; 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг еверолімусу.
Лікарська форма. Таблетки.
Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.
Код АТС L01X E10.
Показання.
- Лікування прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2 негативного раку молочної залози у комбінації з екземестаном у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування.
- Лікування пацієнтів з нирково-клітинною карциномою на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії (спрямованої на фактор росту ендотелію судин).
- Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням.
- Лікування пацієнтів віком від 3 років із субепендимальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що вимагає терапевтичного втручання, за винятком хірургічного.
- Лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангіоміоліпомою, пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), у яких існує ризик ускладнень (наприклад розмір пухлини, наявність аневризми, наявність декількох пухлин або двобічні пухлини), які не потребують хірургічного втручання.

Доказ ґрунтується на аналізі зміни об'єму ангіоміоліпоми.
Дозування.
- Ниркова ангіоміоліпома, пов'язана із туберозно-склерозним комплексом (ТСК)

Рекомендована доза препарату Афінітор становить 10 мг 1 раз на добу.
- Нирково-клітинна карцинома (НКК), неоперабельні або метастатичні, добре чи помірно диференційовані нейроендокринні пухлини підшлункової залози (НЕП) на пізній стадії та гормон-рецептор-позитивний рак молочної залози.

Рекомендована доза Афінітору становить 10 мг 1 раз на добу. Лікування повинно тривати доти, доки спостерігається клінічний ефект або до появи неприйнятних проявів токсичності.
Протипоказання.
Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини. Чутливість до сиролімусу.
Побічні реакції.
Дуже часто: інфекції, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусити, отити; анемія, тромбоцитопенія; підвищення рівня глюкози, холестеролу, тригліцеридів, зниження рівня глюкози, зниження рівня фосфатів, анорексія; порушення смакових відчуттів, головний біль, судоми; перикардіальний випіт; пневмоніт, задишка, епістаксис, кашель, плевральний випіт; стоматит, діарея, запалення слизової оболонки, блювання, нудота; підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази; висипання, акне, вугровий дерматит, сухість шкіри, свербіж, ураження нігтів; втома, слабкість, периферичні набряки, гіпертермія, грижа післяопераційного рубця; зменшення маси тіла, зниження рівня імуноглобуліну G в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази, порушення рівня печінкових ферментів.
Часто: лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія, панцитопенія, коагулопатія, тромботична тромбоцитопенічна пурпура/гемолітичний уремічний синдром, гемоліз; цукровий діабет, гіпофосфатемія, гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпокаліємія, гіпокальціємія, дегідратація; безсоння, тривожність; сонливість, втрата смакових відчуттів; кон'юнктивіти, набряк повік, гіперемія ока; артеріальна гіпертензія, кровотечі, лімфоцеле, тромбоемболія вен, тромбоз трансплантата; тромбоемболія легеневої артерії, диспное, глоткові запалення, порушення дихання, кровохаркання, інфекції нижніх дихальних шляхів; гастрит, відчуття сухості у роті, біль у животі, дисфагія, диспепсія, панкреатит, зниження апетиту, метеоризм, запор, біль у ротовій порожнині та гортані; підвищення рівня білірубіну; долонно-підошовний еритродизестезійний синдром, рожевий лишай, еритема, шкірна ексфоліація, оніхоклазія, ураження шкіри, помірна алопеція, ранева інфекція, хірургічне ускладнення рани; біль у суглобах; підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність (у тому числі гостра ниркова недостатність), протеїнурія, інфекції сечовивідних шляхів; вторинна аменорея / дисбаланс ЛГ/ФСГ, аменорея, підвищення рівня ЛГ, нерегулярні менструації, менструації із затримкою, менорагія, вагінальні кровотечі, кісти яєчника, еректильна дисфункція; біль у грудях, біль, дратівливість.
Нечасто: істинна еритроцитарна аплазія; гіпогонадизм у чоловіків (знижений рівень тестостерону, підвищення фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів); агресія; застійна серцева недостатність; припливи, тромбоз глибоких вен; гострий респіраторний дистрес-синдром, легеневий альвеолярний протеїноз; гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця; ангіоневротичний набряк; рабдоміоліз, міалгія; некроз ниркових канальців, пієлонефрит; порушення загоєння ран, порушення ходи.
Рідко: лейкоцитокластичний васкуліт.
Невідомої частоти: гіперчутливість; вперше виявлений цукровий діабет.
Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.
Категорія відпуску. За рецептом.
Реєстраційне посвідчення № UA/11439/01/01; UA/11439/01/02; UA/11439/01/03.

Література:
1. Bissler J., Kingswood J., Radzikowska E, Zonnenberg B, Elena Belousova5, Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. PLoS ONE 12(8): e0180939. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180939. **2.** Інструкція для медичного застосування препарату Афінітор.

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів з медичною тематикою. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г); Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

921193/AFI/03.17/A3/15000

АФІНІТОР
таблетки
еверолімус

NOVARTIS

Дэвид Н. Франц, отделение педиатрии; **Джейми К. Кэйпел**, отделение неврологии, клиника туберозного склероза, медицинский центр Детского госпиталя Цинциннати, Университетский медицинский колледж, г. Цинциннати, США

Ингибиторы mTOR в медикаментозном лечении комплекса туберозного склероза и их потенциальная роль при других редких нарушениях нервно-психического развития

Комплекс туберозного склероза (КТС) представляет собой редкое генетическое заболевание, для которого характерно поражение многих органов и систем организма. Установлено, что при КТС имеет место дисрегуляция сигнального пути мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR), и накопленная к настоящему времени доказательная база поддерживает использование в лечении пациентов с данной патологией инновационных препаратов, принадлежащих к классу ингибиторов mTOR. На сегодняшний день убедительно продемонстрировано, что применение ингибиторов mTOR эффективно при разных клинических проявлениях КТС, поэтому можно с уверенностью утверждать, что в скором времени данный терапевтический подход станет общепринятым. Кроме того, mTOR в настоящее время рассматривается как потенциальная цель для фармакологического воздействия и при ряде других редких заболеваний, в молекулярной патофизиологии которых также играют важную роль нарушения функционирования данного сигнального пути.

Введение

КТС – редкое аутосомно-доминантное заболевание, при котором отмечается развитие в разных органах узловых доброкачественных опухолевидных образований – гамартом [1-3]. Согласно экспертным оценкам, частота КТС составляет 1 на 6000 новорожденных, а в целом в мире данное заболевание зафиксировано примерно у 1,5 млн человек [1, 2, 4]. Хотя КТС может клинически манифестировать различным по степени тяжести поражением многих органов, прежде всего данное заболевание проявляется неврологической симптоматикой (включая судорожные припадки), нарушениями нервно-психического развития (такими, как умственная отсталость и аутизм) и опухолевидными поражениями головного мозга, легких, почек и кожи [1]. Обновленное консенсусное руководство по ведению пациентов с КТС, принятое в 2012 г., рекомендует использование системной терапии ингибиторами mTOR, поскольку данный подход дает возможность одновременно воздействовать на многочисленные клинические проявления этого заболевания [5].

Материалы и методы

Выполнен поиск опубликованных в базах данных PubMed/Medline ключевых клинических исследований по оценке эффективности ингибиторов mTOR в лечении субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом (СЭГА), ангиомиолипом, лимфангиолейомиоматоза (ЛАЛМ), ангиофибром и эпилепсии у пациентов с КТС. Для поиска информации о применении этих препаратов при других редких заболеваниях использовались термины «mTOR», «ингибитор mTOR» и «ингибирование mTOR».

Клинические проявления, ассоциированные с КТС

Кортикальные туберсы, субэпендимальные узлы (СЭУ) и СЭГА представляют собой основные патологические опухолевидные образования, которые выявляют в головном мозге таких больных [1]. Кортикальные туберсы, которые формируются во время эмбриогенеза, могут обнаруживаться уже при рождении, их выявляют у 80-90% пациентов с КТС [1, 2, 6]. Считается, что наличие туберсов ассоциировано с судорожными припадками, умственной отсталостью, поведенческими отклонениями и аутизмом [6, 7]. СЭУ, которые представляют собой бессимптомные гамартомы, выступающие в просвет желудочков головного мозга, встречаются примерно у 90% лиц с КТС. При этом лишь примерно у 5-20% пациентов они могут трансформироваться в СЭГА [1, 8]. СЭГА представляют собой медленно растущие глионейронные опухоли, которые развиваются вблизи отверстия Монро и способны вызывать гидроцефалию, повышение внутричерепного давления и смертельный исход вследствие нарушения оттока цереброспинальной жидкости [1, 6]. До начала применения медикаментозной терапии, способной уменьшить объем опухоли, методом выбора в лечении растущих симптомных СЭГА являлась хирургическая резекция [9, 10].

Наиболее частым нарушением со стороны центральной нервной системы у пациентов с КТС является эпилепсия – ее диагностируют у 90% больных [11, 12]. Фокальные судорожные припадки и младенческие судороги представляют собой наиболее типичные виды судорог у пациентов с КТС. Младенческие судороги, как правило, возникают на первом году жизни примерно у трети детей с КТС [10, 11]. Раннее начало младенческих судорог ассоциировано с неутешительными исходами в плане психоневрологического развития и с неудовлетворительным контролем судорожной активности в будущем [1, 13, 14].

При КТС в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы, в том числе головной мозг, почки, легкие, сердце и кожа. Почечные проявления заболевания отмечаются примерно у 55-90% пациентов, в то время как ангиомиолипомы обнаруживаются у 75% пациентов [6]. Почечные ангиомиолипомы являются наиболее частой причиной смерти пациентов с КТС, поскольку потенциально способны приводить к почечной недостаточности и кровотечениям [15].

ЛАЛМ – наиболее распространенное легочное проявление КТС, характеризующееся кистозными поражениями легких. ЛАЛМ также спорадически встречается у лиц без данного генетического заболевания [16]. ЛАЛМ диагностируется примерно у 30-40% пациентов с КТС (почти исключительно у женщин) и может приводить к деструкции легочной паренхимы, вследствие которой развивается прогрессирующая одышка при физической нагрузке и рецидивирующий пневмоторакс [16-18].

Сердечные рабдомиомы представляют собой частое первоначальное клиническое проявление КТС, имеющее место у 33% пациентов. Клиническое течение рабдомиом обычно бессимптомное, и они спонтанно регрессируют с возрастом [19, 20], однако в редких случаях эти опухоли ввиду своей локализации могут вызывать аритмию и сердечную недостаточность [21].

У большинства пациентов (>90%) имеются кожные проявления заболевания: гипомеланотические макулы, ангиофибромы и/или бляшки на коже головы, ногтевые или околоногтевые фибромы, участки «шагреневой кожи» и сочетание разнообразных поражений кожи в виде конфетти.

Ангиофибромы встречаются примерно у 80% лиц с КТС в возрасте старше 5 лет и в типичных случаях расположены на лице [3]. Характерные красные или розовые узлы часто формируются в первые годы жизни и с возрастом становятся более выраженными [22]. Несмотря на применение многочисленных методов дерматологического лечения (в некоторых случаях включающих хирургическое иссечение), ангиофибромы часто рецидивируют [22].

Значение сигнального пути mTOR в патогенезе КТС

В норме сигнальный каскад mTOR (также известный как путь фосфатидилинозитол-3-киназы [PI3K]/протеинкиназы B [Akt]/mTOR) играет важную роль в процессах роста, пролиферации и выживаемости клеток (рис.) [23]. Разные стимуляторы, такие как факторы роста (например, инсулиноподобный фактор роста 1 [IGF-1]), связываются с рецепторами тирозинкиназы (например, IGF-1R), что приводит к фосфорилированию PI3K [23]. Результатом этой активации PI3K становится каскад событий фосфорилирования, вызывающий активацию протеинкиназы B (Akt), которая в свою очередь ингибирует комплекс TSC1/TSC2. Ингибирование комплекса TSC1/TSC2 обусловливает гиперактивацию mTOR, приводящую к избыточному клеточному росту и пролиферации [23-25]. Два дополнительных белка – кодируемый геном *NF1* нейрофибромин и кодируемый геном *NF2* мерлин (участвующий в подавлении развития опухолей) – также действуют как отрицательные регуляторы пути mTOR [26, 27]. mTOR образует два различных мультипротеиновых комплекса – mTORC1 и mTORC2, которые дифференцируются в зависимости от своих партнеров по взаимодействию (регуляторный ассоциированный белок mTOR [RAPTOR] для mTORC1 и рапамицин-нечувствительный партнер mTOR [RICTOR]/SIN1 для mTORC2), селективности по отношению к субстрату и чувствительности к рапамицину (сиролимус) и его аналогам (например, к эверолимусу) [25, 28]. Нисходящие регуляторные эффекты mTORC1 включают транскрипцию генов и трансляцию белков, пролиферацию и выживание клеток, а также ангиогенез, в то время как mTORC2, как считается, опосредует цитоскелетную динамику [28]. Дисрегуляция пути mTOR связана с развитием многих видов опухолей (включая КТС), а также ряда неврологических расстройств [23, 28].

КТС вызван мутацией в гене *TSC1* или *TSC2*, «выключение» которых вызывает конститутивную активацию сигнального пути mTOR. Это приводит к аномальному клеточному росту/пролиферации и последующему образованию гамартомных поражений [25, 29]. Открытие взаимосвязи между TSC1/TSC2 и mTOR привело к такому важному клиническому достижению, как использование ингибиторов mTOR (в частности, сиролимуса и его аналога – эверолимуса) с целью лечения ряда клинических проявлений КТС. Сиролимус и эверолимус действуют путем связывания и формирования комплекса с FK506-связывающим белком-12 (FKBP12), который затем ингибирует mTORCl (рис.) [24].

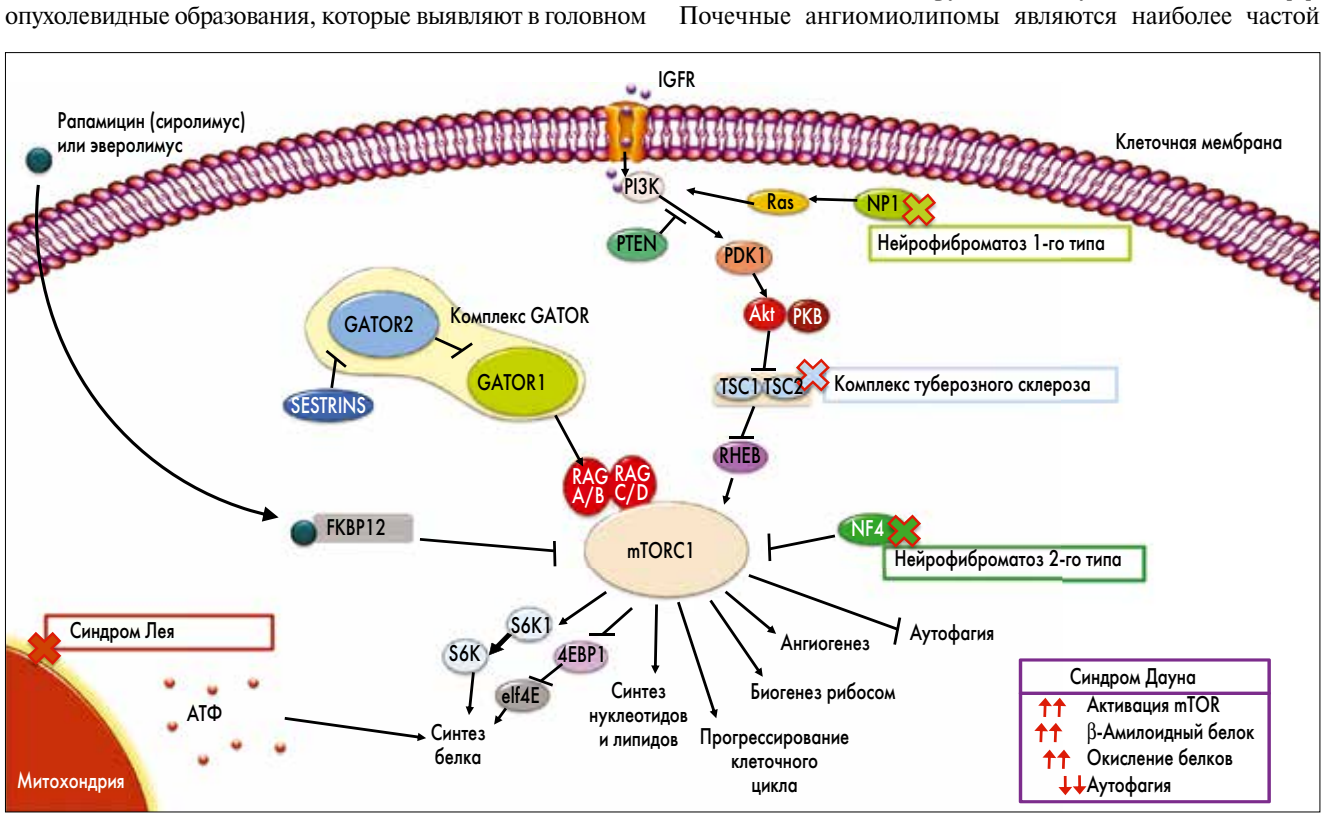


Рис. Сигнальный путь mTOR и его возможная роль при редких заболеваниях

Стимуляторы, такие как IGF, связываются с рецепторами тирозинкиназы, что приводит к фосфорилированию PI3K [23]. Каскад последующих реакций фосфорилирования приводит к активации протеинкиназы B (Akt), которая в свою очередь фосфорилирует и ингибирует комплекс TSC1/TSC2 – отрицательный регулятор mTOR. Как следствие, ингибирование комплекса TSC1/TSC2 приводит к активации mTOR [23-25]. NFI-кодируемый нейрофибромин и NF2-кодируемый белок мерлин также действуют как отрицательные регуляторы пути mTOR. Нейрофибромин функционирует как Ras-ГТФаза-активирующий протеин, который ингибирует эффекты, оказываемые Ras на PI3K [26], в то время как белок мерлин напрямую воздействует на комплекс mTOR1 (mTORC1) [27]. Сиролимус и эверолимус формируют комплексы с FK506-связывающим протеином-12 (FKBP12), что приводит к подавлению активности mTORC1 [24]. Хотя данные механизмы являются сложными и не до конца ясными при синдромах Лея и Дауна, доказательства демонстрируют взаимосвязь между активностью mTOR и содержанием АТФ (синдром Лея) и между сниженной аутофагией, усиленной продукцией белка и оксидацией с гиперактивацией mTOR (синдром Дауна) [62, 65, 66].

Продолжение на стр. 4.

Дэвид Н. Франц, отделение педиатрии; **Джейми К. Кэйпел**, отделение неврологии, клиника туберозного склероза, медицинский центр Детского госпиталя Цинциннати, Университетский медицинский колледж, г. Цинциннати, США

Ингибиторы mTOR в медикаментозном лечении комплекса туберозного склероза и их потенциальная роль при других редких нарушениях нервно-психического развития

Продолжение. Начало на стр. 3.

Ингибиторы mTOR в лечении клинических проявлений, ассоциированных с КТС

СЭГА, ассоциированные с КТС

Опыт применения сиролимуса в лечении СЭГА был проанализирован в серии сообщений о клинических случаях, а также оценен в качестве вторичной конечной точки в клиническом исследовании II фазы с участием небольшого количества пациентов. Было показано, что применение сиролимуса обеспечивает очевидную регрессию СЭГА [30-32].

Эверолимус более широко изучали в лечении СЭГА – оценке его эффективности были посвящены долгосрочные исследования II и III фазы [33-36]. В ходе 6-месячного открытого исследования II фазы, включавшего 28 пациентов, на фоне лечения эверолимусом было продемонстрировано значимое уменьшение объема опухоли по сравнению с исходным: примерно у 75% пациентов – более чем на 30%, а у 32% пациентов – более чем на 50% [33]. Примечательно, что достигнутое уменьшение размеров опухоли оставалось стойким и в течение расширенной фазы исследования (медиана лечения – 5,65 года) [37].

В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы с участием 117 пациентов с СЭГА и КТС лечение эверолимусом (медиана – 9,6 мес) ассоциировалось с достоверно более высокой частотой достижения ответа со стороны СЭГА (уменьшение объема СЭГА более чем на 50%) по сравнению с плацебо (35% в сравнении с 0%; p <0,0001) [35]. Анализ данных 111 пациентов, которые получили как минимум одну дозу эверолимуса (во время двойной слепой или последующей открытой фазы исследования), выявил, что частота ответа со стороны СЭГА увеличилась до 57,7% в течение периода, медиана которого составила 47,1 мес (3,9 года), а достигнутое уменьшение размера СЭГА (медиана) сохранялось и даже незначительно продолжалось в течение всего исследования [38]. В целом клинические данные исследований II и III фазы свидетельствуют о целесообразности применения эверолимуса при КТС-ассоциированных СЭГА, а результаты исследований II фазы послужили основанием для одобрения Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) США использования эверолимуса с целью лечения СЭГА у взрослых и детей с КТС [39].

Почечная ангиомиолипома, ассоциированная с КТС

Эффективность применения эверолимуса в лечении пациентов с почечной ангиомиолипомой оценивали в ходе крупного клинического исследования III фазы EXIST-2, а также в подгруппе участников исследования EXIST-1, у которых имело место сочетание СЭГА и почечной ангиомиолипомы [40, 41]. В исследовании EXIST-2 частота ответа со стороны ангиомиолипомы (уменьшение объема на 50% или больше при отсутствии других факторов) после примерно 8 мес лечения составила 42% у пациентов, получавших эверолимус, и 0% у пациентов, получавших плацебо (p <0,0001) [40]. Этот показатель увеличился до 54% у пациентов, получавших лечение эверолимусом в течение периода, медиана которого составляла 29 мес [42], и до 58% – на момент завершения открытой расширенной фазы (медиана длительности воздействия – 46,9 мес) [43]. На основании результатов основной фазы исследования EXIST-2 эверолимус был одобрен FDA США для лечения взрослых пациентов с почечной ангиомиолипомой и КТС [39]. Аналогично результатам исследования EXIST-2, в исследовании EXIST-1 было сообщено, что частота ответа в подгруппе пациентов с СЭГА и ангиомиолипомой (преимущественно педиатрическая популяция) составила 53,3% для эверолимуса и 0% для плацебо после курса лечения, медиана длительности которого составляла 9,6 и 8,3 мес соответственно. У 80% пациентов было достигнуто уменьшение размера почечной ангиомиолипомы на 50% и более после 48 недель (11 мес) лечения [41].

Сиролимус не был одобрен для лечения почечной ангиомиолипомы, но его применение оценивалось в ходе нескольких небольших открытых клинических исследований II фазы [32, 44-46]. Bissler и соавт. обнаружили, что введение сиролимуса способствовало уменьшению размера ангиомиолипомы и улучшению легочной функции в течение 12 мес лечения [44]. Однако через 12 мес, после прекращения терапии сиролимусом, размеры поражения и несколько показателей легочной функции приблизились к исходным, свидетельствуя о том, что необходимая продолжительность терапевтического ингибирования mTOR должна быть весьма долгой или неопределенной по длительности [44]. Davies и соавт. выполнили более длительное исследование и у 50% пациентов выявили сохранение положительного ответа со стороны ангиомиолипомы (исчезновение поражения или уменьшение его размеров на 30% и более от суммы максимальных диаметров целевых очагов поражения) в течение 2 лет [45].

В ходе одного многоцентрового клинического исследования II фазы были оценены эффекты, оказываемые сиролимусом на многочисленные поражения у взрослых с КТС. В течение одного года лечения исследователи зафиксировали уменьшение размера почечных ангиомиолипом, размера СЭГА и ангиомиолипом печени, а также субъективное улучшение клинического течения кожных поражений и снижение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) D в крови [32].

ЛАЛМ, ассоциированный с КТС

Применение как сиролимуса, так и эверолимуса оценивали в лечении ЛАЛМ в ходе ряда исследований, включавших преимущественно пациентов со спорадически возникшим заболеванием, хотя среди них было и незначительное количество пациентов с КТС-ассоциированным ЛАЛМ [47-50]. В ходе многоцентрового плацебо-контролируемого исследования MILES у 89 пациентов с ЛАЛМ (8 – с сопутствующим диагнозом КТС), получавших лечение сиролимусом (n=46) в течение 12 мес, были продемонстрированы улучшение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и качества жизни, а также стабилизация объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) [47]. Эти результаты послужили основанием для одобрения FDA США применения сиролимуса с целью лечения ЛАЛМ [51].

Использование сиролимуса в лечении ЛАЛМ также оценивали в двух ретроспективных исследованиях [48, 49]: сообщалось об улучшении или стабилизации легочной функции даже при минимальных остаточных концентрациях препарата (<5 нг/мл) [48] наряду со стойкими клиническими эффектами в течение периода лечения продолжительностью примерно 3,5 года [49].

Недавно использование эверолимуса также было оценено в проспективном исследовании, которое включало 24 пациента с ЛАЛМ (из них 5 – с ЛАЛМ, ассоциированным с КТС). Было показано улучшение $ОФВ_1$, стабилизация ФЖЕЛ и снижение уровней VEGF-D и коллагена IV в сыворотке крови; однако оптимальное дозирование эверолимуса при его применении по данному показанию нуждается в дальнейшем изучении [50].

Судорожные припадки, ассоциированные с КТС

Хотя ни один из ингибиторов mTOR в настоящее время не имеет специфических показаний к применению в качестве средства для лечения судорожных припадков, ассоциированных с КТС, недавно полученные клинические доказательства демонстрируют многообещающие перспективы использования препаратов этого класса при данной патологии. Согласно нескольким сообщениям, сиролимус может быть эффективен в лечении судорог, ассоциированных с КТС [52-54]. Так, терапия сиролимусом, назначенная более чем на 10 мес 10-летней девочке, способствовала снижению ежедневной судорожной активности с 5-10 до 1-5 припадков в сутки и полному прекращению кластерных (серийных) судорожных припадков [52]. При анализе серии клинических случаев, включавшей 7 детей с КТС, было выявлено, что спустя 12 мес терапии сиролимусом у всех пациентов достигался контроль судорог [53]. По данным анализа второй серии случаев, также включавшей 7 детей с КТС и рефрактерными судорожными припадками, сообщалось, что у большинства пациентов отмечалось уменьшение их количества на 50-90% [54]. В недавно завершенном небольшом рандомизированном клиническом исследовании с участием 23 детей (в возрасте от 3 мес до 12 лет) с КТС лечение сиролимусом снизило общую частоту судорожных припадков на 41% в сравнении со стандартной терапией, но это изменение не достигло статистической значимости (p=0,11) [55].

Возможности использования эверолимуса также были оценены при КТС-ассоциированных судорожных припадках [33, 56]. Результаты проспективного исследования I/II фазы, напрямую оценивавшего применение эверолимуса в лечении рефрактерных судорожных припадков, ассоциированных с КТС, продемонстрировали снижение их частоты на 50% и более у 12 из 20 пациентов через 12 недель лечения [56]. В исследовании II фазы терапия эверолимусом ассоциировалась с клинически значимым снижением общей частоты клинически манифестных и субклинических судорог (медиана изменения, –1 судорожный припадок; p=0,02) у пациентов с СЭГА. Из 16 пациентов, данные электроэнцефалографии которых были доступны, частота судорог снизилась у 9 пациентов через 6 мес; у 5 пациентов вообще не отмечалось припадков [33].

Недавно были обнародованы результаты первого исследования III фазы по оценке применения ингибитора mTOR (эверолимуса) при рефрактерных судорожных припадках, ассоциированных с КТС (ClinicalTrials.gov NCT01713946) [57]. В этом проспективном рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивали эффективность эверолимуса в двух различных диапазонах остаточных концентраций (низкие – 3-7 нг/мл; высокие – 9-15 нг/мл) с таковой плацебо в уменьшении частоты судорожных припадков (N=36) при их добавлении к уже получаемым противоэпилептическим препаратам. Через 18 недель лечения выраженная в процентах медиана уменьшения частоты судорожных припадков оказалась достоверно выше при применении эверолимуса (29,3% – в низких концентрациях и 39,6% – в высоких концентрациях по сравнению с 14,9% на фоне приема плацебо; p=0,0028 и p <0,0001 соответственно), а количество лиц, у которых достигнут ответ на лечение (снижение частоты судорожных припадков на 50% или более), было достоверно больше на фоне терапии эверолимусом (28,2% – в низких концентрациях и 40% – в высоких концентрациях по сравнению с 15,1% при приеме плацебо; p=0,0077 и p <0,0001 соответственно) [57]. Эти предварительные результаты указывают, что дополнительное лечение эверолимусом может быть эффективным в снижении частоты рефрактерных судорожных припадков у пациентов с КТС.

Нейропсихические расстройства, ассоциированные с КТС

Ингибиторы mTOR также могут обоснованно рассматриваться в качестве вариантов для применения в лечении нейропсихических расстройств и нарушений психоневрологического развития, ассоциированных с КТС (TAND; в том числе – интеллектуальной недостаточности и аутизма). В недавно завершенном доклиническом испытании у взрослых крыс с мутациями гена *TSC2* и экспериментальным эпилептическим статусом, а также в описании клинического случая у пациента с КТС сообщалось об улучшении социального поведения (включая поведенческие стереотипы, связанные с аутизмом) после терапии ингибитором mTOR эверолимусом [58, 59].

Однако ингибиторы mTOR пока не были адекватно оценены либо одобрены для лечения нарушений психоневрологического развития при КТС, особенно у детей раннего возраста. Также крайне важно установить безопасность и общее влияние ингибиторов mTOR в педиатрической популяции еще до проведения более длительных и масштабных клинических исследований. В будущем ожидается получение дополнительной информации об эффектах, оказываемых ингибиторами mTOR при КТС-ассоциированных нейропсихических расстройствах, включая вторичный анализ результатов исследования EXIST-3 и результатов нескольких исследований II фазы (NCT01289912, NCT01954693).

Обоснование потенциального применения ингибиторов mTOR по другим инновационным показаниям

Помимо КТС, применение ингибиторов mTOR было изучено при ряде других редких заболеваний, при которых имеет место дисрегуляция сигнального пути mTOR.

Синдром Лея

Генетические дефекты, отмечаемые при синдроме Лея, приводят к нарушению функции митохондрий, что обусловливает развитие целого ряда серьезных проблем со здоровьем. У пациентов могут иметь место такие симптомы, как респираторные нарушения, паралич глазодвигательного и других черепных нервов, патологические непроизвольные движения, задержка развития моторики, умственная отсталость и судорожные припадки [60]. Хотя время дебюта заболевания может варьировать, оно, как правило, манифестирует уже на первом году жизни ребенка. Синдром Лея характеризуется диффузной мультифокальной спонгиозной дегенерацией различных участков головного мозга, и многие пациенты умирают в течение нескольких лет после появления первых симптомов заболевания [60].

В доклиническом испытании у мышей с «выключенным» геном *Ndufs4* (белок, кодируемый геном *Ndufs4*, участвует в сборке, обеспечении стабильности и активности комплекса I митохондриальной цепи транспорта электронов) введение рапамицина улучшало состояние здоровья животных и повышало их выживаемость [61].

Механизм этого феномена пока не вполне понятен, однако считается, что снижение активности mTOR может «сдвигать» клеточный метаболизм в направлении катаболизма аминокислот и подавления гликолиза, и таким образом уменьшается накопление промежуточных продуктов гликолиза, которое ассоциировано с синдромом Лея [61].

Дополнительное исследование указывает, что ингибирование mTOR может помочь при синдроме Лея посредством сохранения в клетках аденозинтрифосфата (АТФ). Митохондрии обеспечивают клетки энергией благодаря синтезу АТФ, содержание которого, как было установлено, снижается при митохондриальных заболеваниях; это приводит к дегенерации нейронов, как при синдроме Лея [62]. В исследовании *in vitro* рапамицин вводили в нейроны с митохондриальными дефектами, что обеспечивало значимое повышение уровня АТФ на фоне замедления продукции белка [62]. Существует предположение, что снижение интенсивности энергозатратного процесса белкового синтеза при ингибировании mTOR позволяет сохранить в клетке большее количество АТФ [62].

Хотя исследования по оценке возможного применения ингибиторов mTOR при синдроме Лея находятся на очень ранней стадии, полученные на сегодня доклинические результаты являются весьма обнадеживающими, поскольку в настоящее время вообще отсутствует какое-либо эффективное лечение данного заболевания.

Синдром Дауна

Синдром Дауна представляет собой генетическое заболевание (трисомия по 21-й хромосоме), ассоциированное с интеллектуальной недостаточностью [63]. Синдром Дауна характеризуется нарушениями морфологии дендритных клеток и синаптической пластичности, а mTOR, как считается, участвуют в процессах роста и разветвления дендритов в гиппокампе [64]. На модели синдрома Дауна у мышей было показано, что активность mTOR в дендритах гиппокампа увеличена [64]. Это увеличение после введения рапамицина было обратимым. В настоящее время изучается, способен ли рапамицин устранять проблемы с обучением, ассоциированные с синдромом Дауна.

Гиперактивация пути PI3K/Akt/mTOR (по сравнению с контролем) также наблюдалась в образцах тканей, взятых при аутопсии тел пациентов с синдромом Дауна [65]. Выдвигается гипотеза о том, что причинным фактором синдрома Дауна может выступать трипликация гена, кодирующего β-амилоидный белок, которая приводит к его избыточному образованию. В сочетании со сниженной аутофагией вследствие усиленной активации mTOR это может приводить к накоплению β-амилоидного пептида в головном мозге и способствовать развитию у пациентов с синдромом Дауна нейродегенеративных процессов и деменции альцгеймеровского типа [65]. Также считается, что при нейродегенеративных заболеваниях (в том числе – при синдроме Дауна) значимая роль принадлежит оксидативному стрессу. На модели синдрома Дауна у мышей продемонстрировано, что окисление белков было повышено ввиду снижения протективного эффекта аутофагии вследствие гиперактивации пути mTOR [66]. При введении рапамицина окисление белков в клетках уменьшалось [66].

Нейрофиброматоз 1-го и 2-го типов

Нейрофиброматоз представляет собой аутосомно-доминантное генетическое заболевание, которое классифицируется на 1-й и 2-й типы. Нейрофиброматоз 1-го и 2-го типов вызван инактивирующими мутациями в генах *NF1* и *NF2* соответственно [67]. «Выключение» гена *NF1*, кодирующего белок нейрофибромин, приводит к развитию нейрофибром на периферических нервах или вокруг них, а также к образованию пигментированных опухолей кожи и радужной оболочки глаза [67]. Примерно у 1/3 пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа отмечается плексиформная (гроздевидная) нейрофиброма, которая обезображивает внешность, может вызывать сдавление различных структур тела, неврологическую дисфункцию и болевой синдром [68].

Доказательная база свидетельствует о том, что нейрофибромин принимает участие в отрицательной регуляции пути mTOR. Результаты клинического исследования II фазы, в которое были включены пациенты с прогрессирующими плексиформными нейрофибромами, продемонстрировали умеренно выраженное замедление прогрессирования заболевания на фоне лечения сиролимусом [68]. Однако данные аналогичного исследования II фазы, в котором оценивали применение сиролимуса при непрогрессирующих плексиформных нейрофибромах, показали, что препарат не вызывает какого-либо уменьшения размеров опухоли [69]. При анализе серии клинических случаев, включавшей пациентов с симптомными плексиформными нейрофибромами, было продемонстрировано, что сиролимус уменьшал выраженность болевого синдрома, хотя и не уменьшал размер опухоли [70]. Отсутствие противоопухолевого ответа при применении сиролимуса у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа может быть обусловлено альтернативными компенсаторными механизмами (например, усилением активности Akt по механизму обратной связи), включающимися после ингибирования mTOR [71].

При нейрофиброматозе 2-го типа (более редкий подтип заболевания) отмечается «выключение» гена *NF2*, который кодирует регуляторный белок мерлин, участвующий в подавлении развития опухолей. Отсутствие белка мерлина приводит к развитию доброкачественных опухолей, именуемых шванномами, которые могут расти по ходу слуховых нервов, приводя к глухоте, и сдавливать нервы, обусловливая повышение внутричерепного давления, дисфункцию нервов и болевой синдром [67]. Было установлено, что как и нейрофибромин, белок мерлин выступает отрицательным регулятором пути mTOR [72]. Рапамицин останавливал рост шванномы у мышей и на модели *in vitro* [72]. Однако в исследовании II фазы, в котором оценивали применение эверолимуса в лечении прогрессирующих вестибулярных шванном, ни у одного из пациентов не было отмечено ответа на лечение (уменьшение размера опухоли на 15% и более) [73]. Ограниченная активность эверолимуса при вестибулярных шванномах также может объясняться активацией механизма отрицательной обратной связи после ингибирования mTOR [73].

Безопасность ингибирования mTOR при КТС

Имеющиеся в настоящее время данные исследований убедительно свидетельствуют, что ингибирование mTOR (в особенности – с помощью эверолимуса) остается эффективным и безопасным в течение весьма длительного лечения по поводу определенных проявлений КТС. Однако при использовании сиролимуса либо эверолимуса все же следует принимать во внимание нежелательные явления (НЯ), рассматриваемые как классовые эффекты всех ингибиторов mTOR (включающие неинфекционный пневмонит, инфекции, изъязвление слизистой оболочки полости рта, нарушение процесса заживления ран и метаболические расстройства, такие как гипергликемия и дислипидемия) [39, 51]. Данные НЯ можно контролировать путем временного прекращения приема препарата либо коррекции его дозы в зависимости от степени тяжести того или иного НЯ [39]. В то время как данные о долгосрочном применении сиролимуса при КТС отсутствуют, клинический опыт использования эверолимуса у пациентов с КТС и почечными ангимиолипомами либо СЭГА указывает, что длительная терапия этим препаратом в целом хорошо переносится; большинство НЯ, зарегистрированных при его применении, были легкими либо умеренными по степени тяжести [36-38, 43, 74, 75].

Долгосрочное ингибирование mTOR при КТС

В то время как изучение терапии ингибиторами mTOR по вышеупомянутым инновационным показаниям в качестве возможного варианта продолжается, при КТС она уже одобрена в качестве современной стратегии лечения. При данном заболевании актуальным вопросом является оценка эффектов ее долгосрочного применения.

КТС представляет собой хроническое заболевание, которое может манифестировать уже в раннем возрасте, поэтому весьма вероятно, что пациенты (включая детей) будут нуждаться в пожизненной терапии ингибиторами mTOR. Выраженность некоторых более поздних проявлений КТС можно уменьшить либо предотвратить их возникновение посредством раннего назначения ингибитора mTOR. Однако начало терапии у детей и подростков может также иметь и другие последствия. Поэтому важно проанализировать эффективность и безопасность лечения ингибиторами mTOR у детей и подростков и его потенциальное долгосрочное воздействие на процессы роста и полового созревания.

Если пациенты получают долгосрочную терапию ингибиторами mTOR, важное значение приобретает стойкость терапевтического ответа. Долгосрочные данные, недавно полученные в ходе исследований EXIST-1 [38] и EXIST-2 [43], продемонстрировали стойкое и более выраженное клиническое преимущество эверолимуса по сравнению с краткосрочными первичными анализами [35, 40]. При этом в подгруппе доступных для оценки участников исследования EXIST-2, за которыми осуществлялось наблюдение и после прекращения терапии эверолимусом (n=7), было зафиксировано увеличение размера ангиомиолипом более чем на 50% в период от прекращения применения препарата до истечения 48 недель после завершения лечения [76]. Эти результаты подчеркивают необходимость длительного, постоянного лечения КТС.

Хотя данные о долгосрочном воздействии ингибиторов mTOR у детей и подростков, включая влияние этих препаратов на рост и половое созревание, являются ограниченными, в исследовании EXIST-1 сообщалось о том, что эверолимус не оказывал значимого эффекта на течение пубертатного периода или развитие пациентов с КТС (медиана длительности воздействия составляла 47 мес) [38]. Кроме того, при ретроспективном анализе популяции пациентов, перенесших трансплантацию почки и также получавших ингибиторы mTOR, была оценена когорта из 31 пациента и сообщено, что долгосрочная терапия ингибиторами mTOR не влияла на рост и половое созревание (средняя длительность последующего наблюдения – 4,9 года) [77]. Дальнейшее запланированное наблюдение за популяцией участников исследования EXIST-1 должно предоставить дополнительные доказательства в отношении влияния эверолимуса на рост и половое созревание детей и подростков.

Выводы и перспективы

Недавние исследования, посвященные КТС, в очередной раз подчеркнули особую ценность таргетной терапии, в основе которой лежит воздействие на молекулярные патофизиологические механизмы развития заболевания. КТС может служить моделью для демонстрации возможности модификации приобретенных и врожденных генетических дефектов, вызывающих дисфункцию головного мозга. Цель проводимых в настоящее время исследований состоит в определении роли ингибирования mTOR при неврологических расстройствах и нарушениях развития, которые не связаны с КТС (например, при синдромах Лея, Дауна и нейрофиброматозе 1 и 2-го типов), но имеют с ним общую характеристику, а именно – гиперактивацию сигнального пути mTOR. Для достижения этой цели необходимо лучшее понимание фундаментальных особенностей молекулярной патофизиологии этих различных врожденных и приобретенных заболеваний. Кроме того, отдельной серьезной проблемой также остается отбор пациентов для участия как в фундаментальных научных, так и в клинических исследованиях. Однако уже имеющиеся результаты исследований в этих областях показывают, что после дальнейшего изучения ингибирование mTOR вполне может стать вариантом терапии при вышеуказанных неврологических нарушениях, для лечения которых в настоящее время имеется крайне мало возможностей.

Помимо дальнейшего изучения ингибирования mTOR при редких неврологических расстройствах, дальнейшие исследования также будут сфокусированы на определении оптимального использования ингибиторов mTOR при КТС, включая дозирование при краткосрочном и долгосрочном применении, а также установлении того возраста, в котором наиболее целесообразно начинать терапию. В последнее время отмечается существенный интерес к определению стратегий лечения тех пациентов с КТС, у которых это заболевание было диагностировано в раннем детском возрасте, т.е. в тот период, когда потенциальные эффекты ингибиторов mTOR или других лекарственных средств (при условии их максимально раннего применения) могут радикально уменьшить или даже предотвратить развитие ряда клинических проявлений заболевания (включая судорожные припадки, задержку развития, аутизм, заболевание почек, опухоли кожи и другие поражения). Ингибиторы mTOR все шире используют в лечении не только гамартомных и онкологических проявлений КТС, но и в качестве вспомогательной терапии при эпилепсии и интеллектуальной недостаточности. Ожидается, что проводимые в настоящее время исследования будут способствовать лучшему пониманию роли этих препаратов в лечении и накоплению большего массива данных о профиле их токсичности. Как следствие этого, стратегия ингибирования mTOR при КТС (в том числе – с целью предотвращения долгосрочных отрицательных последствий, таких как умственная отсталость, аутизм и рефрактерные судорожные припадки) уже в ближайшие годы может быть широко внедрена в клиническую практику.

Литература

1. Franz D.N. Everolimus: an mTOR inhibitor for the treatment of tuberous sclerosis. Expert Rev Anticancer Ther. 2011; 11: 1181-92.
2. Baskin Jr H.J. The pathogenesis and imaging of the tuberous sclerosis complex. Pediatr Radiol. 2008; 38: 936-52.
3. Curatolo P., Bombardieri R., Jozwiak S. Tuberous sclerosis. Lancet. 2008; 372: 657-68.
4. Osborne J.P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 1991; 615: 125-7.
5. Krueger D.A., Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013; 49: 255-65.
6. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. N Engl J Med. 2006; 355: 1345-56.
7. Kwiatkowski D.J., Manning B.D. Tuberous sclerosis: a GAP at the crossroads of multiple signaling pathways. Hum Mol Genet. 2005; 14 (spec N 2): R251-8.
8. Goh S., Butler W., Thiele E.A. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. Neurology. 2004; 63: 1457-61.
9. Adriaensen M.E., Schaefer-Prokop C.M., Stijnen T., Duyndam D.A., Zonnenberg B.A., Prokop M. Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature. Eur J Neurol. 2009; 16: 691-6.
10. Krueger D.A. Management of CNS-related disease manifestations in patients with tuberous sclerosis complex. Curr Treat Options Neurol. 2013; 15: 618-33.
…
77. Kranz B., Wingen A.M., Vester U., König J., Hoyer P.F. Long-term side effects of treatment with mTOR inhibitors in children after renal transplantation. Pediatr Nephrol. 2013; 28: 1293-8.

Полный список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Franz D.N., Capal J.K. mTOR inhibitors in the pharmacologic management of tuberous sclerosis complex and their potential role in other rare neurodevelopmental disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases 2017; 12: 51.

Перевела с англ. ***Елена Терещенко***

Церезим® 400 ОД

іміглюцераза

ПРИ ХВОРОБІ ГОШЕ

ПОТУЖНИЙ ЗАХИСТ ВІД КІСТКОВИХ УРАЖЕНЬ[1-5]

ЦЕРЕЗИМ® 400 ОД ПРОДЕМОНСТРУВАВ КЛІНІЧНУ ЕФЕКТИВНІСТЬ У ЛІКУВАННІ КІСТКОВИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ХВОРОБІ ГОШЕ:

- Значно знижуючи ризик аваскулярного некрозу при початку лікування протягом 2 років після встановлення діагнозу[1]
- Значно покращуючи мінеральну щільність кісток і знижуючи ризик уражень кісток, таких як переломи, деструкції кісткових пластинок, інфаркти кісток[2,3]
- Значно знижуючи кісткові болі протягом **3 місяців**[2] та знижуючи кісткові кризи протягом **12 місяців**

ЗАХИСТІТЬ КІСТКИ З УПЕВНЕНІСТЮ[1-5]

GZEA.CERZ.17.05.0253(1)

Література:
1. Mistry PK, et al. Br J Haematol. 2009;147(4):561-570. **2.** Sims KB, et al. Clin Genet. 2008;73(5):430-440. **3.** Wenstrup RJ, et al. J Bone Miner Res. 2007;22(1):119-126. **4.** Charrow J, et al. Clin Genet. 2007;71(3):205-211. **5.** Інструкція для медичного застосування препарату Церезим® 400 ОД. Наказ МОЗ України № 887 від 01.08.2017 р. Р.П. № UA/8659/01/02.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».
Адреса: вул. Жилянська, 48-50А, м. Київ 01033.
Тел. (044) 354-20-00, факс (044) 354-20-01.
www.sanofigenzyme.com

SANOFI GENZYME

Інформація про лікарський засіб
Церезим® 400 ОД; Порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД. Лікарський засіб відпускається лише за рецептом лікаря. **Склад:** діюча речовина: іміглюцераза; 1 флакон препарату містить 400 ОД іміглюцерази; допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію цитрат, кислоти лимонної моногідрат, полісорбат 80. **Показання.** Церезим® 400 ОД (іміглюцераза) показаний для тривалої ферментозамісної терапії хворих з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше ненейронопатичного типу (тип 1) або хронічного нейронопатичного типу (тип 3), які мають клінічно значущі неневрологічні прояви хвороби. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Спосіб застосування та дози.** Лікування пацієнта необхідно здійснювати під наглядом лікаря, який має достатній досвід та володіє знаннями щодо лікування хвороби Гоше. Застосування початкової дози 60 ОД/кг 1 раз на 2 тижні призводить до покращення гематологічних та вісцеральних параметрів через 6 місяців від початку терапії, а подальше лікування препаратом Церезим® 400 ОД зупиняє прогресування або зменшує тяжкість уражень кісткової системи. Введення найменшої дози, яка становить 15 ОД/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні, призводить до покращення гематологічних параметрів і зменшення проявів органомегалії, проте не впливає на кісткову симптоматику. Стандартною схемою лікування є одноразова внутрішньовенна інфузія препарату Церезим® 400 ОД кожні 2 тижні (це також звичайна частота, при якій одержано більшість даних). Ефективність Церезим® 400 ОД для пацієнтів із неврологічними симптомами, хворих на хронічну нейронопатичну хворобу Гоше, не досліджена. Тому жодний спеціальний дозовий режим не можна рекомендувати при таких проявах хвороби. **Особливості застосування.** Гіперчутливість. Після скринінгового імуноферментного твердофазного аналізу (ELISA) з подальшим підтверджувальним радіоімунопреципітаційним аналізом було встановлено, що протягом першого року терапії IgG-антитіла до іміглюцерази утворюються приблизно у 15 % пацієнтів. Зазвичай антитіла до препарату Церезим® 400 ОД утворюються протягом перших 6 місяців та рідко утворюються після 12 місяців терапії. Хворі з підозрою на зниження ефективності терапії мають підвищений ризик виникнення реакцій гіперчутливості та потребують ретельного спостереження щодо утворення IgG-антитіл до іміглюцерази. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Досліджень щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили. *Застосування у період вагітності або годування груддю:* Базуючись на обмежених даних (насамперед отриманих зі спонтанних повідомлень та літературного огляду) про понад 150 вагітних, які приймали Церезим® 400 ОД, показано, що застосування препарату доцільне для забезпечення контролю хвороби Гоше під час вагітності. Також отримані дані не підтверджують ніякої мальформаційної токсичної дії на плід, хоч статистичне підтвердження цього надто низьке. Слід з обережністю призначати препарат вагітним жінкам. Невідомо, чи потрапляє активна речовина препарату у грудне молоко жінки, однак ферменти, вірогідно, перетравлюються у шлунково-кишковому тракті дитини. Слід бути обережними при застосуванні Церезим® 400 ОД жінкам, які годують груддю.
Інформацію подано скорочено. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в Інструкції для медичного застосування препарату Церезим® 400 ОД, затвердженій Наказом МОЗ України № 887 від 01.08.2017 р.
Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Ингибиторы mTOR в медикаментозном лечении комплекса туберозного склероза и их потенциальная роль при других редких нарушениях нервно-психического развития
Д.Н. Франц, Д.К. Кэйпел. . . . 3-5

Хвороба Гоше – вже не «сирітка»?
О.В. Мартиненко, Н.О. Пічкур, Г.Р. Акопян та ін. . . . 8-9

Дифференциальная диагностика и лечение синдрома красного глаза в детском возрасте с позиций инфекциониста и офтальмолога
Л.А. Палатная, И.В. Деряпа . . . 28-29

Резистентность к антибиотикам и противовирусным препаратам: пути ее преодоления
А.К. Дуда. . . . 49

Хвороба Гоше: сучасні проблеми лікування і діагностики та перспективи покращення якості життя пацієнтів
Н.О. Пічкур, А. Зімран, А. Тилкі-Шиманська. . . . 60

ПЕДІАТРІЯ

Другий академічний симпозіум з педіатрії: науковий початок весни у вітчизняній педіатрії
Т.Ф.Татарчук, Г.В. Бекетова, О.В. Сукало та ін. . . . 10-11

От эры чудодейственного пенициллина до эпохи антибиотикорезистентности: чего ожидать дальше?
М.Е. Маменко. . . . 12-13

Эффективное и безопасное лечение инфекционных заболеваний респираторного тракта у детей: возможности современной фармакотерапии
С.А. Крамарев . . . 14

Колика новорожденных: современные подходы к лечению
Г.В. Бекетова . . . 15

Аллергический ринит и острая респираторная вирусная инфекция у детей – связь несомненна
Е.Н. Охотникова . . . 16-17

Лечение кашля у детей: в фокусе внимания – безопасность . . . 18-19

Забезпеченість організму дітей дошкільного віку довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами і можливості корекції їх дефіциту
Л.В. Квашніна, Т.Б. Ігнатова. . . . 20-23

Сучасні тенденції в лікуванні респіраторної патології у дітей
О.М. Охотнікова, Н.В. Банадига. . . . 25-26

Особенности диагностики и стандарты терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей
О.Ю. Белоусова. . . . 27

Нормокомплементарный уртикарный васкулит в детском возрасте
Л.В. Квашнина, О.Н. Литвинова . . . 30-31

Раціональне застосування нестероїдних протизапальних препаратів у дітей . . . 33

Сучасні можливості діагностики та лікування поширених захворювань органів дихання у дітей
Г.В. Бекетова, О.М. Охотнікова . . . 34-35

Особенности лечения вирусных инфекций, пиелонефрита и пищеварительных нарушений у детей
А.Е. Абатуров, Н.Е. Зайцева, Т.А. Крючко . . . 36-37

Антибіотикотерапія у дітей з точки зору клінічного фармаколога та педіатра
Г.В. Зайченко, Г.В. Бекетова . . . 38

Ювенільний ідіопатичний артрит
Т.В. Марушко . . . 39-41

***Saccharomyces boulardii:* властивості та ефективність застосування**
Ю.В. Марушко, Ю.І. Тодика . . . 47-48

Збудники гострого бронхіту: роль бактеріальної інфекції . . . 50-51

Клінічні маски лейкодистрофій у дитячому віці
Л.Г. Кирилова, О.О. Мірошников, О.О. Юзва та ін. . . . 54-57

Інструментальні методи дослідження в дитячій кардіології: електрокардіографія
Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак . . . 64-66

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Професор Петро Степанович Мощич – корифей української педіатрії
Ю.В. Марушко, О.П. Мощич . . . 61-63

Група компаній МедЕксперт

ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ВИКОНАВЧОГО ОРГАНУ КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ
(КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ)

Науково-практична конференція

International Day of Families

15.05.2018

«Репродуктивне здоров'я сім'ї як фактор демографічного благополуччя»

Київ, вул. Антоновича, 50, конференц-хол «Депо»

ДЕПО КОНФЕРЕНЦ-ХОЛ

Хвороба Гоше – вже не «сирітка»?

Хвороба Гоше належить до рідкісних (орфанних, «сирітських») захворювань, що означає дуже низьку частоту в популяції та вкрай дороговартісне лікування. Ще кілька десятиліть тому такі пацієнти в усьому світі залишались наодинці зі своєю хворобою, але у розвинених країнах цю проблему вже навчились розв'язувати глобально. Сьогодні для багатьох орфанних нозологій розроблено ефективне лікування, яке хворі отримують за кошт держави або гуманітарних програм. Нинішню ситуацію щодо хвороби Гоше у світі та в Україні провідні вітчизняні спеціалісти та лікарі-практики обговорили на першій тематичній науково-практичній конференції, що відбулась 16 вересня 2017 року у м. Одеса.

Захід розпочато з виступу **голови ВГО «Об'єднання інвалідів – хворих на хворобу Гоше» Олени Валентинівни Мартиненко**, яка розповіла про цілі діяльності очолюваної нею організації.

Ця ВГО була створена в 2002 р. з ініціативи пацієнтів із хворобою Гоше, їх рідних та інших небайдужих людей. Основні цілі її діяльності – захист прав людей із хворобою Гоше, надання їм консультативної допомоги, а також привернення уваги суспільства до проблем, з якими стикаються такі хворі.

Організація тісно співпрацює з громадською спілкою «Орфанні захворювання України», Європейським альянсом організацій пацієнтів із хворобою Гоше та низкою організацій пацієнтів інших країн.

Доповідач зазначила, що станом на 2017 рік в Україні проживає 57 людей із хворобою Гоше, у тому числі 22 дитини та 35 дорослих. Хвороба Гоше – тяжка патологія, але за умови безперервного лікування пацієнти отримують шанс на повноцінне життя, а не тільки можливість його зберегти. На сьогодні сучасне лікування отримує 41 український пацієнт із хворобою Гоше (26 – за державний кошт та 15 – у рамках гуманітарної програми), 16 пацієнтів досі не отримують будь-якого лікування. До 2016 р. лікуванням за державний кошт забезпечували тільки дітей із цією патологією, але зараз така можливість надана і дорослим пацієнтам.

Проаналізувавши структуру фінансування лікування пацієнтів із хворобою Гоше, з'ясуємо, що найбільша частка припадає на гуманітарну програму компанії Sanofi Genzyme. Так, за 10 останніх років держава виділила близько 12 млн доларів на лікування українських пацієнтів із хворобою Гоше, а гуманітарна програма Sanofi Genzyme – 45 млн доларів. На жаль, на сьогодні Україна залишається однією з небагатьох країн, які не забезпечують усіх пацієнтів із хворобою Гоше лікуванням за державний кошт.

Загальну інформацію про хворобу Гоше, труднощі в її діагностиці та сучасні підходи в лікуванні висвітлила **завідувач Центру орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит», співробітник кафедри медичної та лабораторної генетики НМАПО імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Наталія Олександрівна Пічкур.**

Хвороба Гоше – найбільш поширена з-поміж лізосомних хвороб накопичення. Її вперше описав французький дерматолог Філіп Гоше. Вона зустрічається приблизно в однієї людини з 40-60 тис., хоча в популяції євреїв ашкеназі частота хвороби Гоше значно вища й сягає 1:500.

Ця патологія зумовлена дефектом гена, що відповідає за синтез лізосомального гідролітичного ферменту глюкоцереброзидази. Внаслідок її недостатності в лізосомах макрофагів накопичується патологічний субстрат – глюкоцереброзид.

Оскільки глюкоцереброзидаза наявна в макрофагах усіх тканин, хвороба Гоше є поліорганною із залученням кісток, печінки, легень, селезінки та ін. Для клінічної картини захворювання характерні: біль у кістках, затримка росту, гепато- та спленомегалія, анемія та тромбоцитопенія, ураження нервової системи.

Виділяють 3 типи хвороби Гоше:

- I тип – хронічний ненейронопатичний;
- II тип – гострий нейронопатичний;
- III тип – хронічний нейронопатичний.

Основні характеристики та відмінності різних типів хвороби Гоше представлено у таблиці.

При хворобі Гоше I типу основними проявами є затримка росту та статевого розвитку, біль у кістках, виражене збільшення печінки та селезінки, схильність до крововиливів та кровотеч. Ранній дебют захворювання асоціюється із більш тяжким його перебігом. Маніфестація хвороби Гоше II типу зазвичай відбувається на першому році життя, причому в клінічній картині переважають неврологічні (страбізм, тризм, пригнічення смоктального та ковтального рефлексів тощо) та гематологічні порушення. Хвороба Гоше III типу маніфестує у дітей більш старшого віку, при цьому неврологічні прояви з'являються значно пізніше за гематологічні порушення чи органомегалію, тому такі пацієнти можуть тривалий час мати діагноз хвороби Гоше I типу.

Алгоритм діагностики при підозрі на хворобу Гоше включає клінічне обстеження, морфологічне, біохімічне та молекулярно-генетичне дослідження. Зокрема, необхідно визначити рівень активності глюкоцереброзидази у зразку лейкоцитів периферичної крові чи культурі фібробластів. У дорослих із хворобою Гоше цей показник зазвичай не перевищує 20-30% від норми, а у дітей часто – 10% від норми. Водночас відзначається високий рівень активності хітотріозидази. ДНК-аналіз необхідний для виявлення носіїв мутації серед родичів хворого.

Як зазначила доповідач, діагностика хвороби Гоше загалом є складним завданням. Дослідження Mistry та співавт. (2007) показало, що від появи перших симптомів захворювання до встановлення діагнозу проходить від 4 до 10 років. До цього моменту пацієнт був у середньому обстежений 8 лікарями різних спеціальностей. А згідно з даними опитування 406 онкогематологів, лише 20% із них запідозрили хворобу Гоше за наявності у пацієнта цитопенії, гепатоспленомегалії та болю у кістках.

Пізня діагностика хвороби Гоше значно погіршує прогноз, адже пов'язана із прогресуючим ураженням печінки, патологічними переломами кісток, затримкою росту та статевого дозрівання, підвищеним ризиком тяжких кровотеч і розриву селезінки. Максимально рання діагностика є вкрай важливою, оскільки існує ефективна й безпечна терапія цієї патології.

Оптимальне лікування хвороби Гоше включає як специфічну патогенетичну терапію, так і симптоматичні засоби та методи (знеболювальні препарати, біфосфонати, препарати заліза, ортопедичні операції тощо). Патогенетичною при цій патології є ферментозамісна терапія препаратом іміглюцерази (модифікованої форми глюкоцереброзидази) та субстрат-знижуюча терапія. В Україні препарат Церезим® 400 ОД (іміглюцераза), успішно використовується для лікування хвороби Гоше вже протягом 15 років.

На завершення своєї доповіді Н.О. Пічкур підкреслила, що хвороба Гоше є тяжкою хронічно прогресуючою мультисистемною патологією з несприятливим прогнозом, але на сьогодні розроблені ефективні методи її діагностики та терапії. Своєчасне виявлення та адекватне лікування хвороби Гоше дає змогу запобігти розвитку серйозних ускладнень, подовжити життя хворого й значно покращити його якість.

Із доповіддю «Генетичні аспекти хвороби Гоше: чи впливає тип мутації на клінічні прояви захворювання» виступила **заступник директора ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», доктор медичних наук, професор Гаяне Рубенівна Акопян.**

Хвороба Гоше є генетичною патологією, яка успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Отже, захворювання розвивається тільки за умови гомозиготного носійства мутантного алеля гена, тоді як гетерозиготи здорові, але можуть передавати мутантний ген своїм дітям. Хворіють на цю патологію особи обох статей.

Ген глюкоцереброзидази бета (*GBA*), мутації якого є причиною розвитку хвороби Гоше, розташований на хромосомі 1 у ділянці 1q21-22. Цей ген – невеликий за розміром (11 екзонів), але характеризується дуже високою спонтанною мутабельністю. Так, на сьогодні ідентифіковано понад 300 мутацій *GBA*, хоча більше 95% із них є нейтральними чи з низьким ризиком розвитку захворювання. Встановлено, що 50-60% випадків хвороби Гоше у загальній популяції та 90% серед євреїв ашкеназі спричиняють лише п'ять мутацій у гені *GBA* –N370S, L444P, 84GG, IVS2+1 і R463C.

Доповідач зазначила, що неможливо передбачити клінічний перебіг хвороби Гоше на підставі вимірювання залишкової активності ферменту. Натомість досить ефективним є прогнозування на підставі ідентифікації мутацій гену *GBA*.

Вважається, наприклад, що гомозиготне носійство мутації N370S асоціюється з найбільш легким перебігом хвороби Гоше I типу. У гетероалельних носіїв цієї мутації (N370S/L444P, N370S/84GG тощо) зазвичай більш виражені вісцеральні прояви, частіше розвивається аваскулярний остеонекроз, раніше (ще у дитячому віці) діагностується захворювання порівняно із гомозиготними носіями N370S.

Ранній початок і тяжкі ураження центральної нервової системи (ЦНС) при хворобі Гоше II типу найчастіше пов'язані із гомозиготним носійством мутації L444P. Також II тип захворювання можливий при гомозиготному носійстві мутації D409H та компаунд-гетерозиготному носійстві мутацій L444P/D409H.

Хронічна нейронопатична форма хвороби Гоше типу Норботтен зумовлена гомозиготним носійством мутації L444P та вибірково поширена серед населення двох провінцій Швеції – Норботтен та Вестерботтен. Для хворих із цією формою захворювання характерна більша тривалість життя, ніж у середньому при хворобі Гоше III типу.

Хвороба Гоше IIIc типу, специфічними ознаками якої є формування серцево-судинних кальцифікатів, розвиток неатеросклеротичної коронарної хвороби, гідроцефалії та міоклонічної епілепсії, найчастіше зумовлена гомозиготним носійством мутації D409H.

Професор Г.Р. Акопян зазначила, що, незважаючи на виявлені закономірності, існує значна кількість різних фенотипів у пацієнтів із тим самим генотипом, навіть серед сибсів. Отже, молекулярно-біологічні механізми розвитку хвороби Гоше потребують подальшого вивчення. Можливо, клінічний поліморфізм цієї патології лише частково зумовлений генотипом мутацій *GBA*, а в решті випадків – іншими генетичними та епігенетичними факторами.

Таблиця. **Клінічна класифікація хвороби Гоше**

	I тип	II тип	III тип
Поширеність	1:50 000 у загальній популяції та 1:500-1000 серед євреїв ашкеназі	1:100 000 у загальній популяції	1:100 000 у загальній популяції
Дебют захворювання	У будь-якому віці	Від 2 міс до 1 року	У дитячому віці
Тривалість життя	6-80 років	Приблизно 2 роки	2-60 років
Первинне ураження ЦНС	Немає	Тяжкого ступеня	Від легкого до тяжкого ступеня
Органомегалія	Від легкого до тяжкого ступеня	Від середнього до тяжкого ступеня	Від легкого до тяжкого ступеня
Гематологічні порушення	Від легкого до тяжкого ступеня	Тяжкого ступеня	Від легкого до тяжкого ступеня
Ураження кісток	Від повної відсутності до тяжкого ступеня	Немає	Від повної відсутності до тяжкого ступеня

Одній з найскладніших проблем у гематологічній практиці – інгібіторній формі гемофілії – присвятив виступ **завідувач відділу медичної генетики Інституту експериментальної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Кліменко.**

У гематологічній практиці для лікування дуже часто використовують біологічні препарати, які навіть можуть бути схожі за своєю молекулярною структурою. Однак, за визначенням Норм ЄС у галузі біотехнологій (CHMP/437/04 і EMEA/CHMP/42832/05), аналогічні біопрепарати не є препаратами-генериками, оскільки можливі незначні відмінності між препаратами різних виробників або порівняно з еталонним препаратом. Виробництво та контроль якості препаратів здійснюються відповідно до внутрішніх стандартів виробника. Необхідне проведення досліджень для підтвердження відповідності характеристик біоаналога еталонному препарату щодо якості, безпеки й ефективності. Імунологічна безпека може бути доведена тільки шляхом тривалого використання у клінічній практиці та постмаркетингових досліджень, тому що імунна система людини більш чутлива, ніж будь-які доступні фізичні або біологічні тести; можливості наявних методів обмежені; єдиний стандарт аналізу препаратів відсутній. Як висновок – імунний профіль препарату може бути визначений тільки при проведенні великих постмаркетингових досліджень (H. Schellekens, 2002).

Найбільш вивченою патологією в гематології є гемофілія. С.В. Кліменко нагадав, що ускладненням гемофілії є поява антитіл до антигемофільного глобуліну (фактор згортання крові VIII), через що ефективність замісної терапії у випадку кровотечі зменшується або повністю відсутня. У таких пацієнтів значно зростає ризик фатальної кровотечі, знижується якість життя, істотно підвищуються витрати на лікування. Частота інгібіторної форми серед пацієнтів із гемофілією, за даними літератури, коливається від 3,6 до 52%, а найвищий ризик її розвитку припадає на ранній дитячий та похилий вік.

Чому розвивається інгібіторна форма гемофілії? Серед факторів ризику виділяють тип гемофілії (частіше виникає при типі А), спадковість, етнічні та расові особливості, інфекції, вакцинацію, певні характеристики лікування гемофілії. Зокрема, за деякими даними, рекомбінантні препарати FVIII мають вищу імуногенність, ніж плазматичні (Goudemand et al., 2006; Chalmers et al., 2007 тощо). Хоча результати систематичного огляду з метааналізом, проведених Iorio та співавт. (2010), не підтвердили це спостереження.

Для лікування пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії використовують імуносупресивну терапію ритуксимабом і гемостатичну терапію препаратом емтаког альфа (активований рекомбінантний фактор згортання VII).

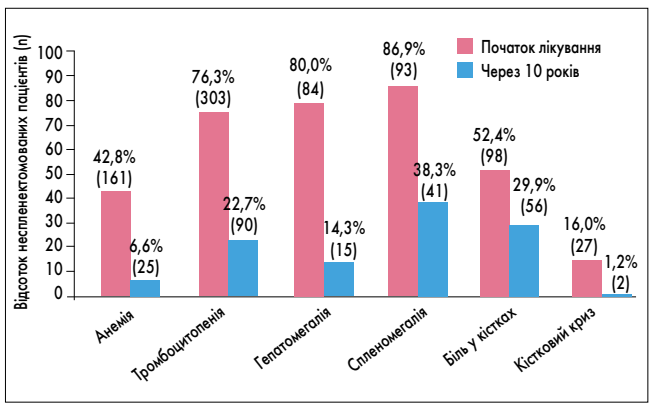


Рис. 1. Результати 10-річної терапії іміглюцеразою пацієнтів із хворобою Гоше (n=557; Weinereb et al., 2013)

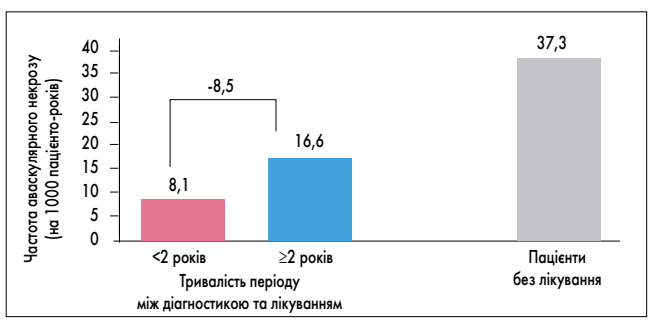


Рис. 2. Вплив раннього та відстроченого початку ферментозамісної терапії препаратом Церезим® 400 ОД на ризик розвитку аваскулярного некрозу (Mistry et al., 2009)

Детальніше сучасні підходи до лікування хвороби Гоше висвітлив **завідувач гастроентерологічного відділення Обласної дитячої клінічної лікарні м. Харкова Михайло Миколайович Єрмолаєв.**

Він коротко нагадав про історію еволюції лікування хвороби Гоше, що розпочалась у 80-ті роки минулого століття з відкриття гену глюкоцереброзидази бета і застосування ферментозамісної терапії алглуцеразою, отриманою з плаценти людини. Згодом, у середині 1990-х рр., на зміну цьому препарату прийшов фермент генно-інженерного походження – іміглюцераза (Церезим® 400 ОД). Початок 2000-х ознаменувався впровадженням ще одного напряму патогенетичного лікування хвороби Гоше – субстрат-редукуючої терапії (міглустат), що є альтернативою для пацієнтів із непереносимістю ферментозамісної терапії. Останніми роками з'явилося ще кілька нових препаратів як для ферментозамісної (таліглюцераза, велаглюцераза), так і для субстрат-редукуючої терапії (еліглустат).

Показанням до ферментозамісної терапії є клінічно маніфестна та лабораторно підтверджена хвороба Гоше I та III типу. Лікування захворювання слід розпочинати невідкладно у таких випадках:

- виявлення у дитини чи підлітка;
- тяжка анемія (Hb <80 г/л);
- тяжка тромбоцитопенія (<60×10^9/л);
- лейкопенія (<3×10^9/л);
- патологічні переломи, остеонекроз, кісткові кризи;
- виражена гепато- і спленомегалія;
- затримка росту та статевого дозрівання;
- генотип тяжкого перебігу (L444P, D409H);
- тяжкий перебіг хвороби Гоше у сибсів.

На сьогодні найбільший клінічний досвід та доказову базу у лікуванні хвороби Гоше має препарат Церезим® 400 ОД.

Його призначають в індивідуальній дозі (до 240 Од/кг) 1 раз на 2 тижні. За результатами тривалого (близько 10 років) спостереження 557 пацієнтів із хворобою Гоше, які отримують іміглюцеразу, встановлено істотне зниження частоти усіх проявів захворювання (рис. 1). Контроль ефективності терапії проводять за допомогою моніторингу рівня активності хітотріозидази.

Доповідач також зазначив, що на сьогодні накопичено великий досвід використання препарату Церезим® 400 ОД під час вагітності. Аналіз результатів лікування 247 жінок (416 вагітностей) показав, що іміглюцераза в кілька разів знижує ризик спонтанного аборту (з 13,8 до 1,7%; p=0,01) та ризик ускладнень, пов'язаних із хворобою Гоше, під час пологів (з 39,4 до 6,5%) та в післяпологовому періоді (з 21,1 до 7%) (Zimran et al., 2009).

Першим препаратом для субстрат-редукуючої терапії хвороби Гоше був міглустат, що є конкурентним інгібітором глюкозилцерамідсинтетази, відповідальної за перший етап синтезу більшості глікосфінголіпідів. Цей засіб характеризується не дуже хорошим профілем переносимості (діарея – у 85% пацієнтів і втрата маси – у 65%), тому є альтернативою тільки для тих пацієнтів, у яких не може бути використана ферментозамісна терапія. Нещодавно був впроваджений новий препарат цієї групи зі значно кращим, аніж у міглустата, профілем переносимості – еліглустат.

Ураженням кісток при хворобі Гоше була присвячена доповідь **лікаря Центру орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит» Яни Ігорівни Дороніної.**

Вона наголосила, що саме ураження кісткової системи, які супроводжуються больовим синдромом та зниженням рухової активності, значною мірою визначають погіршення якості життя пацієнтів із хворобою Гоше. За даними Charrow та співавт. (2000), які проаналізували дані великого реєстру пацієнтів із хворобою Гоше, до початку ферментозамісної терапії біль у кістках відзначається у 66% хворих, остеопенія – у 50%, кісткові інфаркти – у 35%, аваскулярний остеонекроз – у 34%, кісткові кризи – у 29%, патологічні переломи – у 28%, ендопротезування проведено 14%.

Дослідження патофізіології уражень кісток при хворобі Гоше триває. На сьогодні виявлено, що в їх основі лежать інфільтрація кісткової тканини та кісткового мозку клітинами Гоше, хронічне запалення та патологічне ремоделювання кістки.

Кісткові прояви хвороби Гоше мають прогресуючий характер, тому максимально ранній початок лікування іміглюцеразою є запорукою запобігання серйозним ускладненням. Ураження кісток потребують тривалої терапії високими дозами для швидкої нормалізації мінеральної щільності кісткової тканини. Weinreb та співавт. (2002) показали, що через 24 міс лікування препаратом Церезим® 400 ОД частота болю у кістках знижується на 52%, а кісткових кризів – на 94%. У свою чергу дослідження Mistry та співавт. (2009) наочно продемонструвало, що початок лікування іміглюцеразою в перші два роки після виявлення хвороби Гоше знижує ризик аваскулярного некрозу приблизно вдвічі порівняно з більш пізнім початком терапії (n=2700; рис. 2). У дітей своєчасна та адекватна терапія сприяє нормалізації темпу росту.

Отже, ураження кісток є частим проявом хвороби Гоше, який значно знижує якість життя пацієнтів, тоді як адекватна та своєчасна ферментозамісна терапія дає змогу запобігти незворотним наслідкам та інвалідизації.

Лікар Центру орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит» Наталія В'ячеславівна Самоненко розповіла про особливості клінічної картини та терапії хвороби Гоше III типу.

На III тип (хронічний нейронопатичний) припадає приблизно 5% усіх випадків хвороби Гоше. Захворювання маніфестує у дитячому віці, причому соматичні прояви з'являються у ранньому віці, а неврологічні – значно пізніше, що ускладнює діагностику. Тривалість життя таких хворих дуже варіабельна – від 2 до 60 років.

Неврологічні прояви хвороби Гоше III типу включають: окуломоторні розлади (парез погляду, порушення сакадних рухів очних яблук), генералізовані тоніко-клонічні судоми, міоклонії, прогресуюче зниження інтелекту, гіперкінетичний синдром, мозочкові порушення, розлади мовлення та письма, поведінкові проблеми, психотичні епізоди.

Виділяють 3 різновиди перебігу хвороби Гоше III типу:

- IIIa (Норботтен): прогресуюча деменція, атаксія, міоклонус, горизонтальний супрануклеарний парез погляду;
- IIIb: виражені вісцеральні та кісткові порушення, з неврологічних – тільки супрануклеарний парез погляду;
- IIIc (дуже рідкісний): серцево-судинна кальцифікація, помутніння рогівки, супрануклеарний парез погляду.

Діагностика хвороби Гоше III типу передбачає аналіз клінічної картини, вимірювання рівнів глюкоцереброзидази та хітотріозидази, молекулярно-генетичне дослідження.

Стандартним лікуванням хвороби Гоше III типу є ферментозамісна терапія іміглюцеразою, доза якої підбирається індивідуально (від 120 Од/кг та вище 1 раз на 2 тижні). Erikson та співавт. (2006) провели 10-річне спостереження 8 пацієнтів із хворобою Гоше III типу, яким було призначено ферментозамісну терапію. За його результатами встановлено істотне покращення якості їх життя, зменшення гематологічних та вісцеральних проявів, а у 5 пацієнтів підвищився рівень IQ порівняно із вихідним показником.

На завершення свого виступу Н.В. Самоненко представила клінічний випадок запізнілої діагностики хвороби Гоше III типу, що не дозволило досягти хороших результатів лікування.

Доповідач підкреслила, що лікарі різних спеціальностей мають бути обізнані щодо цієї патології та враховувати клінічну гетерогенність хвороби Гоше.

NB! *При підозрі на наявність хвороби Гоше пацієнтів можна направляти до Центру орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит» (за адресою: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1, тел. (044) 236-01-19).*

Підготувала ***Наталя Міщенко***

Другий академічний симпозіум з педіатрії: науковий початок весни у вітчизняній педіатрії

1-3 березня 2018 року за підтримки Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика, Асоціації педіатрів України, Міжнародної академії медичної освіти відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Другий академічний симпозіум з педіатрії». Вже традиційно місцем проведення масштабного заходу стало місто Трускавець – перлина Прикарпаття та осередок природного оздоровлення. Незважаючи на те що весна зустріла учасників конференції лютим морозом і хуртовиною, науковий симпозіум проходив у теплій та дружній атмосфері. Мета цього освітнього проекту – сприяння професійному та науковому зростанню медичних і фармацевтичних працівників, підвищення якості надання медичної допомоги та інтеграція новітніх світових стандартів системи медичного обслуговування дітей в Україні. До участі в науково-практичній конференції долучились фахівці різних спеціальностей (дитячі гінекологи, стоматологи, офтальмологи, фармакологи, ортодонти, гематологи та ін.), які разом із лікарями-педіатрами виступали із доповідями в форматах клінічних дуетів, тріо та квартетів. Аналіз актуальних проблем педіатрії крізь призму мультидисциплінарного підходу дозволив охопити всі аспекти діагностики, лікування та профілактики найпоширеніших захворювань у дітей.

Президія конференції. Виступає організатор заходу – професор Г.В. Бекетова

Засновником та організатором академічного симпозіуму, який щороку об'єднує медичну педіатричну спільноту з різних куточків України, є **завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО імені П.Л. Шупика, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова.** Під час урочистого відкриття конференції професор привітала учасників заходу і побажала плідної та інтенсивної роботи.

Невеличке місто Прикарпаття вже другий рік поспіль приймає учасників конференції з надзвичайною гостинністю. Не обійшлося без теплих слів **міського голови Трускавця Андрія Богдановича Кульчицького,** який представив присутнім душевний і надихаючий відеоролик про рідний край та його щирих людей. Слова привітання також прозвучали від **начальника відділу організації медичної допомоги дитячому населенню Управління медичної допомоги матерям і дітям Медичного департаменту МОЗ України Ірини Петрівни Волосовець, проректора з наукової роботи НМАПО імені П.Л. Шупика, доктора медичних наук, професора Наталії Олегівни Савичук, керівника відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (ІПАГ), професора кафедри дитячих та підліткових хвороб НМАПО імені П.Л. Шупика, заслуженого лікаря України, доктора медичних наук, професора Людмили Вікторівни Квашніної.**

Збереження здоров'я дітей і підлітків в Україні є стратегічним та пріоритетним завданням загальнодержавного значення. Основні моменти, які стосуються репродуктивного здоров'я дівчат і підлітків, охарактеризувала у вступній промові **член-кореспондент НАМН України, президент ГО «Асоціація гінекологів-ендокринологів України», заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук.**

– Проблемними аспектами репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків є незапланована вагітність, аномалії розвитку статевих органів, інфекції, які передаються статевим шляхом, і статеве дозрівання на фоні соматичних захворювань та впливу зовнішніх чинників. У період внутрішньоутробного розвитку в яєчниках дівчинки закладається близько 2 млн фолікулів. Поступово їх кількість зменшується до 200-400 тис., що є наслідком дії факторів навколишнього середовища. Збереження адекватної кількості фолікулів до моменту настання репродуктивного віку дівчини є передумовою народження у майбутньому здорової дитини. Розглядаючи соціальні аспекти репродуктивного здоров'я дівчат в Україні, варто звернути увагу на частоту абортів і пологів у дівчат до 14 років: у 2016 році кількість абортів становила 56 на 1000 відповідного населення, пологів – 118. В ДУ «ІПАГ НАМН України» нами проведено опитування, метою якого було оцінити статеву культуру молоді. В опитуванні взяло участь 2200 підлітків. Встановлено, що середній вік початку статевого життя в Україні становить 15 років. 42% опитаної учнівської молоді віком 15-17 років уже мали досвід статевого життя (55% хлопців і 31% дівчат); від 7 до 15% підлітків (залежно від місця навчання) вступали в статеві стосунки у віці до 15 років. Значна частина дівчат практикує незахищений секс. Під час останнього статевого акту презервативом не користувався партнер майже кожної четвертої опитаної дівчини з тих, хто живе статевим життям. Оцінюючи свою статеву активність за останні 12 міс, 69,5% дівчат вікової категорії 15-19 років відзначають хоча б один ризикований статевий акт, 9,1% – вказують про наявність 2 статевих партнерів і більше. У результаті зростає частота запальних захворювань органів статевої системи та навіть онкологічної патології у дівчат. Тому кожен педіатр повинен враховувати сучасні реалії життя молодих дівчат у своїй практичній діяльності.

Під час науково-практичної конференції працювало 10 секцій, які охопили широкий спектр проблем сучасної педіатрії. Доповіді спікерів стосувалися сучасних підходів до діагностики та лікування патології респіраторного тракту у дітей, захворювань органів травлення та видільної системи, алергічної патології, метаболічних розладів. Унікальним форматом обговорення гострих проблем стали дискусійні клуби, на яких учасники конференції могли вступити в наукові дебати з експертами.

Багато уваги приділялося патології респіраторного тракту у дітей як найбільш актуальній проблемі сучасної педіатрії. Доповідачі детально розглянули діагностичні підходи, можливості лікування та профілактики захворювань дихальних шляхів. Зокрема сучасні методи профілактики та лікування рекурентних респіраторних захворювань у дітей та підлітків висвітлила **завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова.**

– Сьогодні значна увага педіатрів прикута до категорії дітей, яких раніше називали «тривало та часто хворіючими». Зараз уже відмовилися від цього терміна, називаючи їх пацієнтами із рекурентними респіраторними захворюваннями. Незважаючи на настання весни, сезонне підвищення захворюваності на гострі респіраторні інфекції (ГРІ) продовжується. Розповсюдженість ГРІ становить 18 тис. на 100 тис. осіб. У дітей цей показник вищий у 3,6 раза і становить 67 тис. на 100 тис. У структурі основних збудників ГРІ «лідерські» позиції займають риновіруси, які спричиняють 30-50% випадків цих захворювань. Рекурентні респіраторні захворювання найчастіше виникають у дітей перших 6 років життя і нерідко характеризуються бактеріальними ускладненнями (С.О. Крамарьов, 2009). Так, у дітей першого року життя респіраторні інфекції у середньому розвиваються 7 разів на рік (Heikkinen et al., 2003). Виникає запитання: рекурентні респіраторні захворювання є нормою чи патологією у дітей, які достовірно частіше переносять ГРІ за відсутності стійких вроджених або набутих патологічних станів? У процесі фізіологічного формування імунітету протягом перших 6 міс життя дитина має потужний імунний захист за рахунок материнських факторів, і тільки після досягнення цього віку організм дитини починає синтезувати власні. Особливо активно продукуються фактори місцевого захисту на вхідних воротах інфекції – слизовій оболонці рото- та носоглотки. Тому період з 6 міс до 6 років характеризується фізіологічно підвищеною чутливістю дитини до ГРІ та патології слизової оболонки ротової порожнини, що є її особливістю онтогенезу і становлення імунної системи. Тобто це та «ціна», яку дитина «платить» за формування повноцінного імунітету та системи антиінфекційної резистентності. Але чи обов'язково вона має хворіти? Дітям перших років життя притаманні такі особливості імунної відповіді: недостатній синтез інтерферонів, порушення клітинно-опосередкованого імунітету, зниження активності фагоцитів, природних кілерів і нейтрофілів, дефіцит імуноглобуліну А (P. Carreddu, 1994). У результаті виникає хибне коло, клінічними маркерами якого є затяжні та ускладненні форми захворювань. Проте його можна розірвати шляхом впливу на систему вродженого імунітету, який не має специфічності до мікробних агентів і стереотипно реагує на різні патогени. Вроджений імунітет не посилюється при повторному контакті з антигеном, не має імунологічної пам'яті, а найголовніше – він сфокусований на висококонсервативних структурах мікроорганізмів – патогенасоційованих молекулярних образах (англ. *pathogen-associated molecular patterns – PAMP)*. PAMP продукуються тільки мікроорганізмами (вони не синтезуються макроорганізмом) і є характерними для цілих класів патогенів. Розпізнавання PAMP відбувається різними ендоцитозними та сигнальними рецепторами, які «інформують» організм про наявність інфекції. У результаті активується експресія генів, що кодують синтез цитокінів, посилюється функція фагоцитів і лімфоцитів. Для реалізації ефекту із сигнальних рецепторів не потрібна проліферація клітин і формування антигенспецифічного клону, що обумовлює швидку відповідь. Тому вплив на систему вродженого

Учасники симпозіуму

імунітету за допомогою препаратів, що містять РАМР (мукозальних вакцин), є ефективним методом боротьби із рекурентними респіраторними інфекціями у дітей.

На секції дитячої нефрології виступив шанований гість симпозіуму, **академік Національної академії наук Республіки Білорусь, доктор медичних наук, професор Олександр Васильович Сукало,** який розповів про системний червоний вовчак (СЧВ) та люпус-нефрит (ЛН) у дітей.

– Ураження нирок при СЧВ, який дебютував у дитячому віці, зустрічається у 80% пацієнтів (порівняно з 40% осіб, у яких маніфестація цього захворювання відбулась у дорослому віці). ЛН залишається найсерйознішим ускладненням СЧВ (K. Tullus et al., 2014). Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в лікуванні СЧВ, тривалість життя хворих дітей значно нижча, ніж у дорослих пацієнтів, а ризик виникнення летальних наслідків у дитячій популяції вищий, ніж у дорослій (Z.A. Zahr et al., 2013). Тому залишається багато запитань з приводу ранньої верифікації патології та тривалості лікування пацієнтів з СЧВ.

Для діагностики цього системного захворювання традиційно використовують рекомендації Американської асоціації ревматологів (1997). Золотим стандартом верифікації ЛН є морфологічне дослідження зразка ниркової тканини з визначенням класу, індексів активності та хронізації процесу. Від появи перших симптомів до встановлення діагнозу у середньому минає від 1 до 3,3 міс. До моменту виявлення 4 з 11 критеріїв відповідно до рекомендацій Американської асоціації ревматологів (що є умовою встановлення діагнозу СЧВ) у пацієнта відбувається незворотне ураження нирок. З метою пригнічення запалення та мінімізації пошкодження органа протягом тривалого часу пацієнти отримують імуносупресивну терапію, яка одночасно підвищує ризик інфікування, ураження печінки та кісткової тканини, сприяє розвитку атеросклерозу та ін. На жаль, сьогодні не існує засобів, які б селективно діяли на основну причину хронічного запалення – порушення імунної регуляції, а результати наукових досліджень демонструють, що імунна дизрегуляція виникає раніше, ніж з'являються перші клінічні ознаки захворювання. Впровадження електронної мікроскопії дозволило підтвердити ураження нирок практично у всіх випадках СЧВ, навіть за відсутності сечового синдрому. Проте сучасна класифікація ЛН має багато недоліків, які не враховують при встановленні діагнозу. Морфологічні зміни при ЛН характеризуються значним поліморфізмом (як у межах одного клубочка, так і в різних). Крім того, у патологічний процес можуть залучатися й інші структурні елементи нирок: канальці, інтерстицій, кровоносні судини. Прогностичне значення класу ЛН, індексів активності та хронізації є досить суперечливим і варіює залежно від віку, статі й етнічних характеристик вибірки. З перебігом захворювання змінюються клас та індекси активності і хронізації ЛН, відповідно прогноз захворювання та потреба в проведенні агресивної імуносупресивної терапії також варіюють.

Сьогодні ведуться пошуки нових біомаркерів, які могли б використовуватися для моніторингу активності захворювання, адже біопсія є інвазивним методом дослідження, що істотно обмежує її широке використання. Нові біомаркери мають характеризуватися високою чутливістю та специфічністю, бути технічно малоінвазивними для пацієнта.

Нами було проведено дослідження, результати якого продемонстрували зміни концентрації прозапальних цитокінів, факторів активації Т- та В-лімфоцитів і маркерів судинних порушень (ендотеліальний фактор VEGF і профібротичний фактор росту TGF-1β) під час розвитку захворювання та на фоні проведеного лікування. Наявність кореляційного зв'язку між активністю нефриту та рівнем прозапальних цитокінів дозволяє використовувати ці показники як неінвазивні предиктори загострення запального процесу в нирках. Проте нині не існує універсального та специфічного маркера ЛН, який дозволяв би проводити ранню діагностику та моніторинг активності безпосередньо самого нефриту. Тому пошуки специфічних і чутливих маркерів тривають.

Почесний гість конференції – **професор Ростокського університету (Німеччина) Карл Фрідріх Классен –** представив доповідь, присвячену питанням нейтропенії у практиці педіатра та сімейного лікаря. На прикладі низки клінічних випадків він розповів про діагностичні нюанси і тактику ведення таких пацієнтів. Виступ іноземного гостя викликав в учасників конференції значний інтерес, який відобразився у великій кількості запитань до професора К.Ф. Классена. На наше переконання, проблемам нейтропенії в Україні не приділяється достатня увага, тому виступ німецького гостя мав виняткову наукову цінність.

Під час конференції було заслухано велику кількість доповідей відомих українських вчених-педіатрів, з оглядами найбільш цікавих із яких читачі зможуть ознайомитися на сторінках цього та наступного тематичного номера.

***

Уже другий рік під надійним крилом шанованої в Україні та за її межами професора Г.В. Бекетової розвивається унікальний освітній проект для педіатрів. Науково-практична конференція «Другий академічний симпозіум з педіатрії» стала потужною платформою для обміну теоретичними та практичними знаннями, ідеями та досвідом. Учасники симпозіуму отримали унікальну можливість поспілкуватись із провідними вітчизняними науковцями та поважними іноземними гостями, прослухати цікаві доповіді та поставити запитання експертам. Проведення конференції у перші весняні дні має символічне значення. Весна – це пора для нових починань, реалізації творчих ідей і цікавих експериментів. Коли все навколо перевтілюється після затяжної та холодної зими, ніщо так не доповнює пробудження природи, як дзвінкий сміх здорових дітей. І заходи такого формату сприяють підвищенню якості надання медичної допомоги дитячому населенню України.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Виставка продукції фармацевтичних компаній

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету

Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України

Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика

С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології

Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика

Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України

В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

Н.В. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

С.С. Страфун, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України

П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора з наукової роботи Інституту нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН 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**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Олена Терещенко**

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Контактні телефони:
Редакція .....**(044) 521-86-98**
Відділ маркетингу .....**(044) 521-86-91 (92, 93)**
Відділ передплати
та розповсюдження ..... **(044) 364-40-28**

Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку березень 2018 р.
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.
Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво КВ № 17675-6525ПР від 04.04.2011 р.
Передплатний індекс 37638

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

От эры чудодейственного пенициллина до эпохи антибиотикорезистентности: чего ожидать дальше?

Создание антибиотиков, несомненно, стало настоящей революцией в медицине, которая спасла миллионы жизней. Однако следствием нерационального применения антибиотиков, к сожалению, является формирование антибиотикорезистентности (АР). Согласно экспертным оценкам, уже сегодня нечувствительность патогенных микроорганизмов к существующим в распоряжении врачей противомикробным препаратам ежегодно становится причиной гибели более 700 тыс. человек в мире.

С целью привлечения внимания медицинской общественности к проблеме нерационального использования антибиотиков компания Sandoz в Украине учредила инициативу по борьбе с резистентностью к противомикробным средствам – Sandoz Antimicrobial Resistance Initiative (SARI). Процесс сдерживания дальнейшего роста АР предусматривает привлечение широкого круга заинтересованных лиц – медицинских работников, ученых, фармацевтов, пациентов. Решение этой глобальной проблемы является важным условием для сохранения здоровья нации. Проект SARI включает проведение образовательных мероприятий для врачей, в которых участвуют авторитетные отечественные ученые, клиницисты, ведущие эксперты в той или иной области медицины.

Одним из таких экспертов является **профессор кафедры педиатрии № 2, декан педиатрического факультета Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Марина Евгеньевна Маменко.**

– По данным Центра медицинской статистики Министерства здравоохранения (МЗ) Украины за 2014 г., в структуре общей заболеваемости у детей лидирующие позиции занимают болезни органов дыхания (66,1%). Актуальной нозологической группой в педиатрии являются острые респираторные заболевания (ОРЗ), которые составляют около 90% всей инфекционной патологии в детском возрасте. Самая высокая заболеваемость ОРЗ отмечается в возрастной группе от 6 мес до 3 лет. У детей раннего возраста нередко фиксируют тяжелые формы респираторных инфекций и существует высокий риск развития серьезных осложнений (Н.А. Коровина и соавт., 2006). Заслуживают внимания статистические данные американских ученых: респираторные инфекции входят в десятку наиболее частых причин смерти детей, а в перинатальный период они занимают «почетное» шестое место (MMWR 2007 Jul 13:5[RR06];1-54). Инфекционные респираторные патогены представлены вирусами (которые вызывают более 80% ОРЗ, из них 40% – риновирусы, 10% – коронавирусы, 30% – вирус простого герпеса, цитомегаловирус, неидентифицированные штаммы и только 10% – вирусы гриппа, парагриппа, аденовирус и респираторно-синцитиальный вирус), бактериями (*Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis*) и другими возбудителями (хламидия, микоплазма, пневмоциста, *Candida albicans*).

Как видим, около 75% случаев острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) вызваны не вирусами гриппа. Какую практическую значимость имеет данная информация для врача? Для ОРВИ в большинстве случаев характерна самолимитация инфекционного процесса. Исключение могут составлять лишь тяжелые случаи гриппа А. Поэтому принципы лечения ОРЗ основываются на применении базисной терапии (постельный режим, проветривание помещения и увлажнение воздуха, молочно-растительная диета, адекватная регидратация), противовирусных препаратов (доказательная база существует только для вируса гриппа типа А), антибиотиков (при доказанной роли бактериальных возбудителей или наличии осложнений), симптоматической терапии. Применение антибиотиков при ОРЗ ограничивается несколькими абсолютными показаниями: пневмония, эпиглоттит, паратонзиллит, острый средний отит (ОСО) у детей до 6 мес, острый стрептококковый тонзиллит, острый гнойный тонзиллит или обострение хронического синусита. При определенных показаниях противомикробные средства можно назначать при ОСО детям старше 6 мес и при обострении хронического тонзиллита (А.А. Баранова и соавт., 2007).

Антибиотики – это вещества природного или полусинтетического происхождения, подавляющие рост или вызывающие гибель определенных микроорганизмов. Использование их в качестве лекарственных средств возможно только в том случае, если доказана нетоксичность для макроорганизма. Эра антибиотиков началась еще в 1871-1872 гг., когда русские ученые Вячеслав Манассеин и Алексей Полотебный впервые описали целебные свойства зеленой плесени. Доклад о чудодейственном средстве пенициллине мировому сообществу представил профессор микробиологии Лондонского университета Александр Флеминг в 1929 г. После этого большого открытия наступило временное затишье, и только через 10 лет английские ученые Эрнст Чейн и Говард Флори выделили стойкую молекулу пенициллина. В 1945 г. трое английских ученых были удостоены Нобелевской премии. Однако спустя годы широкое и не всегда оправданное использование антибиотиков стало причиной постепенного снижения эффективности пенициллина. На фоне роста применения антибиотиков возросла и резистентность к ним микроорганизмов.

Антибиотикорезистентность – это феномен устойчивости штамма возбудителей инфекции к действию одного или нескольких антибактериальных препаратов. Механизмы приспособления микроорганизмов к действию противомикробных препаратов настолько многогранны, что единственной мерой, которая позволит остановить дальнейший рост АР, является ограничение широкого применения антибиотиков. В настоящее время известно, что приобретенная устойчивость бактерий формируется несколькими путями: с помощью синтеза ферментов, разрушающих или модифицирующих антибиотики, структурной или пространственной модификации мишеней для действия антибиотиков, нарушения проницаемости клеточных стенок и мембран бактерий для противомикробных средств, активного удаления (выкачивания) антибиотиков из клетки специальными мембранными насосами, создания новых метаболических путей и др. Наглядный пример формирования резистентности к антибактериальному препарату на фоне широкого применения определенной молекулы демонстрирует частота выделения макролидрезистентного пневмококка, которая в 2011 г. в странах Европы в среднем составила 14,14%, а в США, где данный антибиотик назначался чаще, – 45% (http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/maps_report.aspx).

Сегодня во всем мире используется концепция рационального применения антибиотиков – SMART Use: Standard (стандарт) – выбор антибиотика в соответствии с национальными стандартами лечения; Mind (с умом, разумно) – антибиотик должен быть эффективен в отношении наиболее частого и опасного возбудителя заболевания; Adequate (адекватно) – адекватное дозирование; Resistance (резистентность) – выбор противомикробного препарата осуществляется с учетом данных о локальной резистентности; Time (время) – своевременное начало антибиотикотерапии, оптимальный курс лечения. Камнем преткновения на пути внедрения данной стратегии в Украине является отсутствие достоверных данных о локальной резистентности патогенных бактерий. Поэтому клиницисты вынуждены ориентироваться на международные данные.

Современный противомикробный препарат должен проявлять активность в отношении ключевых возбудителей, в том числе резистентных штаммов, иметь клиническую и бактериологическую эффективность (доказанную в контролируемых клинических исследованиях), хороший профиль безопасности, быть удобным в применении, а также характеризоваться оптимальным соотношением стоимости и эффективности. Сегодня не существует идеальной молекулы, которая не вызывала бы побочных действий и не индуцировала формирование АР. Наиболее безопасными и эффективными противомикробными средствами, которые рекомендованы для использования в педиатрической практике для лечения ОРЗ, являются пенициллины, цефалоспорины и макролиды. Важное их преимущество – это наличие разных форм выпуска (эффективность современных пероральных форм сопоставима с таковой парентеральных), что имеет особое значение при амбулаторном лечении пациента.

Согласно статистическим данным за 2017 г., в амбулаторной практике украинские педиатры чаще всего назначают: азитромицин (22,9%), амоксициллина клавуланат (19,8%), амоксициллин (18,1%), цефуроксим (11,6%), цефподоксим (10,0%), цефиксим (6,7%), цефтриаксон (2,7%) (А.Г. Погорелов. Болезни и антибиотики, 2012. http://www.mif-ua.com/archive/article/34697).

Несмотря на то что многие патогенные бактерии стали малочувствительными к β-лактамным антибиотикам, они остаются наиболее назначаемыми противомикробными средствами не только в Украине, но и во всем мире. Механизм формирования устойчивости микроорганизмов к данной группе препаратов хорошо изучены: бактерии продуцируют плазмидные и хромосомные β-лактамазы (обусловливают 80% случаев резистентности), нарушается проницаемость наружной мембраны, модифицируются мишени за счет изменения структуры пенициллинсвязывающих белков. Сегодня описано более 200 ферментов, способных расщеплять β-лактамное кольцо, которые продуцируют подавляющее большинство клинически значимых микроорганизмов (кроме стрептококков).

Наиболее частый бактериальный возбудитель респираторных инфекций – *Streptococcus pneumoniae*. Пневмококковая инфекция имеет низкую вероятность спонтанного разрешения по сравнению с другими (инфекция, вызванная *Streptococcus pneumoniae,* – 15%, *Haemophilus influenzae* – 50%, *Moraxella catarrhalis* – 50-75%) и обусловливает больше всего осложнений (менингит, мастоидит, сепсис). Поэтому на основании концепции SMART β-лактамные антибиотики остаются препаратами выбора при ОРЗ бактериальной этиологии. Единственный механизм формирования резистентности к β-лактамам у пневмококка – это мутация пенициллинсвязывающего белка. Резистентность пневмококка к амоксициллину и амоксициллина клавуланату обычно частичная и преодолевается путем повышения суточной дозы амоксициллина до 80-90 мг/кг.

Преимуществами молекулы амоксициллина являются:

- высокая природная активность в отношении ключевых бактериальных возбудителей ОРЗ;
- низкий уровень вторичной резистентности *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae;*
- отсутствие устойчивых штаммов *Streptococcus pyogenes;*
- эффективность, доказанная в многочисленных исследованиях;
- невысокая токсичность;
- низкая стоимость.

Амоксициллин – препарат выбора при неосложненных респираторных инфекциях у амбулаторных пациентов. Применение амоксициллина клавуланата оправдано в случае осложненных, рецидивирующих и хронических респираторных инфекций (согласно национальным и международным рекомендациям). Более широким спектром действия (распространяется и на грамотрицательную флору) обладают цефалоспорины, однако препараты данной группы менее активны в отношении пневмококковой инфекции.

Макролиды – это класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. Антимикробный эффект этих препаратов обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Макролиды в основном оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях проявляют бактерицидный эффект против β-гемолитического стрептококка группы А (БГСА), пневмококка, возбудителей коклюша и дифтерии. Они также активны против возбудителей внутриклеточной инфекции – микоплазмы, хламидии, легионеллы. Макролиды создают высокую концентрацию в тканях и имеют низкую токсичность. Уникальным свойством препаратов данного класса является постантибиотический эффект – длительное подавление жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с антибиотиком. Этот эффект основан на необратимых изменениях в рибосомах микробов, вследствие чего противомикробное действие препарата продляется на срок, необходимый для ресинтеза новых функциональных белков микробной клетки.

Уникальным представителем класса макролидов является азитромицин, который характеризуется особой клеточной кинетикой, быстрым и интенсивным проникновением в клетки и интерстициальные ткани, высокими уровнями распределения в тканях и относительно низким – в крови. Применение азитромицина одобрено Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) США при инфекциях, вызванных чувствительными к нему возбудителями, в том числе при ОРЗ, у детей старше 6 мес.

При выборе антибиотика в случае внебольничной пневмонии принципиально важно дифференцировать типичного возбудителя (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae, Streptococcus pyogenes* и др.) от атипичного *(Chlamydophila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila* и др.). Типичная пневмония чаще встречается у детей до 5 лет, имеет тяжелое течение с выраженной лихорадкой и токсикозом. При перкуссии легких над зоной воспаления отмечается укорочение перкуторного звука, при аускультации – хрипы, в общем анализе крови выявляют лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка. Атипичная пневмония более характерна для детей старше 5 лет, чаще протекает в легкой форме. При аускультации хрипы мелкие и асимметричные, иногда возникает конъюнктивит; общий анализ крови, как правило, без изменений (В.К. Таточенко, 2008).

Согласно рекомендациям по рациональной антибиотикотерапии (2011) Британского торакального общества (BTS), препаратом первой линии для перорального применения у всех детей является амоксициллин; макролиды могут быть назначены дополнительно в любом возрасте при отсутствии ответа на эмпирическую терапию препаратом первой линии или в качестве первого выбора при подозрении на атипичную этиологию заболевания. В случае заболевания, вызванного вирусно-бактериальной ассоциацией, препаратом выбора является амоксициллина клавуланат (British Thoracic Society Community Acquired Pneumonia in Children Guideline Group: Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011). В этом же документе указано, что около 30-35% случаев пневмонии начинаются с вирусной инфекции. Но в связи с ранним и быстрым присоединением бактериальной флоры и формированием вирусно-бактериальной ассоциации в странах Европы антибиотикотерапия является основным методом лечения таких больных.

Эмпирическое лечение ОСО также начинают с амоксициллина. В случае наличия риска развития аллергических реакций немедленного типа на β-лактамные антибиотики назначают макролиды, при гиперчувствительности замедленного типа – цефуроксима аксетил. В случаях приема ребенком антибиотиков в течение предыдущих 3 мес или неэффективности стартовой терапии и рецидивирующего ОСО применяют амоксициллина клавуланат. При тяжелом течении ОСО назначают амоксициллина клавуланат или цефтриаксон (Л.С. Страчунский, 2007).

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) – это патология, которую у детей в возрасте 3-15 лет в 40% случаев вызывают стрептококки группы А, в 15-40% – вирусы. Антибиотикотерапия показана только при ОТФ, вызванном *Streptococcus pyogenes*. Основная задача антибиотикотерапии при ОТФ – эрадикация возбудителя. С целью предупреждения ранних (синусита, отита, паратонзиллярного абсцесса) и поздних (острого гломерулонефрита, ревматической лихорадки) осложнений, сокращения времени сохранения симптомов ОТФ показано системное применение антибиотиков (рекомендации IDSA, 2012). Препаратом выбора в лечении ОТФ, ассоциированного с БГСА, остается амоксициллин. Альтернативными антибиотиками являются макролиды и цефалоспорины I поколения, при аллергии на пенициллин назначают макролиды, при низком комплайенсе – азитромицин. В случае неэффективности терапии незащищенными пенициллинами или предшествующей в течение 3 мес антибиотикотерапии применяют амоксициллина клавуланат. Причина неэффективности амоксициллина при БГСА-ассоциированном ОТФ – наличие на слизистой оболочке глотки, кроме возбудителя заболевания, других бактерий, синтезирующих β-лактамазы.

Целесообразность применения антибактериальных средств при остром риносинусите (ОРС) обоснована в Унифицированном клиническом протоколе первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Острый риносинусит», который утвержден приказом МЗ Украины № 85 от 11.02.2016. Вирусная этиология ОРС констатируется ретроспективно в том случае, если в течение 10 дней состояние ребенка улучшается. Диагноз бактериального ОРС устанавливается, если у ребенка имеются как минимум три симптома из следующих: преимущественно односторонние выделения из полости носа и наличие при этом гнойного содержимого (выявленного при риноскопии), локальная односторонняя боль, лихорадка (выше 38 °С), повышение скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка, двухфазность заболевания (ухудшение состояния пациента после более легкой фазы). Длительность наличия симптомов – до 12 недель. В последнем случае, а также при тяжелом течении ОРС, антибиотики назначают эмпирически. Предпочтение отдают амоксициллину клавуланату. Назначение макролидов в качестве препаратов первой линии рассматривают при подтвержденной этиологической роли атипичной флоры в возникновении бактериального ОРС или наличии противопоказаний к применению пенициллинов. Препаратами второй линии являются цефалоспорины III поколения.

Перед назначением антибиотика педиатр должен решить, какой лекарственной форме отдать предпочтение. Внутривенное введение антибиотиков показано при тяжелом состоянии ребенка, высоком риске развития системных осложнений, наличии рвоты, синдрома мальабсорбции и мальдигестии любого генеза, низком комплайенсе перорального приема. Внутримышечный путь введения не рассматривается ни в одном международном протоколе.

Фармацевтическая компания Sandoz позаботилась о разработке для детей форм генерических антибактериальных средств, биоэквивалентность и биодоступность которых сопоставима с оригинальными препаратами. Использование таблетированных форм лекарственных средств у детей до 1 года (масса тела до 9 кг) запрещено. Разделение таблеток для детей приводит к повышенному риску неправильного дозирования препарата. Единственная лекарственная форма, которая рекомендована для проведения антибиотикотерапии у детей до 1 года, – это суспензия (инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Оспамокс® (Ospamox®).

На украинском фармацевтическом рынке представлен препарат Оспамокс® производства компании Sandoz. Форма порошка для оральной суспензии обеспечивает точность дозирования препарата детям с первых дней жизни. Не менее важно решить вопрос о кратности введения лекарственного средства. Согласно рекомендациям международных обществ, амоксициллин оптимально назначать 2-3 раза в сутки на протяжении 7-10 дней, что позволяет поддерживать более стабильную концентрацию препарата в крови и снизить риск развития осложнений или рецидивов (ESCMID, Европа 2012; IDSA, USA 2012). При легком и среднетяжелом течении инфекции возможно двукратное введение амоксициллина.

Фармацевтическая компания Sandoz также предлагает педиатрам порошок для оральной суспензии амоксициллина клавуланата – препарат Амоксиклав® 2S. Оптимальный состав действующих веществ существенно повышает комплайенс лекарственного средства. Амоксиклав® 2S – единственный препарат*, который имеет шприц-дозатор для расчета дозы в милиграммах на килограмм массы тела. Суспензию Амоксиклав® 2S назначают детям в возрасте от 2 мес.

На украинском фармацевтическом рынке есть уникальный препарат азитромицина, в состав которого входит только одна молекула воды (в отличие от других препаратов, содержащих две молекулы). Это обеспечивает более быстрое и легкое проникновение антибиотика внутрь клетки сквозь липидный слой клеточной мембраны. Азитромицина моногидрат – это основной компонент препарата Азитро Сандоз®, который выпускается в форме суспензии и применяется у детей разного возраста.

Таким образом, препарат амоксициллина оптимален для стартового лечения респираторных инфекций у детей. Он используется у пациентов без серьезных хронических заболеваний, не принимавших в последние 3 мес β-лактамные антибиотики. Терапию ОРЗ, вызванного типичной бактериальной микрофлорой, следует начинать именно с амоксициллина. Применение амоксициллина клавуланата необходимо в том случае, если в последние 3 мес пациент уже принимал антибиотики или имеет хроническое заболевание. Защищенные пенициллины также назначают для лечения пациентов, близко контактировавших с заболевшими, принимающими β-лактамные антибиотики, и при неэффективности стартовой терапии амоксициллином. Применение азитромицина целесообразно при бактериальных респираторных инфекциях, вызванных атипичной микрофлорой, аллергии на β-лактамные антибиотики, высокой вероятности резистентности бактериальных возбудителей к β-лактамам, персистенции инфекционного процесса, развитии респираторных инфекций на фоне бронхиальной астмы, вероятности низкого комплайенса. Фармацевтическая компания Sandoz позаботилась о маленьких пациентах и разработала для них оптимальные лекарственные формы вышеперечисленных антибактериальных препаратов, которые позволяют сделать антибиотикотерапию максимально эффективной, комфортной и безопасной.

Подготовила ***Илона Цюпа***

Информация для специалистов сферы здравоохранения.

4-14-АИГ-РЕЦ-0418

** Имеется в виду единственный в Украине препарат амоксициллина/клавулановой кислоты в форме порошка для пероральной суспензии, каждая упаковка которого комплектуется специальным дозирующим устройством – шприцом-дозатором (www.drlz.com.ua).*

Эффективное и безопасное лечение инфекционных заболеваний респираторного тракта у детей: возможности современной фармакотерапии

1-3 марта 2018 года состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Второй академический симпозиум по педиатрии», приуроченная к 100-летию Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика. В мероприятии принимали участие не только ведущие отечественные специалисты, но и зарубежные коллеги. Было представлено большое количество докладов по самым распространенным детским заболеваниям. Акцент сделан не только на теоретические данные, но и на получение практических навыков с разбором клинических задач. Особое внимание было уделено респираторной патологии у детей, в том числе инфекциям дыхательных путей, и выбору оптимальной терапии, поскольку острые респираторные инфекции составляют значительную долю в структуре общей детской заболеваемости, а выбор тактики лечения не всегда однозначен.

Один из докладов по этой теме представил **заведующий кафедрой детских инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Сергей Александрович Крамарев.** На примере конкретных клинических случаев он продемонстрировал тактику выбора оптимальной этиотропной и симптоматической терапии при респираторных инфекциях, в том числе и при атипичной пневмонии.

Выбор этиотропной терапии при пневмонии на примере клинических случаев

Клинический случай 1

Пациент М., 12 лет. Жалобы на высокую температуру тела, приступообразный кашель, боль за грудиной, в коленных суставах и спине.

Сначала появился нечастый сухой кашель, заложенность носа со скудными слизистыми выделениями, температура тела 37,6 °С. Через 4 дня температура тела повысилась до 38,5 °С, кашель усилился и приобрел приступообразный характер с болью за грудиной, появилась боль в коленных суставах и спине.

Объективно: общее состояние нарушено мало, активен, незначительно снижен аппетит, выражена потливость. Кожа бледная, на туловище мелкопятнистая сыпь с синюшным оттенком. Слизистая оболочка зева неярко гиперемирована, отмечается зернистость задней стенки глотки. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 19/мин, перкуторный звук над легкими не изменен. При аускультации дыхание жесткое, с обеих сторон выслушиваются рассеянные влажные мелкопузырчатые и сухие хрипы. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 90/мин, тоны сердца ритмичные, звучные.

Общий анализ крови: лейкоциты – $8,1\times10^9$/л, палочкоядерные – 4%, сегментоядерные – 52%, эозинофилы – 3%, лимфоциты – 37%, моноциты – 4%, скорость оседания лейкоцитов (СОЭ) – 21 мм/ч.

По данным рентгенографии легких – мелкоочаговая пневмония.

Исходя из клинической картины, наиболее вероятно предположить наличие атипичной пневмонии и вероятнее всего микоплазменной, которая характерна для детей старше 5 лет. Это было подтверждено данными лабораторных исследований: получены положительные результаты на наличие иммуноглобулина М к *Mycoplasma pheumoniae* (обнаружена нуклеиновая кислота *Mycoplasma pheumoniae* в носоглоточной слизи).

Выбор антибактериальной терапии в пользу макролидов в данном случае очевиден. Наиболее предпочтительным препаратом этой группы является азитромицин ввиду своего высокого комплайенса.

Клинический случай 2

Пациент С., 3 года. Жалобы на высокую температуру тела, частый влажный кашель, одышку и нарушение общего состояния.

Вначале температура тела повысилась до 38,5 °С и появился частый влажный кашель.

Объективно: общее состояние нарушено, отмечается вялость, сонливость, аппетит снижен. Кожа бледная, слизистая оболочка зева гиперемирована. ЧДД 60/мин, перкуторный звук притуплен в области нижней доли правого легкого. При аускультации дыхание жесткое, в нижних отделах легких выслушиваются влажные звучные мелкопузырчатые хрипы, больше справа. ЧСС 118/мин, тоны сердца ритмичные, незначительно ослаблены.

Пациент госпитализирован.

Общий анализ крови: лейкоциты – $22,1\times10^9$/л, палочкоядерные – 29%, сегментоядерные – 51%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 15%, моноциты – 4%, СОЭ – 16 мм/ч.

По данным рентгенографии легких – очаговая пневмония.

В данном случае имеет место бактериальная пневмония. Она может быть вызвана как типичными возбудителями (пневмококк, стрептококк и т.д.), так и внутриклеточными паразитами. Очень часто клиницисту приходится сталкиваться с сочетанной флорой (типичной и атипичной), и тогда макролиды становятся фактически единственной группой препаратов для лечения таких пациентов.

Азитромицин является препаратом выбора не только ввиду своего высокого комплайенса, но и благодаря быстрому накоплению в очаге воспаления действующего вещества, концентрация которого многократно превышает минимально подавляющую для большинства возбудителей. Кроме этого, отмечаются его дополнительный иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты: азитромицин повышает активность Т-киллеров, накапливается в фагоцитах, усиливая их активность, и стимулирует секрецию интерлейкинов.

На фармацевтическом рынке Украины представлено большое количество генерических препаратов азитромицина, однако при выборе какого-либо из них очень важно обратить внимание на его биоэквивалентность оригинальному препарату. От этого будет зависеть заявленная эффективность и безопасность.

В каких случаях и какому антибиотику отдают предпочтение при инфекционных заболеваниях респираторного тракта?

Азитромицин

- гиперчувствительность к бета-лактамам;
- наличие атипичной флоры;
- заболевания почек;
- эмпирическая терапия нетяжелой пневмонии у детей старше 5 лет;
- наличие флоры, чувствительной к данному антибиотику.

Бета-лактамные антибиотики

- тяжелая форма заболевания;
- определение пневмококка, гемофильной палочки;
- заболевания печени;
- эмпирическая терапия нетяжелой пневмонии у детей до 5 лет;
- наличие флоры, чувствительной к данным антибиотикам.

Несмотря на все преимущества макролидов, не стоит забывать и о нише применения бета-лактамных антибиотиков.

Современные противовоспалительные средства в патогенетической терапии респираторных инфекций у детей

Симптомокомплекс, развивающийся на фоне воспаления, является закономерной реакцией защиты организма и, как правило, корригируется симптоматически. С одной стороны, такой подход является оправданным, однако предпочтительнее целенаправленно воздействовать на все патогенетические звенья для повышения эффективности лечения.

Традиционно с целью противовоспалительной терапии применяют кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Кортикостероиды блокируют фосфолипазу А2, стимулируя синтез белка-ингибитора. Таким образом нарушается продукция арахидоновой кислоты и таких биологически активных веществ, как лейкотриены, простагландины и тромбоксан. Но использование препаратов этой группы в лечении респираторной инфекции в большинстве случаев неоправдано, и чаще всего отдается предпочтение НПВП, которые в свою очередь ингибируют циклооксигеназный путь образования простагландинов и тромбоксана. Однако эти лекарственные средства также имеют целый ряд побочных эффектов и не рекомендуются для длительного применения. Они могут быть использованы только для купирования острой боли и/или высокой температуры тела.

Помимо этих двух групп препаратов, в терапии респираторных инфекций, особенно протекающих с бронхообструкцией, с успехом применяется фенспирид. Это противовоспалительный препарат, который также оказывает влияние на синтез арахидоновой кислоты путем снижения активности фосфолипазы А2, что определяет его некую схожесть с кортикостероидами. Но в отличие от последних фенспирид не блокирует фосфолипазу, а лишь снижает ее активность за счет уменьшения поступления ионов кальция в клетку. В конечном итоге фенспирид ингибирует продукцию лейкотриенов и простагландинов, оказывая выраженный противовоспалительный эффект, но вместе с этим не обусловливая побочных явлений, свойственных НПВП и кортикостероидам.

Фенспирид был синтезирован более 20 лет назад и на фармацевтическом рынке Украины представлен всего несколькими препаратами, один из которых – отечественный Инспирон®. Он обладает селективным противовоспалительным действием в отношении дыхательных путей и воздействует на все патогенетические звенья воспалительного процесса:

- уменьшение образования простагландинов и лейкотриенов;
- антагонизм H_1-гистаминовых рецепторов и α_1-адренорецепторов;
- снижение уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли).

Это в конечном итоге приводит к уменьшению выраженности воспаления и симптомов острого респираторного заболевания.

Механизм действия препарата Инспирон® обусловливает целый ряд положительных эффектов, которые делают его перспективным в лечении острых респираторных заболеваний, в том числе протекающих с бронхообструкцией.

Инспирон® снижает воспаление, уменьшая выраженность таких симптомов, как кашель, заложенность носа и насморк, также уменьшает отек слизистой оболочки дыхательных путей и количество вязкой мокроты. Препарат улучшает мукоцилиарный транспорт, способствуя лучшему очищению респираторного тракта и быстрому отхождению мокроты, устраняет бронхоспазм.

Инспирон® – безопасный препарат с высокой биодоступностью

Сравнительное исследование продемонстрировало биоэквивалентность Инспирона (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг) оригинальному препарату, а переносимость исследуемого и референтного лекарственных средств оценена как хорошая (И.А. Зупанец и соавт., 2012). Таким образом, Инспирон® – это генерический препарат, который полностью соответствует брендовому, является эффективным и безопасным.

Инспирон® доступен в таблетированной форме для взрослых и в форме сиропа для детей от 2 лет. Сироп не содержит красителей, что очень важно, поскольку исключает или значительно снижает вероятность развития аллергической реакции. Необходимо также отметить, что сравнительно недавно стали производить сироп в уникальной для Украины дозировке – 4 мг/мл. Одного флакона препарата в такой дозировке достаточно для недельного курса лечения взрослого или ребенка школьного возраста. Это значительно повышает приверженность к лечению в целом и к препарату в частности.

Инспирон® можно использовать в комплексном лечении острых респираторных инфекций в сочетании с антибиотиками без необходимости дополнительного назначения симптоматической терапии.

Подготовила ***Ирина Чумак***

NB! Вниманию практикующих педиатров

- ✓ Любые инфекции дыхательного тракта сопровождаются развитием воспалительной реакции с гиперпродукцией медиаторов воспаления, которые часто могут осложнить течение заболевания и привести к развитию бронхообструкции. Ранний старт патогенетической противовоспалительной терапии дает возможность контролировать клинические проявления острого респираторного заболевания и предупредить развитие осложнений.
- ✓ Препаратом выбора для противовоспалительной терапии заболеваний респираторного тракта является Инспирон®, обладающий широким спектром активности и не вызывающий побочных эффектов, присущих кортикостероидам и НПВП.
- ✓ Ввиду высокой эффективности и хорошей переносимости Инспирон® может применяться у детей с 2 лет.
- ✓ Помимо противовоспалительного эффекта, прием препарата Инспирон® способствует уменьшению отека, объема и вязкости мокроты, лучшему очищению респираторного тракта и препятствует бронхоспазму.
- ✓ Раннее включение препарата Инспирон® в базисную терапию острой респираторной инфекции позволяет уменьшить количество назначаемых симптоматических средств и сократить продолжительность лечения.
- ✓ Сироп Инспирон® не содержит красителей и может быть использован у детей.
- ✓ Сироп Инспирон® – единственный препарат фенспирида в Украине, который выпускается в дозировке 4 мг/мл.

Колика новорожденных: современные подходы к лечению

20 февраля этого года в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в педиатрии при коморбидных состояниях», в рамках которой были рассмотрены современные принципы лечения детей с наиболее распространенными функциональными и органическими заболеваниями. Известный отечественный ученый-педиатр, заслуженный врач Украины, заведующая кафедрой детских и подростковых болезней Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Галина Владимировна Бекетова посвятила свой программный доклад теме, актуальной, без преувеличения, для каждого педиатра и семейного врача – колике новорожденных. Предлагаем читателям ознакомиться с кратким обзором этого интересного выступления, основные положения которого приводим в удобном для восприятия формате «вопрос – ответ».

? Какие функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) наиболее часто встречаются у новорожденных?

– В 2016 г. были приняты Римские критерии – IV (D.A. Drossman, W.L. Hasler, 2016), которые определили ФГИР как нарушения церебро-интестинального взаимодействия. В этом документе приведена следующая классификация ФГИР у новорожденных и младенцев:

G1. регургитация у новорожденных
G2. руминационный синдром
G3. циклический рвотный синдром
G4. колика новорожденных
G5. функциональная диарея
G6. дисхезия новорожденных (болезненная и затрудненная дефекация)
G7. функциональный запор

При этом самым распространенным из них, несомненно, является колика новорожденных (до появления Римских критериев – IV обозначавшаяся термином «младенческая колика»). В этой возрастной группе именно колика новорожденных служит одной из наиболее частых причин, по которым родители обращаются за медицинской помощью к педиатрам и семейным врачам. Прежде всего это обусловлено тем, что данное функциональное расстройство резко нарушает качество жизни всей семьи.

? Каково современное определение понятия «колика новорожденных»?

– Несмотря на изменение в Римских критериях – IV самого термина, его определение осталось прежним. Колика новорожденных – это «приступ раздражения, возбуждения или плача **у здоровых детей** в возрасте младше 3 мес, который длится не менее 3 часов в день и возникает чаще 3 раз в неделю на протяжении не менее 3 недель» (M.A. Wessel et al.,1998).

? Каковы основные патогенетические механизмы возникновения колики новорожденных?

– Ключевую роль в патогенезе колики новорожденных играет морфофункциональная незрелость регуляции функций пищеварительного тракта, а также синтеза нейротрансмиттеров. Согласно современным представлениям, большое значение в генезе нарушений моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта отводится дисфункции так называемого мигрирующего двигательного комплекса – пейсмейкерных клеток Кахаля, выполняющих роль водителя ритма, аналогичного таковому в сердце. Кроме того, у части детей с коликами отмечается поздний «старт» ферментных систем (в том числе лактазная недостаточность) и нарушения становления кишечного микробиома.

? Как диагностируют колику новорожденных?

– В первую очередь важно оценить соответствие клинической симптоматики «правилу тройки» (не менее 3 часов в день чаще 3 раз в неделю на протяжении не менее 3 недель). Рекомендуется вести «дневник плача», который помогает оценить частоту колик и установить их связь с кормлением, стрессом, эмоциональным состоянием матери, ее рационом и т.п. Если возникают подозрения на наличие у младенца серьезной соматической, неврологической либо острой хирургической патологии, необходимо провести соответствующее лабораторно-инструментальное обследование (общеклинические анализы крови и мочи, УЗИ органов брюшной полости и почек, копрограмма и бакпосев кала, нейросонография и др.) и консультации специалистов (детского невролога, хирурга).

? Каковы основные принципы лечения колики новорожденных?

– Лечение колики новорожденных должно быть максимально индивидуализированным. При этом обязательным его условием является обеспечение спокойной обстановки и благоприятного психологического климата в семье. Из немедикаментозных методов используется постуральная терапия, а также отведение газов. Общеизвестным подходом является коррекция рациона кормящей матери: исключение продуктов, способствующих повышенному газообразованию в кишечнике, и обязательное употребление кисломолочных продуктов. Если младенец находится на искусственном вскармливании, рекомендуется уменьшить разовый объем пищи и сократить интервал между кормлениями, а также убедиться, что ребенок плотно охватывает соску губами и ее отверстие имеет оптимальный диаметр. Кроме того, существуют современные смеси, предназначенные для детей с коликами (содержащие коротокоцепочечные триглицериды, частично гидролизованные белки, пробиотические бактерии), а также специальные изогнутые бутылочки для профилактики аэрофагии.

? В каких ситуациях рассматривается назначение медикаментозной терапии?

– К медикаментозной терапии прибегают у детей с выраженными коликами. Ее вариантами может быть 1-недельное пробное назначение симетикона либо фермента лактазы (независимо от типа вскармливания). Также используют элиминационные методы диетотерапии – 1-недельная пробная безмолочная диета для кормящей матери (при грудном вскармливании) и пробный переход на гипоаллергенные молочные смеси при искусственном вскармливании. В качестве средств патогенетической терапии могут быть предложены пробиотики и пребиотики, а в качестве симптоматической – спазмолитики (в частности, высокоселективный M_3-холинолитик прифиния бромида). Необходимо помнить, что пробное медикаментозное лечение целесообразно продолжать только при наличии клинического ответа – то есть при очевидном сокращении продолжительности эпизодов плача и беспокойства.

? Почему применение пробиотиков и пребиотиков при колике новорожденных является патогенетически обоснованным?

– Колика новорожденных сопровождается не только спастическими нарушениями, но и нарушениями секреторно-моторной функции кишечника, а также усиленным газообразованием. Последнее во многом связано с нарушением становления кишечного микробиома у конкретного ребенка, развивающимся в силу различных причин. Поэтому при коликах вполне реально осуществить патогенетическое воздействие с помощью пребиотических компонентов и пробиотических бактерий. На сегодня убедительно доказано, что пробиотики способны влиять на экспрессию генов, регулирующих различные функции организма, в том числе функции кишечника (R.P. Lauener, 2014).

? А что можно сказать о применении симбиотиков при коликах и других ФГИР у детей?

– В состав симбиотиков входят как пробиотические бактерии, так и пребиотические компоненты, поэтому их применение имеет очевидные преимущества. В контексте педиатрической практики внимания специалистов заслуживают симбиотики линейки Ацидолак производства известной польской фармацевтической компании Polpharma: Ацидолак (капли и саше), Ацидолак Беби, Ацидолак Юниор. В качестве пребиотического компонента они содержат фруктоолигосахарид рафтилозу, а в качестве пробиотиков – различные штаммы естественных бактерий с подтвержденной пробиотической активностью, обладающие высоким профилем безопасности и солидной доказательной базой. Так, в 1 саше Ацидолак Беби содержится 4 млрд лиофилизированных бактерий *Bifidobacterium BB-12* – это наиболее физиологичный штамм для детей первого года жизни. Ацидолак Беби может быть рекомендован к употреблению начиная с возраста 1 мес. По достижении ребенком возраста 1 года целесообразно рекомендовать прием симбиотика Ацидолак, каждое саше которого содержит 4 млрд лиофилизированных бактерий *Lactobacillus rhamnosus GG* – наиболее изученного в настоящее время штамма пробиотических бактерий. *Lactobacillus rhamnosus GG* характеризуются кислотоустойчивостью, высокой способностью к колонизации энтероцитов *in vitro* и отсутствием мутаций. Доказано, что данный пробиотический штамм вырабатывает бактериоцин (лактоцин-160), благодаря чему обладает высокой активностью в отношении патогенной флоры. Кроме того, *Lactobacillus rhamnosus GG* проявляют иммуномодулирующую активность, влияют на синтез связанных с аллергией цитокинов, и поэтому могут использоваться в комплексном лечении у детей с аллергической патологией. У детей старше 3 лет могут использоваться таблетки Ацидолак Юниор со вкусом белого шоколада, выпускающиеся в форме медвежат. В их состав, помимо пребиотика рафтилозы, входят лиофилизированные штаммы бактерий *Lactobacillus acidophilus* (1×10^9 КОЕ) и *Bifidobacterium bifidum* (1×10^9 КОЕ). Кроме того, совсем недавно на фармацевтический рынок Украины был выведен универсальный симбиотик Ацидолак в форме капель для перорального приема, который можно использовать в любом возрасте – начиная с рождения и заканчивая пожилым и старческим возрастом. В 5 каплях симбиотика Ацидолак содержится 1 млрд КОЕ живых *Lactobacillus rhamnosus LGG* – пробиотических бактерий, доказательная база в отношении которых на сегодня насчитывает уже более 800 исследований.

Важно, что всем симбиотикам линейки Ацидолак присвоен Европейский сертификат качества. Штаммы бактерий, включенные в их состав, имеют генетические паспорта и характеризуются подтвержденной пробиотической активностью и доказанным отсутствием риска переноса генов антибиотикорезистентности.

? В каких ситуациях педиатр может рекомендовать употребление симбиотиков Ацидолак?

– Симбиотики Ацидолак (капли Ацидолак и саше Ацидолак Беби) в первую очередь могут быть рекомендованы новорожденным, появившимся на свет путем кесарева сечения, а также родившимся у матерей с хронической генитальной и экстрагенитальной патологией. Их употребление целесообразно с целью предотвращения пищевой аллергии и колик, а также для ускорения созревания иммунной системы. При диарее (в том числе возникшей на фоне антибиотикотерапии) симбиотики Ацидолак способствуют сокращению ее длительности и уменьшению частоты дефекаций, при коликах – снижению их частоты и уменьшению вздутия живота. Кроме того, известно, что входящие в состав симбиотиков Ацидолак пробиотические бактерии приводят к ослаблению клинических проявлений атопического дерматита и уменьшению частоты острых респираторных инфекций вследствие иммуномодулирующей активности.

? Как правильно принимать капли Ацидолак?

– Ацидолак принимают внутрь по 5 капель в сутки независимо от приема пищи. Их можно капать непосредственно в ротовую полость ребенка либо разводить в теплой (до 37 °С) воде или другой жидкости (молоке, детской смеси). Объем флакона капель Ацидолак 10 мл рассчитан на 1 мес приема.

Подготовили ***Марина Титомир и Елена Терещенко***

Аллергический ринит и острая респираторная вирусная инфекция у детей – связь несомненна

Е.Н. Охотникова

В ходе научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в педиатрии при коморбидных состояниях», состоявшейся 20 февраля этого года в г. Киеве, значительное внимание было уделено аллергической патологии у детей. Известный отечественный эксперт в области детской аллергологии, глава Ассоциации педиатров Киевской области, вице-президент Ассоциации аллергологов Украины, заведующая кафедрой педиатрии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Елена Николаевна Охотникова представила вниманию врачебной аудитории интересный доклад, посвященный особенностям ведения детей с аллергическим ринитом (АР) и острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), а также научным данным о патогенетической взаимосвязи между этими заболеваниями.

– АР представляет собой хроническое иммуноглобулин Е-опосредованное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, развивающееся под воздействием аллергенов и клинически характеризующееся такими симптомами, как зуд в носу, приступы чихания, ринорея (лат. *rhinorrhoea*), заложенность носа и в ряде случаев – снижение обоняния. При этом симптомами, которые оказывают наиболее выраженное отрицательное влияние на качество жизни (в том числе на качество сна и способности к обучению) детей с АР, безусловно, являются обильные водянистые выделения из носа и его выраженная заложенность.

Согласно статистическим данным (ARIA/Всемирная организация здравоохранения, 2012), в целом в мире АР фиксируют почти у 1 млрд человек. При этом распространенность АР у детей достигает 40%, превышая таковую во взрослой популяции (10-30%). Таким образом, темпы роста распространенности АР в детской популяции уже приобрели характер неинфекционной эпидемии. В то же время, согласно официальным статистическим данным, в Украине распространенность АР у детей ничтожно мала и составляет лишь 5,2%. Это в первую очередь говорит о том, что данное заболевание «прячется» под масками других диагнозов. Одной из наиболее частых из них является ОРВИ. Задача педиатра состоит в том, чтобы вовремя предположить аллергический характер ринита, установить верный диагноз, назначить соответствующее лечение и принять меры по предотвращению зачастую следующего за АР развития бронхиальной астмы (БА).

Современный человек ежедневно подвергается воздействию множества различных аллергенов. Часть из них хорошо известны на протяжении тысячелетий (пыльца растений, шерсть и выделения животных, пищевые аллергены), часть – появились по мере технического прогресса и урбанизации (поллютанты, в том числе промышленные выбросы, токсины, табачный дым, клещи домашней пыли, ксенобиотики, пищевые добавки и др.). Отдельную и весьма многочисленную группу составляют аллергены микроорганизмов: бактерий и риккетсий (около 1000 видов), вирусов (около 500 видов), грибов (около 500 видов) и гельминтов (около 200 видов). При этом примерно из 500 известных на сегодня видов вирусов около 200 относятся к группе респираторных и способны вызывать ОРВИ. Среди возбудителей ОРВИ можно выделить 3 основные группы (Е.И. Бурцева, 2013):

- классические возбудители: вирусы гриппа (A, B и C), парагриппа (1, 2, 3, 4A, 4B), герпеса (HSV-I, HSV-II, HSV-IV, YSV-V), респираторно-синцитиальный вирус (A и B), адено- (>51 типа), рино- (>100 типов), коронавирусы (229E, OC43);
- возвратившиеся классические возбудители: коронавирусы (SARS – 2003 г., NL63 – 2007 г., HKU1 – 2005 г.), MERS-CoV (2013 г.), риновирус C (2007 г.), аденовирус типа 14 (2007 г.);
- новые возбудители: метапневмовирус (2001 г.), бокавирус (2005 г.), мимивирус (2007 г.), полиомавирусы KI и WU (2007 г.), вирус Мелака (2007 г.), полимавирус Mercel Cell (2009 г.) вирус гриппа A (H1N1) pdm09 (2009 г.), вирус Эбола (2014 г.), вирус Зика (2015 г.).

На базе нашей кафедры были проведены собственные исследования по изучению этиологической структуры ОРВИ у детей первых 6 лет жизни (сезон зима-весна 2013 г.) с обструктивным бронхитом и БА. Полученные результаты показали, что респираторные вирусы присутствуют у 75% детей, при этом в их структуре доминировал бокавирус – у 52% детей. У 14,3% детей был выделен метапневмовирус, у 9,5% – риновирус, у 9,5% – респираторно-синцитиальный вирус, у 4,8% – вирус парагриппа 1, у 4,8% – парагрипа 3, у 4,8% – вирусные коинфекции (Е.Н. Охотникова и соавт., 2013). При анализе данных об этиологической структуре ОРВИ за 2014 г. респираторные вирусы в назальной слизи были выявлены методом полимеразной цепной реакции у 82% детей в возрасте до 6 лет с бронхообструктивным синдромом; в этот период также сохранялась выявленная тенденция к доминированию бокавируса (38%).

По данным исследования по изучению этиологической структуры ОРВИ у детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом (ОСЛТ) и острым ларингитом (ОЛ), выполненного на базе кафедры детских инфекционных болезней Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого (О.Б. Надрага и соавт., 2013), вирусы были выявлены соответственно у 65 и 80% детей с указанными заболеваниями (ноябрь-декабрь 2012 г.). Согласно этим данным, у обследованных детей с ОСЛТ и ОЛ доминирующим возбудителем ОРВИ также являлся бокавирус (40-58,8%).

Таким образом, столь высокая частота инфицирования детей дошкольного возраста с обструктивным бронхитом, БА, ОСЛТ и ОЛ респираторными вирусами во многом объясняет затяжной характер течения у них ОРВИ, длительную бронхообструкцию и тяжесть обострений хронической аллергической патологии.

Как известно, АР является одним из важнейших этапов так называемого аллергического марша, финалом которого зачастую становится формирование у ребенка БА. Клиническая картина АР характеризуется разными симптомами и зависит от длительности влияния аллергенов (круглогодичная или сезонная экспозиция), возраста ребенка и особенности коморбидных состояний. Так, в раннем детстве АР чаще протекает под «маской» повторных эпизодов ОРВИ или тонзиллофарингита. Зачастую АР у детей своевременно не диагностируется, и поэтому они необоснованно получают неоднократные курсы лечения сосудосуживающими препаратами, отрицательно влияющими на функцию мерцательного эпителия верхних дыхательных путей, а также антибиотикотерапию, способствующую дополнительной аллергизации.

Одним из частых симптомов АР у детей является хронический кашель, возникающий в результате постназального стекания слизи по задней стенке глотки и раздражения гортани и глотки (G. Lack, 2001). Таким пациентам могут необоснованно назначаться различные отхаркивающие препараты и муколитики. Для детей с АР характерны такие визуальные проявления заболевания, как складка Денни – Моргана (поперечная складка на середине носа, которая образуется при частом потирании его рукой снизу вверх при зуде), постоянно приоткрытый рот, характерный жест при потирании кончика носа ладонью снизу вверх («аллергический салют»), темные круги под глазами («аллергические фонари»). Могут отмечаться признаки конъюнктивита, склерита и даже периорбитальный отек. При выраженном зуде иногда наблюдаются постоянные сокращения мимических мышц лица, формирующие впечатление гримасничанья ребенка.

АР является ярким представителем тех заболеваний, течение которых почти всегда сопровождается определенными коморбидными состояниями. У детей первых 6 лет жизни к таким состояниям относятся:

- конъюнктивит;
- полипоз носа;
- риносинусит;
- нарушения сна;
- гиперплазия аденоидных вегетаций и миндалин;
- обструктивное сонное апноэ;
- средний серозный отит;
- утомляемость, проблемы с обучением и поведенческие нарушения;
- БА.

При развитии ОРВИ у ребенка с АР проводится комплексное лечение согласно принятым клиническим протоколам с обязательным учетом особенностей патогенеза обоих заболеваний. Ключевую роль играет увлажнение слизистых оболочек носа и глотки. В первые дни ОРВИ с целью уменьшения выраженности ринореи и отека слизистой оболочки носа, а также уменьшения постназального стекания слизи по задней стенке глотки осуществляется промывание носовых ходов изотоническими солевыми растворами. Применение сосудосуживающих капель при этом должно быть сведено к возможному минимуму. Следует отметить, что ирригационно-элиминационная терапия изотоническими солевыми растворами (оптимально – в форме назальных спреев) у детей с АР входит в международные и национальные протоколы лечения данного заболевания. Ирригационно-элиминационная терапия оказывает следующие благоприятные эффекты, востребованные как при ОРВИ, так и при АР:

- увлажнение слизистой оболочки носа;
- улучшение трофики слизистой оболочки;
- улучшение мукоцилиарного транспорта;
- обеспечение защиты от:
  - вирусов и бактерий;
  - аллергенов;
  - поллютантов, табачного дыма;
  - токсинов.

В результате отмечается уменьшение отека слизистой оболочки носа, количества медиаторов воспаления, обеспечивается механическое удаление густой слизи и аэроаллергенов, а также улучшение мукоцилиарного клиренса.

Кроме того, слизистые оболочки верхних дыхательных путей целесообразно увлажнять с помощью аэрозолей и паровых ингаляций. Однако следует помнить, что у детей с ОРВИ на фоне АР категорически запрещены ингаляции любыми растительными отварами, поскольку они могут вызывать аллергические реакции. Рекомендуется обильное питье, а также применение различных обволакивающих средств (таблетки для рассасывания во рту, сиропы и т.п.). В последующие дни при необходимости и по показаниям могут быть назначены муколитики с учетом конкретной клинической ситуации, фармакологических свойств препарата и возраста больного.

Безусловно, ребенок с установленным диагнозом АР нуждается в назначении базисной терапии, которая проводится в зависимости от степени тяжести заболевания (легкое, среднетяжелое, тяжелое) и типа течения (интермиттирующее или персистирующее). Согласно рекомендациям ARIA (2010), в лечении АР можно применять такие группы базисных препаратов, как интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС), кромоны, антагонисты лейкотриенов, неседативные блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов, деконгестанты для интраназального (<10 дней) или перорального использования. Что же касается немедикаментозного лечения АР, то в настоящее время в качестве основных подходов рассматривается элиминация аллергенов и аллергенспецифическая иммунотерапия.

При анализе предлагаемого в рекомендациях ARIA (2010) алгоритма фармакотерапии АР привлекает внимание возможность применения на всех этапах лечения и при всех вариантах течения этого заболевания неседативных антигистаминных препаратов II поколения, а также более современных препаратов данной группы, разработанных на основе их фармакологически активных метаболитов. Именно таким препаратом является оригинальный препарат дезлоратадина Эриус®. Дезлоратадин представляет собой первичный активный метаболит лоратадина, который оказывает длительное

и селективное антагонистическое действие на периферические H_1-рецепторы и при этом не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Эриус® характеризуется мощным терапевтическим действием, которое реализуется сразу на трех различных уровнях аллергического ответа:

1) антигистаминный эффект – блокирует H_1-гистаминовые рецепторы;

2) противоаллергический эффект – ингибирует высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток и базофилов;

3) противовоспалительный эффект – связан с ингибированием выброса медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-4, -6, -8 и -13, и провоспалительных хемокинов), уменьшением экспрессии молекул адгезии, подавлением миграции и адгезии эозинофилов.

Применение препарата Эриус® обеспечивает эффективное устранение таких основных симптомов АР, как чихание, ринорея и зуд, а также раздражение глаз, слезотечение и покраснение, зуд неба. При этом воздействие дезлоратадина на выраженность одного из самых мучительных симптомов АР – заложенности носа – сопоставимо с таковым мощного сосудосуживающего препарата псевдоэфедрина. Это было подтверждено в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с участием 1047 пациентов с сезонным аллергическим ринитом и выраженной заложенностью носа, которые принимали дезлоратадин в дозе 5 мг или псевдоэфедрин в дозе 240 мг 1 раз в день на протяжении 15 дней (A. Daily, 2001). Это свидетельствует о том, что назначение препарата Эриус® детям с АР (в том числе при развитии у них ОРВИ) может позволить снизить применение сосудосуживающих препаратов в форме капель, а значит – предупредить возникновение их известных побочных эффектов.

О высоком профиле безопасности и хорошей переносимости оригинального препарата Эриус® свидетельствует тот факт, что он разрешен к применению у малышей уже с возраста 6 мес. Эриус® обладает без преувеличения уникальной по своим масштабам доказательной базой: его эффективность и безопасность подтверждены в ходе 192 клинических исследований, участие в которых в целом приняли более 500 000 пациентов более чем из 30 стран мира. Безопасность применения препарата Эриус® у детей продемонстрирована в 3 клинических исследованиях. Препарат назначали детям в возрасте от 6 мес до 11 лет, которым необходимо проведение антигистаминной терапии, в суточной дозе 1 мг (возрастная группа 6-11 мес), 1,25 мг (от 1 года до 5 лет) или 2,5 мг (6-11 лет). Лечение переносилось хорошо, что подтверждено результатами клинических лабораторных исследований, состоянием жизненно важных функций организма и данными ЭКГ (включая длину интервала *Q–T*). Препарат не оказывает кардио- и гепатотоксического действия, а также отрицательного седативного влияния на ЦНС, что обеспечивает возможность ведения детьми привычного образа жизни и сохранения способности к обучению.

Важным преимуществом препарата Эриус® в педиатрической практике является наличие жидкой лекарственной формы выпуска (сиропа), специально предназначенной для применения у детей раннего возраста. Суточная доза сиропа Эриус® составляет 2 мл для детей в возрасте 6-11 мес; 2,5 мл – в возрасте 1-5 лет; 5 мл – с 6 до 11 лет. Дети старше 12 лет могут принимать Эриус® в таблетках (5 мг). Следует подчеркнуть, что возможность приема препарата Эриус® всего 1 раз в сутки обеспечивает прекрасный комплайенс практически у всех пациентов.

Применение препарата Эриус®, обладающего доказанным антигистаминным, противоаллергическим и противовоспалительным действием, в комплексном лечении ОРВИ у детей с АР патогенетически обоснованно. Общеизвестно, что возбудители ОРВИ обладают тропностью к слизистой оболочке верхних дыхательных путей, и их патогенное действие сопровождается значимым усилением продукции медиаторов воспаления, в том числе гистамина, даже при отсутствии атопии. Есть данные о том, что при гриппе и ОРВИ достоверно повышается уровень гистамина на 2-5-е сутки от начала заболевания ($p < 0,02$) с пиком на 2-й день. При гриппе суточное количество гистамина и его метаболитов в моче не отличается от такового при обострении аллергического заболевания. У лиц с атопией возбудители ОРВИ могут выступать в роли триггерных факторов для синтеза специфических иммуноглобулинов Е, усиливающих симптомы аллергии. Таким образом, ОРВИ и аллергические заболевания тесно патогенетически взаимосвязанны, отягощая клиническое течение друг друга. Такие серьезные аллергические заболевания, как АР и БА, нередко формируются и протекают под «маской» частых ОРВИ, которые, в свою очередь, способствуют дополнительной сенсибилизации к вирусным аллергенам и обострению аллергии. Учитывая способность современного высокоселективного антигистаминного препарата Эриус® оказывать патогенетическое воздействие на продукцию провоспалительных цитокинов и аллергических медиаторов, его назначение целесообразно и обоснованно в следующих клинических ситуациях:

- ОРВИ на фоне АР;
- ОРВИ и подозрение на АР;
- ОРВИ на фоне вазомоторного ринита.

По клиническому противоотечному эффекту Эриус® не уступает псевдоэфедрину, что позволяет быстро и эффективно облегчить состояние ребенка с выраженной заложенностью носа вследствие АР и ОРВИ. Высокий профиль безопасности, доказанная эффективность, наличие жидкой лекарственной формы выпуска (сироп), возможность применения всего 1 раз в сутки и назначения уже с 6-месячного возраста, а также неоспоримое качество оригинального дезлоратадина Эриус® выступают дополнительными важнейшими аргументами в пользу выбора именно этого антигистаминного препарата для использования в амбулаторной педиатрической практике.

Подготовили ***Марина Титомир*** *и* ***Елена Терещенко***

Лечение кашля у детей: в фокусе внимания – безопасность

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп – одни из самых распространенных заболеваний детского возраста. Кашель – частый спутник ОРВИ, поскольку возникает не только при поражении трахеобронхиального дерева, но также при раздражении кашлевых рецепторов в слизистой оболочке глотки, полости носа и околоносовых пазух, среднего уха, гортани. Количество детей с длительным кашлем растет из года в год. Это стало серьезной проблемой для практикующего педиатра и семейного врача.

Кашель у ребенка является одной из самых частых причин обращения к врачу: родители 50-70% детей до 1 года и 30-60% детей школьного возраста обращаются к педиатрам, семейным врачам, аллергологам, пульмонологам, ЛОР-врачам именно по этому поводу. Приступы сухого или малопродуктивного кашля ухудшают качество жизни ребенка, нарушают его сон, иногда вызывают рвоту и тяжело переносятся как самим ребенком, так и окружающими. ОРВИ с малопродуктивным кашлем без аускультативных признаков острого бронхита – типичная клиническая ситуация в амбулаторной практике, которая в случае неблагоприятного течения болезни может привести к развитию осложнений. Проанализировав длительность, характер кашля, другие сопровождающие его симптомы и результаты обследования пациента, врачу следует выбрать не только эффективный, но и наиболее безопасный препарат для лечения кашля (Л.Л. Нисевич, Л.С. Намазова и соавт., 2009; Л.И. Вакуленко, И.И. Самохина,52017).

Мукоактивный препарат в педиатрии. Каким он должен быть?

Большинство мукоактивных препаратов, применяемых для лечения кашля, облегчают отхаркивание, однако лишены противовирусного действия и способности влиять на инфекционный процесс. Отсутствуют данные, касающиеся способности секретолитиков препятствовать распространению инфекции на нижние отделы респираторного тракта (Л.И. Вакуленко, И.И. Самохина, 2017). Нерешенным также остается вопрос о лечении кашля у детей младшего возраста, поскольку назначение мукоактивных средств этой группе пациентов не показано. К тому же доказательства эффективности синтетических секретолитиков при остром кашле достаточно противоречивы.

! Несмотря на большое количество синтетических мукоактивных средств, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, около 75% всех больных целесообразно лечить препаратами растительного происхождения (Т.П. Гарник и соавт., 2012).

Необходимо подчеркнуть, что растительное происхождение сырья, из которого изготовлен тот или иной препарат, не гарантирует его безопасности. К примеру, трава термопсиса, которую традиционно используют в лечении кашля, усиливает рвотный и кашлевой рефлексы, что у детей младшего возраста может привести к аспирации рвотных масс, асфиксии. Корень солодки проявляет выраженное слабительное действие, что существенно ограничивает его применение. Кроме того, прогнозировать клинический эффект и побочное действие растительных препаратов крайне сложно из-за трудностей стандартизации активных компонентов, различий в условиях выращивания сырья и методиках получения экстрактов (А.К. Жигунова, 2012).

Концепция фитониринга: от заготовки семян до изготовления экстракта

Решить проблему стандартизации активных компонентов и прогнозируемого действия растительного препарата позволяет концепция фитониринга (phytoneering; от phyton – растение и engineering – инженерия, разработка, технология), благодаря которой возможно получить фитопрепарат с тщательно выверенной и строго регламентированной активностью действующих веществ в каждой дозе.

Основные принципы фитониринга включают:

- строгое соблюдение принципов селекции и тщательный отбор семенного материала при выращивании растительного сырья;
- стандартизация процесса производства с применением сертифицированных технологий на всех этапах изготовления фармацевтической продукции;
- применение высокоэффективных технологий извлечения экстрактов из растительного сырья, в частности щадящей низкотемпературной вакуумной экстракции в закрытом цикле, позволяющей максимально предотвратить количественные и качественные изменения активных компонентов;
- соблюдение принципов научной доказательности в отношении эффективности и безопасности препаратов (В.В. Бережной, Н.П. Гляделова, 2010).

Соблюдение принципов фитониринга позволяет получать фитопрепараты, которые не уступают синтетическим муколитикам в эффективности, но превосходят их в безопасности. Эти принципы строго соблюдаются компанией «Бионорика СЕ» (Германия) при производстве препарата Бронхипрет®, который может применяться как средство монотерапии, так и в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся кашлем (А.К. Жигунова, 2012). Бронхипрет® обладает выраженным секретолитическим и отхаркивающим действием, а выделение через легкие тимолового компонента эфирного масла тимьяна дополнительно обеспечивает эффект ингаляции изнутри. Этот эффект обусловливает противовирусные, антибактериальные и противовоспалительные свойства специального экстракта травы тимьяна (BNO 1561) – одного из активных веществ препарата Бронхипрет®. Другой компонент – экстракт листьев плюща (BNO 1511), который обеспечивает синергизм секретолитических, бронхолитических и противовоспалительных свойств тимьяна (Л.И. Вакуленко, И.И. Самохина, 2017).

Доверие врачей и родителей

В европейских странах не одно десятилетие Бронхипрет® используют для лечения кашля у взрослых и детей. В Германии, стране со строгими стандартами в медицине, Бронхипрет® продается без рецепта, поэтому семейный врач может смело рекомендовать родителям начинать прием этого препарата еще до визита к педиатру, при первых проявлениях кашля на фоне ОРВИ.

! Дети любят сироп Бронхипрет® за приятный вкус, родители – за хорошую переносимость и безопасность. Врачи ценят высокие стандарты научных исследований, подтверждающих эффективность препарата.

НА ЗАМІТКУ ЛІКАРЮ

Экстракт тимьяна и плюща рекомендован для лечения острого и хронического кашля Немецким обществом пульмонологии и респираторной медицины (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin):

«Секретолитики и муколитики, увеличивая объем секреции и уменьшая вязкость мокроты соответственно, способствуют очищению бронхов, улучшению реологических свойств секрета, удалению инородных частиц. Эти эффекты связаны с уменьшением выраженности кашля. Однако данная тактика действенна только в тех случаях, когда кашель вызван нарушением секреции слизи и ее застоем. При остром вирусном бронхите чаще всего застоя бронхиального секрета и нарушения его реологических свойств не наблюдается. Тем не менее врачи все равно широко назначают секретолитики таким пациентам. Поэтому объективно оценить их эффективность достаточно трудно. Увеличение потребления жидкости в нормальном состоянии гидратации не приводит к увеличению объема бронхиальной секреции. Исследования на животных моделях показали, что секреция снижается за счет отека слизистой оболочки, т.е. внутриклеточного накопления жидкости.

В Германии наиболее распространенными молекулами для лечения кашля являются амброксол и N-ацетилцистеин, в англоязычных странах – гвайфенезин и калия йодид. Что касается эффективности различных отхаркивающих веществ, то существующие сегодня доказательства противоречивы. При этом многие пациенты отмечают субъективную эффективность секретолитиков при самолечении даже в случае острого вирусного бронхита. Однако в настоящее время мало методологически обоснованных исследований для оценки эффективности различных секретолитиков в отношении облегчения симптомов острого кашля. В то же время достаточно убедительно была доказана эффективность комбинированной фитотерапии (тимьян и плющ или тимьян и примула) в лечении острого кашля (острого вирусного бронхита) в двух рандомизированных контролируемых исследованиях».

Рекомендации Немецкого респираторного общества по диагностике и лечению острого и хронического кашля (Akuter und chronischer Husten, Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten, 2010, 2015).

Доверие врачей и родителей к препарату Бронхипрет® подкреплено обширной доказательной базой. Так, в ходе исследований была показана его высокая эффективность и безопасность по сравнению с амброксолом и ацетилцистеином для лечения как взрослых, так и детей с острым неосложненным бронхитом и обострениями хронического бронхита. По отдельным характеристикам и оценке пациентов Бронхипрет® превосходит муколитические средства синтетического происхождения (амброксол, ацетилцистеин), обладает более благоприятным соотношением польза/риск (E. Ernst et al., 1997; C. Ismail et al., 2003). Интересны также результаты исследования, проведенного Kemmerich и соавт. (2008), в котором приняли участие 28 центров Германии и 363 пациента с острым бронхитом. В ходе данного исследования наблюдалось очевидное клинически значимое улучшение состояния пациентов, получавших комбинацию тимьяна и листьев плюща в виде жидкого экстракта (Бронхипрет® сироп) по сравнению с плацебо. Пациенты использовали карманный счетчик для регистрации приступов кашля, что дало возможность объективно оценить частоту приступов кашля в дневное время. Начиная с 4 дня терапии и далее уменьшение кашля было все более заметным в группе тимьяна и плюща. На момент завершения лечения (к 11-му дню) в 2 раза больше пациентов из группы терапии тимьян+плющ не отмечали кашля, чем в группе плацебо. Важно, что переносимость лекарственного препарата на растительной основе была очень хорошей и сопоставимой с плацебо.

Высокая безопасность сиропа Бронхипрет® не могла не привлечь внимания педиатров. Большая исследовательская работа проведена O. Marzian в 2007 году. В проспективном обсервационном исследовании приняли участие 1234 ребенка в возрасте 2-17 лет с острым бронхитом и продуктивным кашлем. Десятидневная терапия сиропом Бронхипрет® в возрастных дозах привела к явному улучшению состояния при хорошей переносимости препарата. Количество зарегистрированных приступов кашля к 10-му дню терапии снизилось в среднем на 81,3%. Переносимость препарата была оценена врачами как хорошая и очень хорошая у 96,5% пациентов. Интересные данные были получены также в ходе мультицентрового исследования эффективности применения препарата Бронхипрет® у детей от 3 до 18 лет с малопродуктивным кашлем на фоне ОРВИ без аускультативных признаков острого бронхита (Вакуленко и соавт., 2013). Основная группа (n=144) получала Бронхипрет® сироп в качестве препарата, облегчающего отхаркивание, группа контроля (n=144) – амброксол. 10-дневное наблюдение за пациентами показало, что по степени влияния на кашель и характеристику мокроты эффективность препарата Бронхипрет® сопоставима с таковой амброксола. Однако в течение периода наблюдения аускультативные признаки развития острого бронхита появились у 14,6% детей контрольной группы и 9,72% детей основной группы (на 33% ниже, чем в контрольной). Таким образом, применение препарата Бронхипрет® при ОРВИ с кашлем, помимо облегчения отхаркивания, может способствовать предупреждению развития острого бронхита.

Суммируя результаты проведенных исследований, можно сделать вывод, что положительные результаты применения препарата Бронхипрет® являются результатом фармакологического действия тимьяна и плюща. Трава тимьяна (thymi herba) обладает секретолитическим, отхаркивающим, бронхоспазмолитическим, антибактериальным и противовоспалительным действием, в то время как листья плюща (hederae helici folium) оказывают отхаркивающее и спазмолитическое действие. Уменьшение частоты приступов кашля исследователи связывают с противовоспалительным действием, влиянием на вязкость мокроты и мукоцилиарный клиренс.

Таким образом, лечение кашля у детей ввиду высокой его распространенности и склонности к затяжному течению – серьезная задача для педиатра, семейного врача.

Применение синтетических секретолитиков при остром кашле у детей не всегда обоснованно и весьма ограниченно из-за риска побочных эффектов. Альтернативным препаратом является Бронхипрет® – фитонаринговый препарат на основе травы тимьяна и листьев плюща. Обширная доказательная база эффективности, высокая безопасность и европейская гарантия качества позволяют рекомендовать Бронхипрет® для лечения острого и подострого кашля не только у взрослых, но и у детей.

Подготовила ***Мария Марчук***

Л.В. Квашніна, д. мед. н., професор, керівник відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», професор кафедри дитячих і підліткових хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; **Т.Б. Ігнатова**, к. мед. н., відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

Забезпеченість організму дітей дошкільного віку довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами і можливості корекції їх дефіциту

Огляд літературних даних та результати власного дослідження

Являясь единственным источником веществ, из которых строятся клетки организма человека, пища во многом определяет состояние его здоровья и продолжительность жизни. Известно, что для нормальной жизнедеятельности организма в ежедневном пищевом рационе необходимо около 600 питательных компонентов, что соответствует применению 32 наименований пищевых продуктов.
С.А. Батечко, Н.А. Деревянко (2006)

Поліненасичені жирні кислоти, низка яких належить до незамінних складників харчування, є одними з найважливіших мікронутрієнтів, що забезпечують нормальний розвиток організму і підтримку балансу між фізіологічними і патологічними процесами в ньому [1, 2, 45]. Поліненасиченими є жирні кислоти з двома і більше подвійними зв'язками між вуглецевими атомами. Довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти (ДПНЖК) становлять собою аліфатичні вуглеводні ланцюги, що містять 18 і більше атомів вуглецю і 2 або більше подвійних зв'язки.

Л.В. Квашніна

Т.Б. Ігнатова

Частина поліненасичених жирних кислот може синтезуватися у клітині з насичених, проте у зв'язку з відсутністю в організмі людини ферментів, здатних формувати подвійні зв'язки далі 9-го атома вуглецю від карбоксильного залишку, деякі ДПНЖК є незамінними для людини. Найбільш вивчені ДПНЖК сімейств ω-3 і ω-6, вони відрізняються як за походженням, так і за впливом на організм. Важливість надходження цих жирних кислот для організму зумовлена тим, що в процесі еволюції здатність до їх синтезу у ссавців, у тому числі у людини, була втрачена. Омега-3 ДПНЖК виробляються морськими водоростями і планктоном, що є їжею для риб та морських тварин, через що **основними джерелами ейкозапентаєнової кислоти – ЕПК (6-10%) і докозагексаєнової кислоти – ДГК (10-15%) для людини є риба й риб'ячий жир.** У рослинних жирах представлена в основному α-ліноленова кислота: у лляній олії її вміст становить 35-65%, у гірчичній – 30-42%, конопляній – 14-28%, соєвій олії – 5-14%, в олії зародків пшениці – 4-10%. Для профілактики у здорових дітей добова доза ЕПК і ДГК становить близько 300 мг (190-300 мг), що відповідає наявності в раціоні риби (жирні сорти) не менш ніж 2 рази на тиждень. За неможливості вживання риби (алергічні реакції, смакові переваги) як альтернативу можна розглядати рослинні продукти з адекватною кількістю α-ліноленової кислоти, 0,5-20% якої метаболізується в ЕПК [54], або використання якісних препаратів, що містять ω-3 ДПНЖК [3, 45, 49]. **ДПНЖК ω-6 у достатній кількості надходять в організм людини з рослинною їжею:** вони містяться практично у всіх видах олії і горіхах. Докозапентаєнова кислота наявна у рибі, м'ясі ссавців і птахів. Важливими за нутритивною дією ДПНЖК, згідно з останніми рекомендаціями міжнародної Продовольчої та сільськогосподарської організації ООН (Food and Agriculture Organization, FAO), слід вважати ще низку менш вивчених ДПНЖК (табл. 1) [5]. До незамінних належать лінолева (18: 2n-6; LA), α-ліноленова (18: 3n-3; ALA) кислоти, а також ДГК [5].

Недостатнє споживання есенціальних жирних кислот нині розглядається як фактор, що сприяє формуванню різних видів патології [46, 51, 52]. Результати проведених популяційних досліджень свідчать про недостатнє споживання продуктів, що містять поліненасичені жирні кислоти [6, 7], у тому числі у регіонах, де традиційно споживають багато морепродуктів.

Незамінні жирні кислоти в організмі зазнають подальших перетворень: наприклад, ЕПК і ДГК можуть утворюватися з α-ліноленової кислоти, а арахідонова – з лінолевої. ДПНЖК ω-3 не можуть конвертуватися в жирні кислоти сімейства ω-6 і навпаки. У результаті жирні кислоти двох сімейств конкурують за одні й ті самі ферменти, які здійснюють елонгацію і десатурацію [8, 47].

При «західному» типі харчування (при якому 80-90% поліненасичених жирних кислот раціону представлені ω-6, α-лінолевою кислотою) надмірне надходження з їжею ДПНЖК сімейства ω-6 призводить до перевищення можливості дельта-6-десатурази, у результаті чого обмежується синтез ДПНЖК ω-3 – похідних α-ліноленової жирної кислоти. При цьому α-лінолева кислота накопичується у крові і тканинних ліпідах. Відповідно **для оптимізації балансу ДПНЖК в організмі необхідна не тільки дотація жирних кислот класу ω-3, а й зменшення споживання жирів із високим умістом ω-6 жирних кислот** [9, 47].

Забезпеченість організму активними ДПНЖК залежить не тільки від надходження їх попередників або безпосередньо самих кислот з їжею, а й від активності десатураз, що зумовлено генетично.

Численні біологічні ефекти ДПНЖК можна умовно розділити на дві групи: перша – ефекти, пов'язані з метаболічною активністю кислот; друга – пластичні ефекти, які зумовлені участю кислот у структурній організації клітини. Метаболічна роль ω-3 і ω-6 визначається різноманітністю біологічно активних речовин, що утворюються у процесі їх трансформації в організмі.

Так, ω-3 і ω-6 ДПНЖК є попередниками ейкозаноїдів, сигнальних гормонів з різною біологічною активністю, молекул з прозапальною, протизапальною, антитромботичною, вазоконстрикторною і вазодилатаційною активністю [3, 10, 11, 47].

Арахідонова кислота, як правило, в достатній кількості надходить в організм із тваринною їжею. При надмірному вживанні арахідонової кислоти підвищується її рівень у складі фосфоліпідів мембран клітин кишечнику, що збільшує утворення простагландину Е2. ДГК, на противагу арахідоновій кислоті, пригнічує вироблення простагландину Е2, а також продукцію прозапальних інтерлейкінів-6, -8, -12, фактора некрозу пухлини.

Слід зазначити, що ДГК, на відміну від арахідонової кислоти, становить лише невелику частку від загальної кількості жирних кислот, які містяться у тканинах. Винятком є структури мозку та сітківки ока, що відображає активну участь ДГК у метаболізмі та структурній організації тканин цих органів.

Пластична функція ДПНЖК полягає в тому, що вони є ключовими структурними компонентами фосфоліпідів, вбудованих як у клітинні, так і у внутрішньоклітинні мембрани, та визначають цілу низку властивостей біологічних мембран, зокрема їх плинність. Це, у свою чергу, впливає на функції всіх без винятку клітин організму. У клітинах і тканинах ДПНЖК зустрічаються не у вільному стані, а в складі ліпідів різних класів: тріацилгліцеролів (тригліцеридів), фосфогліцеридів (фосфоліпідів), кардіоліпіну, сфінголіпідів, ефірів стеролів і жирних кислот (наприклад, ефіри холестерину, воску). Зрештою жирнокислотний склад біомембран впливає на їх електрофізіологічні властивості [12], чим, мабуть, і визначається необхідність великої кількості арахідонової кислоти і ДГК в органах, які проявляють високу електрофізіологічну активність, – у мозку і сітківці ока.

Вивчення численних функцій ДПНЖК дало підстави останнім часом вважати їх достатнє споживання одним із найважливіших факторів, що визначає здоров'я дитини та значно впливає на дозрівання, розвиток і функціонування нервової системи і зорового аналізатора.

Відомо, що ліпіди становлять близько 60% сухої речовини мозку, 20% загального вмісту жирних кислот у складі фосфоліпідів головного мозку припадає на арахідонову кислоту і ДГК. Найвищий вміст

Таблиця 1. **Важливі ДПНЖК і їх основні харчові джерела (складено за FAO, 2010)**

Назва ДПНЖК	Міжнародне позначення	Основні харчові джерела
Сімейство ω-6		
Лінолева кислота	18:2n-6 (LA)	Більшість видів олії
γ-Лінолева кислота	18:3n-6 (GLA)	Олія примули вечірньої, огірочника та чорної смородини
Дигомо-γ-лінолева кислота	20:3n-6 (DHGLA)	У незначних кількостях міститься у тканинах тварин
Арахідонова кислота	20:4n-6 (AA)	Вершкове масло, тваринний жир, печінка, яйця
Докозатетраєнова кислота	22:4n-6	У невеликих кількостях міститься у тканинах тварин
Докозапентаєнова кислота	22:5n-6 (DPA)	У незначних кількостях міститься у тканинах тварин
Сімейство ω-3		
α-Ліноленова кислота	18:3n-3 (ALA)	Насіння льону чи лляна олія; рапсова, соєва олія, олія буролистки (перили); темно-зелені листяні овочі
Стеаридонова кислота	18:4n-3 (SDA)	Риб'ячий жир, олія чорної смородини, конопляна олія
ЕПК	22:5n-3 (EPA)	Риб'ячий жир, риба, особливо жирна (лосось, оселедець, хамса, корюшка, скумбрія); бурі водорості
Докозапентаєнова кислота	22:5n-3 (n-3DPA)	Риб'ячий жир, риба, особливо жирна (лосось, оселедець, хамса, корюшка, скумбрія)
ДГК	22:6n-3 (DHA)	Риб'ячий жир, риба, особливо жирна (лосось, оселедець, хамса, корюшка, скумбрія); бурі водорості

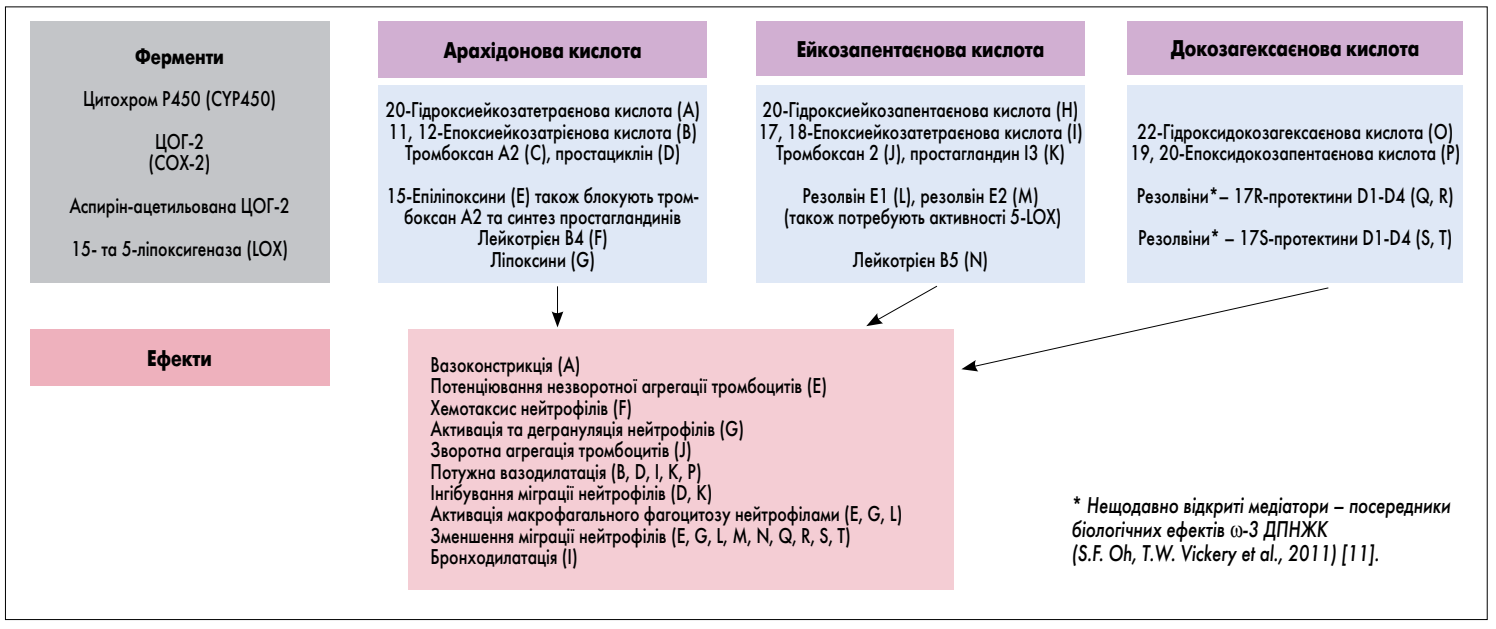


Рис. 1. Метаболіти арахідонової, ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот, утворені за участю цитохрому P450 (CYP450), циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), аспірин-ацетильованої ЦОГ (COX-2),15- і 5-ліпоксигенази, та їх біологічні ефекти [10]

ДПНЖК у мембранах нервових клітин [13]. На відміну від циркулюючої крові, де вміст ДПНЖК ω-6 у 10 разів вищий, ніж ω-3, у нервових клітинах, а також у сітчастій оболонці ока, навпаки, вища концентрація ДГК. І саме ДГК переважає у невральних синапсах [14, 15]. У фосфоліпідах мембран сітківки ока близько 60% ДПНЖК представлені ДГК, що пов'язано з її участю в фоторецепції через активацію зорового пігменту родопсину [13, 16].

ДПНЖК беруть участь у таких процесах, як нейрогенез, синаптогенез, міграція нейронів, мієлінізація нервових волокон, що забезпечує нормальний розвиток сенсорних, моторних, поведінкових функцій людини.

ДГК разом з холіном та уридином є найважливішим нутрієнтом, що бере участь в утворенні синапсів і їх функціонуванні за рахунок концентрації в синаптичних мембранах і модуляції нейропередачі. Відповідно **материнська, фетальна і неонатальна забезпеченість цим мікронутрієнтом – важливий фактор, що визначає стан здоров'я у період раннього дитинства і всього життя** [1, 17].

В останній триместр вагітності відбувається посилений транспорт арахідонової кислоти і ДГК через плаценту до плода [18, 48]. Показано наявність механізмів селективного транспорту цих сполук через плаценту. При цьому ДГК переважно вбудовується у мембрани клітин кори головного мозку дитини [16, 48].

Забезпеченість ДПНЖК в антенатальний період залежить від дієти матері: рівень споживання матір'ю ДПНЖК впливає на вміст цих жирних кислот у складі фосфоліпідів крові і асоціюється з масою тіла дитини при народженні. Жирнокислотний склад раціону вагітної може мати віддалені результати у вигляді розвитку цілої низки станів у дитини не тільки в період дитинства, а й у старшому віці. Так, показано, що надлишкове надходження ДПНЖК ω-6 під час вагітності може призвести до ожиріння у дітей [19].

Доведено, що зниження концентрації ДПНЖК у ліпідах мембран плода може зумовлювати порушення утворення специфічних структур мозку, який розвивається, і незворотних змін у ньому. Так, дефіцит ДГК у внутрішньоутробний період асоціюється зі зниженням у подальшому функціональних можливостей сітківки ока та когнітивних функцій [20].

За результатами проведених в останні роки генетичних досліджень, забезпеченість плода арахідоновою кислотою і ДГК залежить не тільки від вмісту ДПНЖК у раціоні матері, а й від генетично зумовленої активності десатурази (відповідальний ген – *FADS2*) матері та самої дитини. Довголанцюгові жирні кислоти проходять через плацентарний бар'єр не тільки шляхом пасивного транспорту, а й завдяки спеціалізованим транспортним білкам, активність яких залежить від відповідних факторів транскрипції [21]. Отже, всі ці фактори можуть впливати на антенатальну забезпеченість ДПНЖК.

Антенатальна недостатність ω-3 ДПНЖК впливає не лише на розвиток мозку дитини, а й на перебіг вагітності та післяпологового періоду у матері. Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (1999, 2003), вагітним і жінкам, що годують грудним молоком, потрібен додатковий щоденний прийом ДПНЖК ω-3 не менш ніж 300 мг на добу.

Сімейства ω-3 і ω-6 жирних кислот привертають особливу увагу педіатрів і нутриціологів, оскільки для дітей першого року життя характерна висока потреба в арахідоновій кислоті та ДГК у зв'язку зі швидким ростом мозку, маса якого на першому році життя збільшується приблизно у 3 рази. При цьому можливості синтезу активних форм ДПНЖК у перші місяці життя знижені: навіть у разі достатнього надходження з харчовими продуктами їх попередників у дитини може спостерігатися дефіцит метаболітів ω-3 (ДГК) і ω-6 (арахідонової кислоти), тим часом як дефіцит ДГК проявляється частіше через меншу активність процесів її синтезу.

Дослідження вмісту ДГК у материнському молоці в постнатальний період показало, що рівень цієї жирної кислоти збільшується між 3 і 14-м днями лактації (зростає з 0,15 до 0,29 мас%) і знижується до кінця перинатального періоду (до 29-го дня) до 0,19 мас% [22]. Результати низки досліджень свідчать, що достатня кількість жирної риби (або риб'ячого жиру) у раціоні матері в період лактації позитивно впливає на показники інтелекту дитини надалі [23-25].

Недоношені діти не отримують достатньої кількості ДПНЖК в антенатальний період: після народження ферментні системи недоношених немовлят характеризуються особливо низькою здатністю метаболізувати есенціальні жирні кислоти в ДПНЖК. Цей факт науково обґрунтував необхідність збагачення ДПНЖК сумішей, призначених для харчування недоношених дітей.

Ефективність збагачення молочних сумішей ДПНЖК доведено: за результатами досліджень, діти, які одержували грудне молоко або дитячу суміш, збагачену ДПНЖК, мали значно кращі показники когнітивних функцій і гостроти зору порівняно з дітьми, які отримували незбагачені суміші. Виявлено також позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією арахідонової кислоти і ДГК у плазмі крові, фосфоліпідах еритроцитів та коефіцієнтом інтелекту (Intelligence Quotient, IQ) у дітей надалі [26-30].

Вплив ДПНЖК на функції нервової системи не обмежується раннім віком. Так, проведено аналіз 41 рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, в яких вивчали ефективність застосування ДПНЖК у хворих всіх вікових категорій з різними відхиленнями з боку нервової системи [31], а також 8 досліджень ефективності застосування есенціальних ДПНЖК **у дітей із синдромом дефіциту уваги. Виявлено, що у дітей з такими порушеннями рівень поліненасичених жирних кислот у крові знижений.** У подальших дослідженнях було вивчено вплив прийому ДПНЖК на когнітивні функції та поведінку у цієї категорії дітей [4, 50].

Позитивний вплив додаткового прийому ДПНЖК на когнітивні функції дітей віком 5-6 років показано також у дослідженні І.Я. Коня та співавт. [32]. У дослідженні P. Montgomery та співавт., які вивчали рівень ДГК і ЕПК у крові 7-9-річних школярів [33], низька забезпеченість ДГК асоціювалася зі зниженням здатності до читання, емоційною гіперлабільністю і психологічними проблемами у спілкуванні з батьками. У низці робіт показана ефективність додаткового введення ДПНЖК для поліпшення здатності до навчання і корекції поведінкових реакцій у дітей шкільного віку [34-36].

Доведено вплив ДПНЖК на імунну систему. Поліненасичені жирні кислоти входять до складу мембран усіх імунокомпетентних клітин, впливаючи на спрямованість імунної відповіді [4, 37]. Збільшення кількості ω-3 жирних кислот у мембрані змінює розташування білків-рецепторів в імунологічних синапсах і провідність сигналів через мембрану лімфоцитів, унаслідок чого змінюється продукція цитокінів, знижується активність клітин-кілерів і проліферації лімфоцитів [38].

Вищий рівень ω-3 ДПНЖК у мембранах клітин знижує продукцію прозапальних ейкозаноїдів (простациклін (PGI2),

Продовження на стор. 22.

Л.В. Квашніна, д. мед. н., професор, керівник відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», професор кафедри дитячих і підліткових хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика;
Т.Б. Ігнатова, к. мед. н., відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

Забезпеченість організму дітей дошкільного віку довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами і можливості корекції їх дефіциту

Огляд літературних даних та результати власного дослідження

Продовження. Початок на стор. 20.

лейкотрієн B4 (LTB4), тромбоксан A2 (TXA2)) з ω-6 і збільшує продукцію ейкозаноїдів з ω-3 жирних кислот (простагландин I3 (PGI3), лейкотрієн B5 (LTB5). Важливо відзначити, що ейкозаноїди, які утворюються з ω-3 ДПНЖК, перешкоджають дії прозапальних ω-6 ейкозаноїдів або мають аналогічну, але значно слабшу дію [39]. Інший механізм можливого впливу ω-3 ДПНЖК на імунну відповідь – зміна експресії генів, індукована ω-3 жирними кислотами, що, мабуть, є результатом впливу жирних кислот на фактори транскрипції, відомі як рецептори, які активуються пероксисомними проліфераторами (Peroxisome Proliferator – Activated Receptors, PPARs). Відомо, що активація PPAR може пригнічувати активність макрофагів і продукцію фактора некрозу пухлини, інтерлейкінів-1 і -6, а також активність NO-синтази [38, 40, 41].

Накопичені дані про вплив ДПНЖК на імунну відповідь стали додатковим аргументом для введення їх до складу гіпоалергенних лікувальних і профілактичних сумішей.

На рисунку 1 представлені біологічно активні метаболіти ДПНЖК, які беруть участь у реалізації імунної відповіді.

Фізіологічна потреба в ω-6 жирних кислотах для дорослих становить 8-10 г на добу, ω-3 жирних кислотах – 0,8-1,6 г на добу, або 5-8 і 1-2% калорійності добового раціону відповідно. **Оптимальне співвідношення в добовому раціоні ω-6 і ω-3 жирних кислот становить 5-10:1.** Для дітей віком від 1 до 14 років фізіологічна потреба в ω-6 і ω-3 жирних кислотах становить 4-9 і 0,8-1% калорійності добового раціону, від 14 до 18 років – 5-8 і 1-2% відповідно [42]. Згідно з європейськими рекомендаціями, для підтримки здоров'я, як мінімум, необхідно отримувати 0,45-0,50 г ЕПК і ДГК на день [43].

Враховуючи наведені вище дані, метою нашого дослідження було визначення рівня ДПНЖК (ω-3 та ω-6) і показників ліпідного обміну у здорових дітей дошкільного віку.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 28 здорових дітей віком 3-6 років, які проживають у місті Києві. Всі діти були оглянуті педіатром і профільними спеціалістами, на момент огляду не мали вроджених, гострих і хронічних захворювань, їхній раціон харчування відповідав віку. Окрім цього, всім дітям проводили лабораторні та інструментальні дослідження.

Дослідження показників ліпідного обміну виконували на біохімічному аналізаторі StarDustFC, воно включало визначення у сироватці крові концентрації загального холестерину; тригліцеридів; ліпопротеїнів низької щільності; ліпопротеїнів дуже низької щільності; ліпопротеїнів високої щільності; коефіцієнта атерогенності за формулою Клімова.

Оцінювали рівень ω-3 та ω-6 ДПНЖК, співвідношення ω-6/ω-3 ДПНЖК і визначали індекс ненасиченості жирних кислот.

Методика дослідження включала декілька етапів. Спочатку у дитини брали до 4 мл цільної крові, яку переносили в пробірку та центрифугували протягом 7-10 хв при 3000 об./хв. Відділену від формених елементів сироватку відбирали у стерильну пробірку та заморожували при температурі –18-20 °С.

Наступним етапом було екстрагування сироватки крові. Екстракцію ліпідів проводили за найбільш поширеним методом Блая і Даєра. За цим методом використовують однофазну систему розчинників хлороформ – метанол – вода (1:2:0,8 за об'ємом), яка швидко та ефективно виділяє ліпіди. Екстракт розбавляють одним об'ємом води та одним об'ємом хлороформу. У результаті утворюється двофазна система, нижній шар якої складається з хлороформу, а верхній – суміші метанолу та води (1,0:0,9). Водорозчинні неліпідні домішки переходять у водно-метанольний шар, а в метанольному шарі залишаються ліпіди, майже чисті від домішок.

Ще один етап – отримання метилових ефірів жирних кислот, для чого аліквоту неомилюваного залишку жиру розчиняють у бензолі (0,5 мл) і переносять у скляну ампулу, куди попередньо додають 1,5-2,0 мл 3М HCl у метанолі. Ампулу запаюють на газовій горілці та кип'ятять на водяній бані 50 хв. Після цього ампулу відкривають, вміст розводять водою 1:1 й екстрагують 2-3 рази перегнаним б/в гексаном. Гексанові витяжки промивають дистильованою водою H_2O та сушать б/в $NaSO_4$. Сухі екстракти випарюють на роторному випалювачі й отримують метилові ефіри жирних кислот. Метилові ефіри жирних кислот розчиняють у бензолі та наносять на пластинки Sorbifil (пластинки для тонкошарової хроматографії). Пластинки розміщують у камері з розчинником (бензолом) та розганяють (40-50 хв). Зону очищення метилових ефірів знімають з пластинки Sorbifil, екстрагують гексаном на фільтрі Шотта. Гексан випарюють на роторному випалювачі та отримують хроматографічно етилові ефіри жирних кислот.

Далі виконують хроматографічний аналіз. Метилові ефіри жирних кислот розчиняють у гексані та проводять хроматографічний аналіз на хроматографі HRGC5300 (Італія) на скляній набивній колонці 3,5 м, заповненій Chromosorb W/HP, із нанесеною 10% рідкою фазою Silar 5CP при програмованій температурі 140-250 °С з нарощуванням 2°/хв. Ідентифікацію жирних кислот здійснюють за допомогою стандартів фірми Sigma, Serva. Вміст індивідуальних жирних кислот вказують у відсотках від загальної суми.

Статистичну обробку одержаних даних проводили на комп'ютері з використанням прикладного пакета програм Statistica 10.0 for Windows методом варіаційної статистики та коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона.

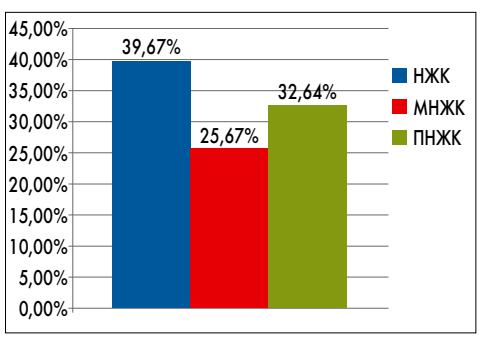


Рис. 2. Співвідношення рівнів жирних кислот у здорових дітей, %. НЖК – ненасичені жирні кислоти, МНЖК – мононенасичені жирні кислоти, ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти

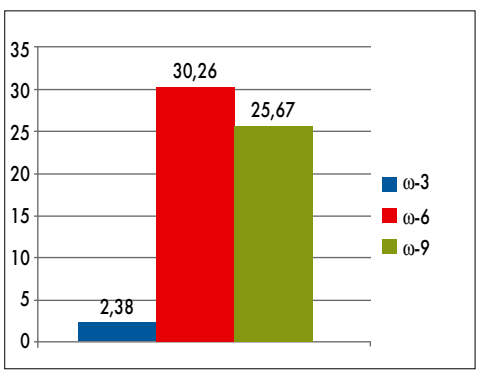


Рис. 3. Основні класи поліненасичених жирних кислот у здорових дітей, %

Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень були виявлені особливості забезпеченості дитячого організму насиченими та ненасиченими жирними кислотами. Співвідношення рівнів жирних кислот основних груп у здорових дітей відображено на рисунку 2.

На поданій діаграмі видно, що у здорових дітей переважають насичені жирні кислоти (39,6%), рівень поліненасичених становить 32,6%, а мононенасичених – 25,6%, тобто виявлено дефіцит важливих для дитячого організму складових.

Ненасичені жирні кислоти мають один (мононенасичені) або декілька (поліненасичені) подвійних зв'язків. Залежно від положення подвійних зв'язків по відношенню до останнього вуглеводного атома метильної групи розрізняють декілька основних сімейств ненасичених жирних кислот: ω-9, ω-6 та ω-3. Незважаючи на достатній рівень поліненасичених жирних кислот, виявлено порушення балансу основних класів ДПНЖК (рис. 3).

Поряд із високим рівнем ω-6 ДПНЖК у здорових дітей відзначено достатньо високий рівень МНЖК і виражений дефіцит ω-3 ДПНЖК.

Серед виявлених ω-3 ДПНЖК переважала ейкозатрієнова кислота, серед ω-6 – лінолева, серед ω-9 МНЖК – олеїнова (табл. 2).

У таблиці 2 наведено дані, які свідчать про виражений дисбаланс рівня жирних кислот в організмі дітей у бік збільшення концентрації ω-6, що може призвести до таких наслідків: запальних процесів, звуження судин і бронхів, підвищення артеріального тиску, пригнічення різних ланок імунітету, підвищення ризику розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, алергії, хвороб шкіри тощо.

Таблиця 2. **Середні значення показників ДПНЖК у крові дітей, % від загальної кількості**

ДПНЖК	Вміст у крові
ω-3	
Ліноленова	0,37±0,1
Октадекатетраєнова	0,18±0,05
Ейкозатрієнова	0,82±0,20
Докозапантаєнова	0,42±0,16
Докозагексаєнова	0,70±0,23
ω-6	
Арахідонова	10,20±1,08
Лінолева	17,34±3,24
Дигомо-γ-ліноленова кислота	0,30±0,06
Докозатрієнова	0,99±0,22
Докозатетраєнова	0,65±0,13
Гексадекадієнова	1,23±0,30
Ейкозадієнова	0,30±0,27
ω-9	
Лауролеїнова	1,11±0,31
Міристолеїнова	0,13±0,02
Пальмітолеїнова	1,77±0,20
Гептадеценова	0,31±0,08
Гондова	0,61±0,17
Олеїнова	21,15±0,71
Ерукова	0,57±0,17

Для оцінювання показників балансу ПНЖК використовують співвідношення ω-3/ω-6, яке у нормі становить 1:4-9 або 5-10 (за даними різних дослідників). У обстежених дітей співвідношення ПНЖК становило від 1:6 до 1:85, середнє значення – 1:23, що свідчить про наявність вираженого дисбалансу.

У проведених раніше дослідженнях [53] виявлено, що у групі здорових дітей молодшого шкільного віку (70,5%), гетерогенній за рівнями різних фракцій ліпопротеїнів, показники відрізнялися від вікової норми. У зв'язку з цим була проведена оцінка ліпідного спектра крові у здорових дітей дошкільного віку. Як видно із таблиці 3, у дітей цієї вікової групи також виявлено різні зрушення. Оцінювання показників за середніми значеннями виявило збільшення рівня загального холестерину (ХС) та тригліцеридів (ТГ) до пограничного та підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) порівняно з нормою, значення ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) зберігалися у межах норми.

Проте більш детальний аналіз показав, що рівень ХС у 76,9% дітей перевищував норму, при цьому в однакової кількості дітей (38,4%) показники були на пограничному та високому рівнях. У 23,07% дітей виявлено підвищення вмісту ЛПНЩ, при цьому 15,3% мали пограничні значення та 7,6% – високі. Підвищення рівня ЛПДНЩ встановлено у 61,5% дітей. Концентрація ТГ була вищою за норму у 61,53% дітей, у 7,6% дітей зафіксовано пограничні значення, а у 53,8% – високі показники.

Відомо, що ω-3 ДПНЖК забезпечують антиатерогенний ефект – зменшують кількість ЛПНЩ та збільшують ЛПВЩ за рахунок зниження синтезу аполіпопротеїну апоВ-100 тригліцеридів, що сприяє евакуації ЛПДНЩ із кровотоку печінки та периферичних тканин. Тому був проведений лінійний кореляційний аналіз за методом Пірсона для виявлення вірогідності зв'язків між показниками ліпідів та поліненасичених жирних кислот. При оцінюванні лінійної кореляції вважали, що значення коефіцієнта кореляції (r) >0,7 свідчить про високий ступінь зв'язку між величинами,

від 0,3 до 0,7 – про середній і <0,3 – про слабкий ступінь зв'язку (табл. 4).

Виявлено зворотний зв'язок між вмістом докозагексаєнової кислоти (ω-3) та ЛПДНЩ і ТГ (r = –0,79). Відзначено також прямий кореляційний зв'язок між рівнем лінолевої кислоти та ЛПДНЩ (r = 0,76) і ТГ, зворотний зв'язок – між рівнем гексадієнової кислоти та ЛПДНЩ і ТГ (r = –0,77).

Враховуючи виявленні порушення, всім дітям до основного раціону харчування додатково включено ДПНЖК у формі капсул Смарт Омега для дітей.

До складу Смарт Омега входять риб'ячий жир – 285 мг, який містить ω-3 ПНЖК (ейкозапентаєнова 18%, або 51,3 мг, і докозагексаєнова – 12,0%, або 34,2 мг), вітамін А – 500 МО, вітамін С – 3,8 мг, вітамін D_3 – 120 МО. Всі діти приймали препарат у дозі 1 капсула на добу протягом 2 міс. Після закінчення курсу лікування проведено повторні дослідження рівня ДПНЖК і ліпідограми (рис. 4).

Отримані дані свідчать про позитивний вплив вживання ДПНЖК, які сприяли зниженню рівня ХС у 64,6%, ЛПНЩ – у 54,8%, ТГ – у 18,9% дітей.

Дослідження концентрації ДПНЖК після лікування показало підвищення рівня ω-3 та зниження рівня ω-6 жирних кислот. Співвідношення ω-3/ω-6 після лікування становило 1:5,7 (рис. 5).

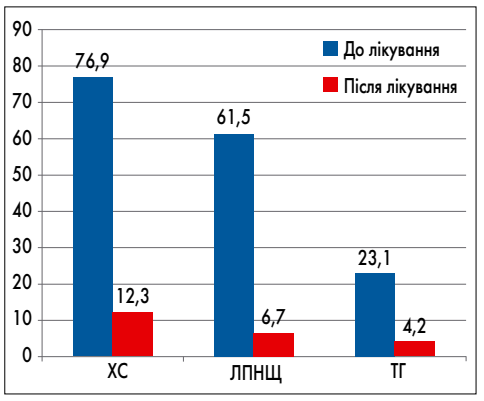


Рис. 4. Кількість дітей із порушеннями ліпідного спектра крові до та після лікування, %

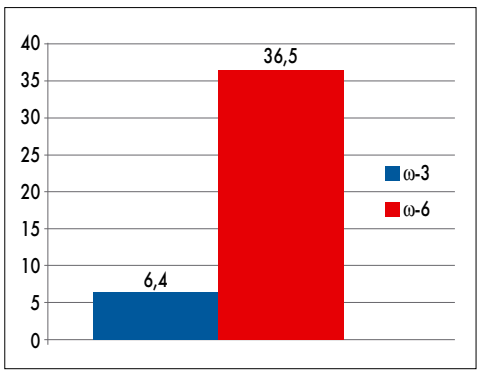


Рис. 5. Основні класи поліненасичених жирних кислот у здорових дітей, %

Висновки

Таким чином, **здорові діти дошкільного віку мають певні порушення ліпідного спектра крові за рахунок дисбалансу важливих ω-3 та ω-6 ДПНЖК у бік різкого зниження рівня ω-3 та підвищення ω-6.** При цьому співвідношення зазначених ДПНЖК у середньому становило 1:23.

У здорових дітей дошкільного віку, незважаючи на ранній вік, вже визначаються різні порушення ліпідного обміну: середні показники загального ХС та ТГ перебувають на пограничному рівні, вміст ЛПНЩ і ЛПДНЩ підвищений, і, можливо, залежить від рівня ДПНЖК, що підтверджує високий кореляційний зв'язок між ω-3 (докозагексаєнова) і ω-6 (ленолева і гексадекадієнова) та ЛПДНЩ і ТГ.

Прийом Смарт Омега для дітей сприяв поліпшенню показників ліпідного спектра крові у 86,2% дітей, а також покращенню якості складу ДПНЖК у бік підвищення рівня ω-3 та зниження – ω-6, нормалізації співвідношення ω-3/ω-6 до 1:5,7. Отримані дані дають змогу рекомендувати Смарт Омега для дітей як для профілактики, так і для лікування. **Курс терапії має становити не менше 2 міс.**

Токсичних та алергічних проявів під час застосування Смарт Омега для дітей не виявлено, що дає змогу характеризувати його як високотолерантний продукт і рекомендувати для широкого використання у педіатрії.

Таким чином, ДПНЖК є одними із найважливіших есенціальних нутрієнтів, що забезпечують повноцінний розвиток дитини в усі вікові періоди, починаючи з антенатального. Результати проведених досліджень свідчать про недостатнє споживання дітьми ДПНЖК при сучасному типі харчування. Відповідно, потрібна корекція жирнокислотного забезпечення матерів у період вагітності та лактації, а також дітей всіх вікових категорій за рахунок збагачення продуктів дитячого харчування або використання нутрицевтиків і препаратів, що містять ω-3 ДПНЖК.

Крім цього, існує певна категорія хворих, раціон яких обмежений у зв'язку з медичними показаннями, наприклад, діти з множинною харчовою алергією, які тривалий час дотримуються дієти. Оскільки рибу як високоалергенний продукт традиційно виключають з харчування, раціон цієї категорії хворих стає ще більш дефіцитним за ДПНЖК. Для корекції раціону дітей з харчовою алергією доцільно використовувати препарати ДПНЖК [44], які призначають під контролем переносимості та за умови відсутності в анамнезі тяжких і виражених реакцій на рибу.

Таблиця 3. **Показники ліпідного спектра крові у здорових дітей дошкільного віку**

Показник	Значення	Норма [53]
ХС, ммоль/л	4,60±0,65	<4,4
ЛПВЩ, ммоль/л	1,62±0,33	≥1, 16
ЛПНЩ, ммоль/л	4,21±6,27	<2,8
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,49±0,18	<0,38
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.	1,92±0,58	<3,28
ТГ, ммоль/л	1,07±0,39	<0,84

Таблиця 4. **Коефіцієнт кореляції між показниками ліпідного обміну та поліненасичених жирних кислот, (p<0,05)**

ДПНЖК	ЛПДНЩ	Тригліцериди
ω-3: Докозагексаєнова	–0,79	–0,79
ω-6: Лінолева	0,75	0,76
Гексадекадієнова	–0,77	–0,77

Література

1. Second International Conference on Nutrition Rome, 19-21 November 2014 Conference Outcome Document: Rome Declaration on Nutrition ICN2 2014/2. URL: http://www.fao.Org/3/a-ml542e.
2. Шилина Н.М. Современные представления о физиологических и метаболических функциях полиненасыщенных жирных кислот / Н.М. Шилина, И.Я. Конь // Вопросы детской диетологии. – 2004. – № 2 (6). – С. 25-30.
3. Левачев М.М. Значение жира в питании здорового и больного человека: Справочник по диетологии / Под ред. В.А. Тутельяна, М.А. Самсонова. – М.: Медицина, 2002. – С. 25-32.

...

54. Jensen C.L., Maude M., Anderson R.E., Heird W.C. Effect of docosahexaenoic acid supplementation of lactating women on the fatty acid composition of breast milk lipids and maternal and infant plasma phospholipids. Am J Clin Nutr 2000. 71: 292-299.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,** електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 330 грн
- на 6 місяців – 660 грн
- на 12 місяців – 1320 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя –140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: + 380 (44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com

www.health-ua.com

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

НЕБУФЛЮЗОН®
ПОТУЖНА ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ
НЕБУЛІЗОВАНОГО ГОРМОНУ!

НЕБУТАМОЛ®
КУПІЮВАННЯ БРОНХОСПАЗМУ
НА 4 - 5 ХВИЛИНІ ІНГАЛЯЦІЇ

НЕБУФЛЮЗОН® 1,0 мг/мл 2 мл
суспензія флютиказону пропіонат для інгаляцій.

НЕБУТАМОЛ® 1,0 мг/мл 2 мл
розчин сальбутамолу для інгаляцій.

НЕБУФЛЮЗОН (ФЛЮТИКАЗОНУ ПРОПІОНАТ) 1 МГ/МЛ 0ДН0ДОЗОВІ КОНТЕЙНЕРИ ПО 2 МЛ №10
НЕБУТАМОЛ (САЛЬБУТАМОЛ) 1 МГ/МЛ ОДНОДОЗОВІ КОНТЕЙНЕРИ ПО 2 МЛ № 10

НЕБУФЛЮЗОН® (NEBUFLUSON) Склад: діюча речовина флютиказону пропіонат; 1мл суспензії містить флютиказону пропіонату 1 мг. Фармакотерапевтична група.Протиастматичні засоби для інгаляційного застосування. Глюкокортикоїди. Код АТС R03B A05.Клінічні характеристики.Показання.Дорослі і діти віком від 16 років. Профілактичне застосування при тяжкому ступені астми (хворі, які потребують високих доз інгаляційних або пероральних кортикостероїдів).Лікування загострень астми.Діти віком від 4 до 16 років.Лікування загострень астми. Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату в анамнезі. Побічні реакції.Нижчеінведені побічні реакції систематизовано за органами і системами та за частотою виникнення: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 та < 1/10), нечасто (≥1/1000 та < 1/100), рідко (≥1/10 000 та < 1/1000) та дуже рідко (<1/10 000), включаючи окремі повідомлення. Інфекції та інвазії. Дуже часто: кандидоз порожнини рота та глотки. З метою запобігання цьому ванцу після застосування Небуфлюзону® у вигляді інгаляції через небулайзер слід полоскати порожнину рота. За необхідності протягом усього періоду лікування призначають протигрибковий препарат місцево, продовжуючи при цьому застосування Небуфлюзону®. З боку імунної системи.Повідомлялося про реакції гіперчутливості з нижчезазначеними проявами. Нечасто: шкірні реакції гіперчутливості. Дуже рідко: антиневротичний набряк (головним чином обличчя та ротоглотки), респіраторні симптоми (задишка та/або бронхоспазм) та анафілактична реакція. З боку ендокринної системи. Можливі системні дії, що дуже рідко включає синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення надниркових залоз, затримку росту у дітей та підлітків, зменшення мінеральної кістки, катаракту та глаукому. З боку метаболізму та травної системи. Дуже рідко: гіперглікемія. З боку психіки.Дуже рідко: відчуття неспокою, розлади сну, зміни поведінки, включаючи гіперактивність і збудженість (головним чином у дітей). З боку дихальної системи. Часто: закриплість голосу.У деяких хворих інгаляційний флютиказону пропіонат може бути причиною закриплості голосу, у цьому разі корисно полоскати горло водою одразу після інгаляції. Дуже рідко: парадоксальний бронхоспазм. Як і при лікуванні іншими інгаляційними препаратами, можливий розвиток парадоксального бронхоспазму зі швидкозростаючою задишкою після інгаляції. У цьому випадку негайно застосовують швидкодіючі інгаляційні бронходилататори. Інгаляцію Небуфлюзону®одразу припиняють, проводять обстеження пацієнта та за необхідності призначають альтернативну терапію. З боку шкіри та підшкірної тканини.Часто: синці. Категорія відпуску. За рецептом. UA/12542/01/01 з 10.04.2013 по 10.04.2018. **НЕБУТАМОЛ® (NEBUTAMOL)** Склад: діюча речовина: сальбутамол. Фармакотерапевтична група. Протиастматичні препарати. Селективні агоністи бета-2-адренорецепторів. Код АТС R03A C02. Показання. Препарат показаний для купірування нападів бронхіальної астми, а також для лікування хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень. Протипоказання. Гіперчутливість в анамнезі до будь-якого компоненту препарату. Хоча сальбутамол у формі розчину для внутрішньовенних ін'єкцій та інколи у формі таблеток та супозиторів застосовується при веденні передчасних пологів, сальбутамол у формі аерозолю для інгаляцій при цих показаннях не застосовується. Не застосовують сальбутамол при загрозі викидня. Побічні реакції. Побічні дії, наведені нижче, класифіковані за органами і системами та згідно з частотою виникнення. Частота виникнення класифікується як дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 і < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 і < 1/100), рідко (≥ 1/10 000 і < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), включаючи поодинокі випадки. Загалом, дуже часто та часті побічні ефекти визначаються за даними клінічних досліджень, тоді як рідкісні та дуже рідкісні – за даними спонтанних повідомлень. З боку імунної системи дуже рідко – реакції гіперчутливості, включаючи антиневротичний набряк, кровлянку, бронхоспазм, артеріальну гіпотенію та колапс. Метаболічні порушення рідко – гіпокалієм. Потенційно тяжка гіпокаліємія може бути результатом лікування бета-2-агоністами; дуже рідко – лактоацидоз. У хворих на астму в стадії загострення, які лікуються сальбутамолом, що вводяться внутрішньовенно або через небулайзер, в дуже рідкісних випадках може виникнути лактоацидоз. З боку нервової системи часто – тремор, головний біль, дуже рідко – гіперактивність. З боку серцево-судинної системи часто – тахікардія, нечасто – посилене серцебиття, дуже рідко – порушення серцевого ритму, включаючи фібриляцію шлуночків, суправентрикулярну тахікардію та екстрасистолію, периферичне вазодилатація, частота не визначена – шкіра міжкардіє. З боку дихальної системи дуже рідко – парадоксальний бронхоспазм. Як і при застосуванні інших інгаляційних ліків, може трапитися парадоксальний бронхоспазм із посиленням ядуви. У цьому разі необхідно негайно призначити альтернативні форми препарату або інші швидкодіючі інгаляційні бронходилататори. Небутамол треба негайно відмінити, оцінити стан пацієнта та при необхідності розпочати альтернативну терапію. З боку травного тракту нечасто – подразнення слизових оболонок порожнини рота і глотки. З боку кістково-м'язової системи нечасто – м'язові судоми. Категорія відпуску. За рецептом. UA/12488/01/01 з 10.09.2012 по 10.09.2017.

Даний матеріал призначений тільки для медичних спеціалістів і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «ЮРІЯ -ФАРМ» не рекомендує застосовувати НЕБУФЛЮЗОН® та НЕБУТАМОЛ® з цілями, які відрізняються від тих, що прописані в інструкції. Перед призначенням НЕБУФЛЮЗОН® та НЕБУТАМОЛ®, будь - ласка, ознайомтесь з повним текстом інструкції виробника по застосуванню препарату.

ЮРІЯ·ФАРМ
ТОВ «Юрія-Фарм»
Адреса: 03038, г. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.ulaizer.com

Сучасні тенденції в лікуванні респіраторної патології у дітей

Актуальною проблемою педіатрії є хвороби органів дихання, які традиційно займають провідні позиції у структурі загальної захворюваності у дітей. У практичній діяльності педіатра респіраторна патологія є основною нозологічною групою, тому детальне вивчення сучасних методів діагностики, лікування та профілактики – це необхідна умова підвищення якості надання медичної допомоги дитячому населенню України. Саме до проблематики респіраторних захворювань у дітей була прикута найбільша увага відомих вітчизняних вчених та зарубіжних науковців під час проведення науково-практичної конференції з міжнародною участю «Другий академічний симпозіум з педіатрії», яка відбулася 1-3 березня 2018 року у м. Трускавець. Розгляду найбільш актуальних аспектів ведення дітей із патологією органів дихання було присвячено дві великі секції цього форуму. Спікери розповіли про сучасні методи діагностики захворювань органів дихання у дітей, розставили основні акценти у питаннях їх диференційної діагностики, ознайомили учасників конференції з новими міжнародними рекомендаціями щодо лікування респіраторної патології та продемонстрували результати власних досліджень.

У рамках секції, присвяченої патології респіраторного тракту у дітей, на сучасних аспектах лікування бронхообструктивного синдрому (БОС) у дітей докладно зупинилася **завідувач кафедри педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Олена Миколаївна Охотнікова.**

– Бронхообструкція – це клінічний прояв порушення прохідності бронхів, яке зумовлене опором дихальних шляхів повітряному потоку при форсованому видиху. На жаль, сьогодні й досі трапляються випадки, коли лікарі використовують термін «бронхообструктивний синдром» як основний діагноз. Це є грубою помилкою, адже цей синдром не є самостійною нозологічною одиницею, а можливості сучасної діагностики дозволяють ідентифікувати основну причину бронхообструкції. Перелік етіологічних факторів БОС у дітей надзвичайно великий: захворювання органів дихання (обструктивний бронхіт, бронхіоліт, бронхіальна астма (БА), бронхолегенева дисплазія, вади розвитку бронхолегеневої системи, пухлини трахеї та бронхів), захворювання аспіраційного генезу (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, трахеостравохідна нориця, вади розвитку шлунково-кишкового тракту, діафрагмальна кила, сторонні тіла трахеї, бронхів, стравоходу), патологія серцево-судинної системи (вроджені та набуті аномалії розвитку), хвороби нервової системи (черепно-спінальна травма, дитячий церебральний параліч, міопатії, нейроінфекції, епілепсія, істерія), спадкові хвороби обміну речовин (муковісцидоз, синдром мальабсорбції, рахітоподібні захворювання, мукополісахаридози, дефіцит альфа-1-антитрипсину), вроджені та набуті імунодефіцити, рідкісні захворювання та інші патологічні стани (В.П. Алферов, 2000).

Завжди актуальною проблемою сучасної педіатрії є гострі респіраторні захворювання (ГРЗ). Близько 90-95% ГРЗ спричиняють віруси і лише 5-10% – бактерії. Існують також вірусно-бактеріальні асоціації (зустрічаються у 25-45% пацієнтів із ГРЗ) та вірусні коінфекції (у 20-50% хворих на ГРЗ; В.Ф. Учайкин, 2007). Сьогодні відомо понад 200 респіраторних вірусів. Окрім типових збудників (вірусів грипу та парагрипу, респіраторно-синцитіального (РС) вірусу, аденовірусу, риновірусу, коронавірусу, герпесвірусу), постійно з'являються нові штами: коронавіруси SARS, NL63, HKU1, MERS-CoV, риновірус типу С, аденовірус типу 14, метапневмовірус, бокавірус, мімівірус, поліомавіруси KI, WU, Mercel, Cell, вірус Мелака, вірус грипу типу А (H1N1) pdm09, вірус Ебола та вірус Зіка (Е.І. Бурцева, 2013).

Питання різноманітності етіології ГРЗ у дітей становить значний інтерес, що стало підставою для вивчення структури гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у дітей з обструктивним бронхітом та БА. Протягом сезону (зима-весна 2013 року) у 75% пацієнтів встановлено вірусну етіологію ГРВІ, у 52,3% виявлено бокавіруси, у 14,3% – метапневмовірус, у 9,5% – РС-вірус, у 9,5% – риновірус, у 4,8% – віруси парагрипу 1 і 3 типу відповідно, у 4,8% – коінфекцію. Дані власного дослідження за 2014 рік показують дещо іншу статистику: бокавіруси становили 38% у структурі ГРВІ у дітей віком до 6 років із бронхообструкцією, РС-віруси – 12%, риновірус – 6%, метапневмовірус – 6%, коінфекція – 14%, аденовірус – 2%, віруси парагрипу 1 і 3 типу – по 2%. За результатами молекулярно-генетичного аналізу (полімеразної ланцюгової реакції – ПЛР) респіраторні віруси у клінічному матеріалі (назальному слизі) виявляють у 82% дітей. У 65% дітей з гострим стенозуючим ларинготрахеїтом та у 80% дітей з гострим ларингітом виявлено віруси, зокрема бокавіруси, які займають провідні позиції в етіологічній структурі ГРВІ у дітей із цими захворюваннями, їх виявляють у 40-58,8% випадків (О.Б. Надрага та співавт. 2013).

Невідкладна терапія при БОС має включати бронхолітичну та протизапальну терапію, а також відновлення дренажної функції бронхів. Згідно з даними, наведеними у рекомендаціях Британського торакального товариства (BTS, 2011), у більшості випадків природний перебіг гострого бронхіту завершується самостійним одужанням. Дітям із гострим бронхітом рекомендований адекватний питний режим, можна призначити муколітики (дітям старше 4 років). При обструктивному бронхіті використовують сальбутамол, комбінацію іпратропію броміду та фенотеролу гідроброміду, тербуталін. Важливо підкреслити, що за відсутності БОС бронхолітики не показані. Проте є і спірні питання щодо ключових аспектів терапії гострого обструктивного бронхіту, зокрема це стосується призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) та місцевих засобів, які містять ментол та евкаліпт. Рекомендації BTS заперечують доцільність застосування топічних гормональних препаратів. На нашу думку, ІГКС займають певну нішу в терапії гострого обструктивного бронхіту і можуть бути використані у деяких випадках БОС. Місцеві засоби, які містять ментол та евкаліпт, не показані при БОС, адже такі діти зазвичай схильні до розвитку алергічних реакцій. У лікуванні гострого обструктивного бронхіту не використовують антигістамінні препарати та міотропні спазмолітики, а також фізіотерапію.

Алгоритм дій у випадку БА у дітей представлений в Уніфікованому клінічному протоколі надання первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма» (наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013) і передбачає виконання таких дій:

- з перших хвилин надання допомоги одночасно з фармакотерапією за необхідності проводять оксигенотерапію 24% киснем через маску зі швидкістю 4 л/хв до SaO_2 94%;
- використовують β_2-агоністи короткої дії – 2 вдихи сальбутамолу через спейсер або 2,5 мг через небулайзер кожні 20 хв впродовж 1 год; в Україні сальбутамол дозволено для використання у дітей з 4 років;
- застосовують препарати іпратропію броміду (у тому числі у складі комбінації з фенотеролом гідробромідом) – 2 вдихи кожні 20 хв впродовж години;
- вводять перорально системні ГКС у вигляді преднізолону 1 мг на 1 кг маси тіла протягом 3-5 днів або внутрішньовенно метилпреднізолон 1 мг/кг кожні 6 год протягом 1-го дня та кожні 12 год протягом наступних днів лікування;
- застосування амінофіліну можливе при тяжких і середньотяжких нападах БА.

Згідно з останніми міжнародними рекомендаціями Глобальної ініціативи з бронхіальної астми (GINA), запропоновано такий алгоритм початкової терапії БА у дітей віком до 5 років:

- оксигенотерапія (до досягнення SaO_2 94-98%);
- інгаляційні β_2-агоністи короткої дії (якщо було проведено більше 10 вдихів за останні 3-4 год, а стан пацієнта не покращився, його госпіталізують);
- системні ГКС (починають із пероральних форм преднізолону у розрахунку 1-2 мг на 1 кг маси тіла, максимально 20 мг для дітей віком до 2 років і 30 мг – для дітей 2-5 років);
- у перші години лікування можливе застосування іпратропію броміду (при середньому і тяжкому загостренні БА проводять по 2 вдихи кожні 20 хв впродовж 1 год) та магнію сульфату у вигляді небулізованого ізотонічного розчину $MgSO_4$ (150 мг) – 3 дози впродовж 1-ї години для дітей віком 2 років і старше з тяжким загостренням БА.

Важливим компонентом лікування БОС у дітей старше 4 років є сальбутамол, який на фармацевтичному ринку України представлений у вигляді препарату Небутамол® вітчизняного виробника ТОВ «Юрія-Фарм». Цей лікарський засіб уже вийшов на міжнародний ринок, що свідчить про його високу якість та затребуваність. Застосування розчину для інгаляцій Небутамол® зменшує тривалість лікування загострення БА удвічі. Препарат характеризується найвищою спорідненістю з β_2-адренорецепторами, тому його включено як препарат швидкої допомоги до вітчизняних та міжнародних стандартів надання медичної допомоги пацієнтам із БА. Дозування препарату Небутамол® проводять з розрахунку 0,1 мг на 1 кг маси тіла. Перша доза, яку вводять одномоментно, не має перевищувати 5 мг, а 2-га та 3-тя дози (вводять через кожні 20 хв) становлять 50-100% від 1-ї дози. Наступне застосування препарату Небутамол® (дозу, яка становить 50% від 1-ї дози, вводять кожні 6 год) залежить від показників пікової швидкості видиху (ПШВ). Отже, цей лікарський засіб є золотим стандартом лікування БА починаючи з 1969 року та безпечним для застосування як у дорослих, так і у дітей, характеризується високою селективністю до β_2-адренорецепторів та ліквідує бронхоспазм впродовж 2-3 хв.

Проведення протизапальної терапії – важлива умова купірування загострення БА, при цьому основну нішу займають саме ІГКС. Ефект застосування системних ГКС настає через 6-24 год. Дані доказової медицини демонструють достовірне покращення функції легень впродовж 3 год при застосуванні високих доз ІГКС (дітям до 5 років – 1000 мкг/добу за будесонідом, дітям старше 5 років – 2000 мкг/добу) порівняно з плацебо.

Сьогодні лікар-педіатр має у своєму арсеналі перший вітчизняний та новітній ІГКС – флутиказону пропіонат у формі суспензії для інгаляцій під торговою назвою Небуфлюзон® (виробництва ТОВ «Юрія-Фарм»). Флутиказону пропіонат включений в усі міжнародні стандарти лікування БА (GINA), а також у національні рекомендації (Уніфікований клінічний протокол надання первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма», затверджений наказом МОЗ України № 868 від 08.10.2013). Крім того, про можливість його застосування йдеться у рекомендаціях з лікування захворювань, що супроводжуються обструкцією верхніх дихальних шляхів (ВДШ), – обструктивного бронхіту та гострого стенозуючого ларинготрахеїту.

Перевагами препарату Небуфлюзон® є найвищий рівень спорідненості з ГКС-рецепторами та потужний місцевий протизапальний ефект. Крім того, важливою перевагою цього препарату є те, що у дозі 2000 мкг/добу флутиказону пропіонат не впливає на рівень кортизолу у сироватці крові, що підтверджують результати контрольованих досліджень. Після 7-денного лікування препаратом Небуфлюзон® необхідно оцінити стан пацієнта і визначитися з подальшою схемою лікування. Найбільш ефективно застосовувати препарат за допомогою спеціального компресорного небулайзера, зокрема Юлайзера. При використанні малих доз суспензії чи за потреби тривалої доставки суспензію Небуфлюзон® для небулізації потрібно розвести у 2 мл 0,9%

Продовження на стор. 26.

Сучасні тенденції в лікуванні респіраторної патології у дітей

Продовження. Початок на стор. 25.

розчину натрію хлориду безпосередньо перед інгаляцією. Показанням до застосування препарату у дітей віком від 4 до 16 років є загострення БА. Перспективним напрямом використання флутиказону пропіонату є лікування гострого обструктивного бронхіту та гострого стенозуючого ларинготрахеїту. Препарат Небуфлюзон® випускається в одноразових контейнерах, які містять 2 мг суспензії флутиказону пропіонату для інгаляцій. Дія препарату відзначається уже після 1-ї доби інгаляційного використання, а максимальний ефект – через 4-7 днів.

Унікальними препаратами виробництва ТОВ «Юрія-Фарм», які зараз дедалі ширше застосовують у педіатричній практиці, є Lorde® Hyper та Lorde® Hyal Hyper. Дія цих препаратів насамперед спрямована на покращення мукоциліарного кліренсу. Гіпертонічний розчин натрію хлориду має більший осмотичний тиск порівняно з ізотонічним розчином, проте є певні труднощі в його використанні через побічні реакції (кашель, відчуття стиснення у грудях, подразнення у горлі). Завдяки гіалуроновій кислоті, яку містить у своєму складі комбінований препарат Lorde® Hyal Hyper, знижується активність запального процесу у дихальних шляхах, зменшується набряк, що свідчить про відновлення їх слизової оболонки, покращуються реологічні властивості мокротиння (муколітична дія), відновлюється мукоциліарний кліренс, що сприяє евакуації мокротиння і усуненню порушення прохідності бронхів – і, як наслідок, ліквідації симптомів бронхообструкції.

Отже, терапію гострої обструкції дихальних шляхів і загострення БА слід розпочинати якомога раніше. У невідкладній терапії гострої бронхообструкції на етапі диференційної діагностики доцільним є використання сучасних бронхолітиків та ІГКС (наприклад, препаратів Небутамол® і Небуфлюзон®). Корисним є інгаляційне застосування гіпертонічних розчинів хлориду натрію, особливо Lorde® Hyal Hyper, який поєднує муколітичну і зволожувальну дію, що забезпечує швидке відновлення дренажної функції дихальних шляхів.

Актуальним питанням сучасної клінічної педіатрії є застосування небулайзерної терапії у дітей. Цій темі присвятила свою доповідь **завідувач кафедри педіатрії навчально-наукового інституту післядипломної освіти ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», доктор медичних наук, професор Наталія Василівна Банадига.**

– Респіраторні захворювання – це патологія, з якою педіатри у своїй практиці стикаються найчастіше, тому існує потреба у детальному вивченні не тільки методів діагностики, лікування та профілактики, а й способів адекватної та ефективної доставки препарату у дихальні шляхи дитини. Згідно з рекомендаціями GINA, головною перевагою інгаляційного методу введення препаратів є можливість їх доставки безпосередньо в дихальні шляхи, що дозволяє досягнути локально вищої концентрації діючої речовини і значно зменшує ризик системних побічних ефектів.

Дані доказової медицини демонструють, що лікування з використанням небулайзера покращує функцію легенів більше, ніж дозовані інгалятори. У лікуванні дітей небулайзерна терапія займає особливе місце, адже вона дозволена для використання з перших місяців життя. Сучасні дитячі інгалятори є простими у застосуванні, а також мають гарний дизайн, який викликає зацікавленість у дитини. Однак найбільш цінною перевагою небулайзерної терапії є відновлення прохідності дихальних шляхів без парентеральних маніпуляцій, що сприяє взаєморозумінню між лікарем і пацієнтом та його батьками, а також розширює можливості амбулаторного лікування.

Сьогодні значно розширились напрями застосування небулайзерної терапії (усунення гострого нападу БА та інших варіантів гострої бронхообструкції, проведення муколітичної терапії, базисне лікування БА, хронічного бронхіту, стенозуючого ларинготрахеобронхіту та інших гострих запальних захворювань дихальних шляхів), що істотно покращує комплаєнс та збільшує прихильність батьків до застосування цього методу. Це обґрунтовує використання небулайзерів на різних рівнях надання медичної допомоги. Цей метод доставки лікарських препаратів у дихальні шляхи здобув особливу популярність у педіатрії, адже техніка його виконання не передбачає координації вдиху та видиху, а фракція лікарського засобу, яка затримується в роті та глотці дитини, є незначною. При небулайзерній терапії не спостерігаються системні побічні ефекти і забезпечується високий рівень респірабельної фракції (понад 50% порівняно з 30-40% при застосуванні дозованих інгаляторів). Малий діаметр аерозольних часток (менше 3 мкм) дозволяє молекулам препарату наблизитися до нижніх дихальних шляхів (бронхіол та альвеол) та діяти безпосередньо в ділянці ураження. Резюмуючи наведені особливості небулайзерної терапії, можна виділити такі переваги цього способу доставки препаратів у дихальні шляхи: відсутність необхідності координації акту дихання з надходженням аерозолю, можливість застосування високих доз препарату та отримання фармакодинамічного ефекту за короткий час, безперервне подання лікарського препарату разом із дрібнодисперсними часточками, швидке і значне покращення стану дитини внаслідок ефективного надходження у бронхи лікарської речовини та простої техніки інгаляцій, правильне і точне дозування препаратів.

Отримання бажаного ефекту небулайзерної терапії передбачає дотримання певних правил гігієни інгаляцій. Окрім належного догляду за обладнанням, інгаляції потрібно розмежовувати у часі з фізичним навантаженням та прийомами їжі та проводити їх з інтервалом 1-1,5 год. При використанні ІГКС ротову порожнину після інгаляції ополіскують, а в разі застосування маски дитина має вмитися, не торкаючись очей.

Незважаючи на те що небулайзерну терапію широко застосовують на всіх етапах надання медичної допомоги дітям із респіраторною патологією, часто виникають дискусійні питання, які заслуговують більш детального розгляду.

Що підходить для інгаляції? Для небулайзерної терапії використовують бронхолітики, ІГКС, муколітики та фізіологічний розчин натрію хлориду. Також можна застосовувати 3% гіпертонічний розчин натрію хлориду, ефективність якого підтверджують дані доказової медицини. Зокрема, з огляду на клінічно значущу користь і хороший профіль безпеки використання розпорошеного гіпертонічного сольового розчину в поєднанні з бронходилататорами слід вважати ефективним і безпечним методом лікування дітей з легким і середньотяжким гострим вірусним бронхіолітом. Категорично заборонено інгалювати через небулайзер всі розчини, які містять олії, відвари та настої з трав, мікстури від кашлю, ліки, що не мають інгаляційних форм випуску та не впливають на рецептори слизової оболонки бронхів (теофілін, еуфілін, папаверин, платифілін, антигістамінні препарати), системні ГКС (ефект інгаляції буде системним, із ризиком розвитку усіх можливих ускладнень).

Для оцінки місця осідання препарату в дихальних шляхах використовують європейський стандарт визначення середнього аеродинамічного розміру часток (MMAD) – діаметра, який розділяє масу аерозолю на 2 рівні частини: 50% маси аерозолю зосереджені у частках розміром менше показника MMAD, 50% аерозолю зосереджені у частках розміром більше показника MMAD. Якщо виробник заявляє для небулайзера про розмір часток 4 мкм, це означає, що 50% часток аерозолю має діаметр 4 мкм, а решта 50% представлені сукупністю часток різного розміру – від найбільших до найменших. Саме завдяки цьому інгалятор можна використовувати для лікування основних захворювань дихальних шляхів.

Чи провокують інгаляції атрофію мукоциліарного апарату? Розмірковуючи над цим питанням, необхідно розуміти, що атрофічні зміни є наслідком будь-якого запального процесу, індукованого бактеріями та вірусами, а також виникають на тлі коливання температури слизової оболонки менше 28 °С або більше 33 °С та pH слизу більше або менше 5,5-6,5, впливу низької вологості повітря, зміни в'язкості слизу. Застосування інгаляцій нормалізує вказані показники.

Чи спричиняють інгаляції кашель? Слід диференціювати сухий та вологий кашель, адже від цього залежить тактика лікування. При вологому кашлі дії педіатра спрямовані на зміну його характеристик. З цією метою застосовують муколітики, які розріджують та прискорюють виділення мокротиння, тому після інгаляції кашель посилюється. У клінічній практиці часто виникають ситуації, які потребують застосування комплексної терапії кашлю. Розпочинають лікування із бронходилататора, через 30 хв застосовують муколітик. Антисептичні препарати рекомендовано застосовувати не раніше, ніж через півгодини після муколітиків. Для зменшення можливої подразнювальної дії лікарські засоби розводять розчином хлориду натрію чи його аналогами.

Чи можна використовувати мінеральні води для інгаляцій? Мінеральні води є нестерильними, нестандартизованими, газованими, а також містять сторонні домішки, тому відповідь на це запитання є очевидною – інгалювати ці речовини категорично заборонено.

Чи призводять інгаляції до дисбіозу ВДШ? Звичайно, ні. Мікрофлора ВДШ виконує імуногенну, антагоністичну та регуляторну функції. Дисбіоз ВДШ, спричинений золотистим стафілококом, β-гемолітичним стрептококом групи А і дріжджоподібними грибами, є найбільш небезпечним і практично завжди призводить до розвитку таких захворювань, як риніт, синусит, ангіна, тонзиліт, фарингіт, пневмонія, бронхіт та ін. Тому дисбіоз є причиною, а не наслідком проведення інгаляцій.

Чи можливе низхідне інфікування дихальних шляхів? Можливе у разі порушення правил гігієни інгаляцій (наприклад, при груповому використанні індивідуальної маски чи загубника), невиправданого застосування ІГКС та неефективної етіотропної терапії. Агресивність аутофлори ВДШ – це пряме показання для застосування інгаляційних антисептиків.

Чи можна інгалювати антисептики? Інгаляція антисептиками розглядається як цінний метод лікування захворювань дихальних шляхів. У подальшому розвитку цього підходу ми рекомендуємо робити акцент на вивченні використання аерозольного гіпертонічного сольового розчину для зменшення навантаження збудника на дихальні шляхи пацієнтів, інфікованих мікробами з низькою вірулентністю, стимуляції природної резистентності для запобігання пневмонії у хворих з імунодефіцитом.

Чи можуть інгаляції спровокувати кандидоз ВДШ? Найчастіше кандидоз ротоглотки розвивається через порушення правил гігієни та неконтрольоване застосування ІГКС. Для запобігання цьому ускладненню інгаляції слід проводити після прийому їжі, після кожної інгаляції полоскати ротову порожнину розчином соди, застосовувати менші дози ІГКС та з меншою кратністю. Якщо уникнути кандидозної інфекції не вдалося, припиняти лікування інгаляціями не потрібно, але пацієнту додатково призначають ефективні відносно штамів *Candida* spp. протигрибкові лікарські засоби.

Дискусійним є питання про доцільність застосування інгаляцій декаметоксину (препарат Декасан®, ТОВ «Юрія-Фарм»). Цей лікарський засіб є безпечним для використання у дітей, оскільки не чинить системної дії. Декаметоксин діє на всі збудники (бактерії, віруси, гриби) та покриває слизову оболонку дихальних шляхів захисною плівкою, перешкоджаючи розмноженню мікроорганізмів та їх проникненню в організм. Препарат Декасан® чинить селективну дію на клітини мікроорганізмів, не впливаючи на клітини організму хазяїна. За рахунок десенсибілізуючого ефекту інгаляції декаметоксину не пов'язані з ризиком розвитку алергічних реакцій. Препарат Декасан® має протизапальну та спазмолітичну активність, інактивує екзотоксини, гальмує реплікацію вірусів, чинить віруліцидну дію на позаклітинні форми вірусу грипу (пошкоджує або пригнічує вірусні протеази), інактивує вірус грипу. Унікальною властивістю декаметоксину є його імуномодулювальна дія за рахунок позитивного впливу на природну і специфічну імунологічну реактивність. Доведено, що інгаляції 0,02% розчину антисептика декаметоксину не чинять негативного впливу на функцію зовнішнього дихання.

Небулайзерна терапія розчином декаметоксину добре переноситься пацієнтами з інфекційним загостренням БА і не супроводжується розвитком побічних ефектів. Встановлено, що препарат Декасан® потенціює антибактеріальну дію β-лактамів на резистентні штами стафілокока, посилюючи ефект антибактеріальної терапії. Застосування цього лікарського засобу не має вікових обмежень та не спричиняє жодних токсичних реакцій.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Особенности диагностики и стандарты терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей – это одна из тех тем, которые традиционно вызывают наибольший интерес у аудитории практикующих педиатров во время проведения профильных конференций. Не стала исключением и научно-практическая конференция с международным участием «Второй академический симпозиум по педиатрии», которая состоялась 1-3 марта 2018 года в г. Трускавце. Научная программа мероприятия предусматривала обсуждение различных проблемных вопросов современной детской гастроэнтерологии. В частности, значительный интерес участников данного масштабного форума вызвало выступление известного отечественного эксперта в области детской гастроэнтерологии, заведующей единственной в Украине кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Ольги Юрьевны Белоусовой. Ее программный доклад был посвящен такой сложной клинической проблеме, как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) у детей.

– ВЗК, к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой одну из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии, к которой в настоящее время приковано пристальное внимание ученых и клиницистов. Несмотря на относительно невысокую распространенность ВЗК в общей популяции (50-70 случаев на 100 000 населения), данная патология значительно снижает качество жизни пациентов и зачастую становится причиной инвалидизации. Согласно международным статистическим данным, наиболее высокая заболеваемость ВЗК отмечается в развитых странах северного полушария (Северная Америка, Северо-Западная Европа). Заболеваемость БК быстро растет, особенно у маленьких детей, в то время как заболеваемость ЯК остается стабильной. Причины этого феномена на сегодняшний день остаются неизвестными (M. Castro et al., 2008; C.I. De Bie, 2012).

К сожалению, можно констатировать тот факт, что патогенез ВЗК все еще не до конца изучен, а точная причина их возникновения остается неизвестной. При этом в педиатрической практике БК, в отличие от ЯК, традиционно считается очень сложным диагнозом – его установление требует не только высокого уровня знаний врача о данной патологии, но и клинического мышления. Выделяют 6 классических клинических особенностей течения БК в детском возрасте, о которых обязательно должны помнить педиатры:

- задержка роста (может предшествовать появлению клинических признаков поражения пищеварительного тракта);
- диарея;
- неопределенная боль в животе;
- снижение массы тела;
- необъяснимая анемия;
- лихорадка.

У БК множество масок: синдром раздраженного кишечника, дисахаридазная недостаточность, лактазная недостаточность, гастроинтестинальная аллергия, острые кишечные инфекции, кишечный дисбиоз и др. Как следствие, ребенок с БК в течение длительного времени может наблюдаться различными специалистами (эндокринологами, инфекционистами, аллергологами), а обращение к детскому гастроэнтерологу происходит достаточно поздно.

Согласно рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), на этапе лабораторного обследования необходимо выполнить развернутый клинический анализ крови, среди показателей которого наибольший интерес представляют скорость оседания эритроцитов (СОЭ), а также как минимум 2 маркера воспаления: С-реактивный белок (СРБ) и фекальный кальпротектин. При этом последний по своей значимости для выявления кишечного воспаления превосходит СРБ и СОЭ. Также следует оценить уровень в сыворотке крови альбумина, трансаминаз и гаммаглутамилтранферазы. Повысить вероятность диагностики ВЗК в атипичных случаях и помочь дифференцировать БК могут серологические маркеры (антитела к *Saccharomyces cerevisiae* – ASCA, перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела – pANCA). При экстракишечных проявлениях ВЗК, таких как панкреатиты, увеиты, артриты или склерозирующий холангит, требуются тщательные дополнительные лабораторно-инструментальные обследования.

В 2005 г. рабочая группа по ВЗК ESPGHAN опубликовала рекомендации по их диагностике у педиатрических пациентов – так называемые критерии Porto, согласно которым объем инструментального обследования детей с подозрением на эту патологию должен включать:

- эзофагогастродуоденоскопию (с биопсиями – 2 и более из каждого сегмента ЖКТ);
- илеоколоноскопию (с интубацией подвздошной кишки);
- адекватную визуализацию тонкой кишки (рентгенологическое исследование, магнитно-резонансную томографию / компьютерную томографию или видеокапсульную эндоскопию) во всех случаях, кроме явного ЯК.

Основными целями терапии ВЗК являются индукция и поддержание ремиссии, замедление прогрессирования заболевания, предотвращение осложнений и улучшение качества жизни пациентов. Согласно рекомендациям экспертов Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO, 2013 и 2017), в лечении ВЗК используются препараты следующих 6 групп: аминосалицилаты (5-АСК), кортикостероиды (КС), иммунные модификаторы (метотрексат, тиопурины, ингибиторы кальциневрина), биологические препараты, антибиотики и пробиотики. При этом применение препаратов последних 4 групп ограничено определенными клиническими ситуациями. Так, антибиотики применяются только при наличии фульминантного колита (WGO, 2017). Что же касается пробиотиков, то некоторая эффективность в лечении ЯК пока продемонстрирована лишь для одного штамма – *Escherichia coli Nissle 1917* (WGO, 2017). Применение биологических препаратов является современной и эффективной терапией второй и третьей линии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ВЗК (WGO, 2013), а схема, включающая применение иммунных модификаторов, не является схемой первой линии терапии, так как не способствует индукции ремиссии (WGO, 2017).

Таким образом, фактически препаратами первого выбора при консервативном медикаментозном лечении ЯК у детей остаются препараты 5-АСК (месалазин), использующиеся для индукции ремиссии и в качестве средства поддерживающей терапии, а в терапии БК – КС (T.H. Karisen, E. Schrumpf, K.M. Boberg, 2010). При этом для того, чтобы быть эффективным при пероральном применении, месалазину нужно достичь слизистой оболочки в области воспаления. Если месалазин не достигает области воспаления, то только повышение дозы не приводит к увеличению эффективности терапии. Поэтому сегодня с целью поддержания постоянной концентрации препарата в крови предпочтение отдается высокодозированным гастрорезистентным гранулам месалазина. Именно такая лекарственная форма представлена в линейке оригинальных препаратов месалазина под торговым названием Салофальк® (Dr. Falk Pharma GmbH, Германия). В отличие от других лекарственных препаратов месалазина, гранулированные лекарственные формы обеспечивают непрерывное, постепенное высвобождение действующего вещества на всем протяжении толстой кишки и поэтому одинаково эффективно действуют во всех ее отделах. Важным преимуществом гранулированной формы препарата Салофальк® является то, что весь месалазин из гранул доступен к высвобождению при значении pH >6, при котором другие формы месалазина будут неэффективны. Таким образом, эффективность гранул Салофальк® не зависит от индивидуальных уровней pH в кишечнике и от скорости кишечного транзита. Гранулированные формы препарата Салофальк выпускаются в широком диапазоне доз: 0,5; 1; 1,5 и 3 г. При этом, согласно стандартам Европейского общества по изучению БК и колита (ECCO), стартовая доза для купирования обострения ЯК составляет 3 г гранулированного месалазина, а стандартная поддерживающая доза – 1,5 г.

К сожалению, ЯК ассоциирован с повышенным риском развития колоректального рака (КРР), который сегодня уже занимает 2-е место в структуре злокачественных опухолей ЖКТ. Считается, что у больных ЯК риск развития КРР в 7-8 раз выше, чем в общей популяции. При этом одним из главных факторов, определяющих риск развития КРР наряду с длительностью заболевания, распространенностью поражения, сочетанием с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), является молодой возраст на момент установления диагноза. Поэтому все без исключения дети и подростки с диагнозом ЯК должны рассматриваться как группа высокого риска развития КРР. Согласно последним рекомендациям ESPGHAN (2017), наиболее эффективным способом профилактики развития КРР у детей с ЯК является постоянный прием препаратов 5-АСК. Максимальный профилактический эффект (снижение риска развития КРР на 81% по сравнению с пациентами, не принимавшими 5-АСК) наблюдается при приеме препарата в дозе не менее 1,2 г/сут.

Что же касается БК, то, согласно рекомендациям ECCO/ESPGHAN (F.M. Ruemmeie et al., 2014), в основе терапевтической пирамиды при этом заболевании у детей лежит применение полного энтерального питания либо назначение КС. Данные подходы обеспечивают достижение ремиссии у 73 и 79% пациентов соответственно. Полное энтеральное питание рекомендуется в качестве терапии первой линии для индукции ремиссии у детей с активной люминальной болезнью Крона. Если полное энтеральное питание не является вариантом выбора, для индукции ремиссии у детей со среднетяжелой/тяжелой активной люминальной БК рекомендовано пероральное применение КС. Как и в случае с месалазином при ЯК, при БК также принципиально важно обеспечить высокую концентрацию КС в месте воспаления. На сегодняшний день золотым стандартом первой линии терапии при БК является применение будесонида (Буденофальк®) в дозе 9 мг/сут в течение 6 мес. Капсулы препарата Буденофальк® обеспечивают высокую концентрацию будесонида в просвете кишечника – от терминальных отделов подвздошной кишки и слепой кишки до поперечной ободочной кишки и дистальных отделов толстой кишки. Несомненным преимуществом будесонида является то, что он имеет низкую биодоступность (9-13%) и поэтому характеризуется значительно меньшим (в 2,4 раза) риском развития системных побочных эффектов, чем преднизолон в эквивалентной дозе. Согласно рекомендациям ECCO/ESPGHAN, у детей с легкой или среднетяжелой илеоцекальной БК будесонид может применяться как альтернатива системным КС для индукции ремиссии.

Подготовили ***Марина Титомир и Елена Терещенко***

Дифференциальная диагностика и лечение синдрома красного глаза в детском возрасте с позиций инфекциониста и офтальмолога

В рамках научно-практической конференции с международным участием «Рефракционный пленер 2017», состоявшейся в конце прошлого года в Киеве, офтальмологи, детские офтальмологи и оптометристы Украины получили возможность не только обсудить актуальные проблемы данной сферы, но и обменяться практическим опытом. Одним из ярких научных событий стало выступление своеобразного клинического дуэта представителей ведущего медицинского вуза страны – Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца (г. Киев) – доцента кафедры детских инфекционных болезней, кандидата медицинских наук Людмилы Александровны Палатной и доцента кафедры офтальмологии, кандидата медицинских наук Ирины Валентиновны Деряпы.

Л.А. Палатная отметила тенденцию к повышению частоты инфекционной патологии органа зрения у педиатрических пациентов.

– В последние годы среди детей наблюдается увеличение распространенности инфекционной офтальмопатологии, ассоциированной с синдромом красного глаза и нередко приводящей к резкому снижению зрения или слепоте. Синдром красного глаза – это не самостоятельный диагноз, а комплекс симптомов, который сопровождает многие заболевания: конъюнктивиты, заболевания век, инородные тела и травмы глаз, увеиты, бактериальные, вирусные и аллергические инфекции, синдром сухого глаза и др. Однако воспалительные заболевания остаются наиболее распространенными. В структуре воспалительных заболеваний органа зрения доля конъюнктивитов достигает 66,7%. Блефариты (23,3%), воспалительные поражения роговицы (4,2%), внутренних оболочек глаза (увеиты, хориоретиниты, невриты; 5,8%) встречаются реже, однако именно эти заболевания являются частой причиной снижения зрения и слепоты (Ю.Ф. Майчук, 2003).

По характеру течения конъюнктивит принято классифицировать на острый и хронический, а также на инфекционный и неинфекционный в зависимости от причинного фактора. Инфекционные, в свою очередь, подразделяют на бактериальные, вирусные, хламидийные, грибковые, паразитарные. Среди неинфекционных конъюнктивитов выделяют аллергические и конъюнктивиты при общих заболеваниях.

Бактериальный конъюнктивит – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний глаза. У взрослых оно чаще всего вызвано *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis.* У детей возбудителем бактериального конъюнктивита в 40-50% случаев является *Haemophilus influenzae,* реже *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis.* У новорожденных этиологическая структура несколько отличается: на первое место выходят *Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis.*

Клиническая картина бактериальных конъюнктивитов хорошо знакома практическим врачам. Чаще болеют дети дошкольного возраста, как правило, процесс распространяется на оба глаза, но возможно и одностороннее поражение. Заболевание сопровождается жжением, ощущением инородного тела в глазу, слизисто-гнойным или гнойным отделяемым и образованием корочек по краю век. Пациенты также жалуются на светобоязнь, слезотечение, боль в глазу, покраснение глаз, иногда – на зуд. Бактериальные конъюнктивиты у детей нередко сочетаются со средним отитом. Острый бактериальный конъюнктивит характеризуется крайне быстрым или одновременным вовлечением в патологический процесс второго глаза.

Особую группу заболеваний составляют конъюнктивиты и дакриоциститы новорожденных. В этих случаях имеет место склонность к генерализации инфекционного процесса (в связи с особенностями иммунитета организма новорожденного) и рецидивирующему течению. Так, гонобленнорея, как правило, приводит к воспалению не только конъюнктивы, но и к поражению роговицы с образованием язв; при этом в патологический процесс вовлекаются оба глаза.

В свою очередь, хламидийный конъюнктивит встречается не только у детей раннего возраста. Это заболевание характеризуется подострым или хроническим началом, поражение преимущественно носит односторонний характер, отмечаются папиллярная гипертрофия в нижнем своде, регионарная лимфаденопатия и слизистое отделяемое. У пациентов с подобной клинической картиной обязательна консультация инфекциониста.

Современные принципы лечения бактериальных конъюнктивитов сводятся к механическому устранению возбудителей, использованию противовоспалительных средств и местных антибиотиков. Последние необходимо назначить пациенту с бактериальным конъюнктивитом как можно раньше в адекватной (высокой) дозе. Одна из частых ошибок в терапии бактериальных конъюнктивитов – позднее назначение или отказ от местных антибиотиков. Кроме того, пациенты часто самостоятельно избыточно используют топические кортикостероиды для уменьшения дискомфорта, применяют ≥3 препарата одновременно, на фоне значительного улучшения самочувствия самостоятельно отменяют антибактериальные средства уже на 2-3-й день терапии.

И.В. Деряпа продолжила тему через призму своей специальности.

– Как офтальмолог хочу подчеркнуть, что ошибочное избыточное назначение антисептиков является весьма распространенной проблемой. Местные антисептики не заменяют антибактериальных препаратов, а при распространенном процессе только отсрочивают выздоровление. С целью механического удаления микробных клеток и отделяемого может быть использован любой нейтральный раствор, даже обыкновенная кипяченая вода. Если пациент получает лечение современным эффективным антибиотиком, дополнительного использования антисептиков в большинстве случаев не требуется.

Девиз современной антибиотикотерапии – «Убить мощно и сразу». Поэтому первоочередным действием после установления диагноза должно быть назначение оптимальной дозы антибактериального препарата. Лечение начинают эмпирически с применения препарата широкого спектра действия, перекрывающего все многообразие вероятных возбудителей.

Эти принципы показывают, сколь жесткие требования предъявляются к современным антибактериальным средствам. Оптимальный антибиотик для лечения бактериального конъюнктивита должен обладать широким спектром антибактериальной активности, иметь быстрый и стойкий эффект, простой и удобный режим дозирования. Кроме того, препарат выбора должен быть безопасным и разрешенным к применению как у взрослых, так и у детей.

Наиболее широким спектром антимикробной активности обладают фторхинолоны, которые эффективны в отношении большинства возбудителей бактериальных инфекций глаза.

Офлоксацин – один из фторхинолонов с наименьшим цитотоксическим действием. В лечении инфекций глаза высокой результативностью отличается препарат офлоксацина Флоксал, который выпускается в форме глазных капель 0,3% 5 мл и глазной мази 0,3% 3 г (рис.). Флоксал – бактерицидный антибиотик широкого спектра действия, который проникает в ткани глаза (в слезную пленку, роговицу, водянистую влагу) и хорошо переносится пациентами (M.S. Osato et al., 1989; A.G. Akkan et al., 1997; F. W. Jr. Price et al., 1997; S. Hanioglu-Kargi et al., 1998). При этом эффективная концентрация препарата в слезной пленке сохраняется более 10 ч (D.D. Tang-Liu et al., 1994).

Преимуществом офлоксацина в сравнении с другими антибиотиками местного действия является низкое проникновение в системный кровоток. Поскольку для Флоксала не отмечено системных побочных эффектов, его использование возможно даже у новорожденных. Неслучайно офлоксацин внесен в методические рекомендации по профилактике и лечению конъюнктивитов и дакриоциститов новорожденных, изданные ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова» и утвержденные Министерством здравоохранения Украины. Флоксал вводят в конъюнктивальный мешок по 1 капле 4 р/сут, продолжительность лечения не должна превышать 2 недели.

Проведенный мониторинг использования Флоксала у 132 пациентов детского возраста с бактериальным конъюнктивитом или блефароконъюнктивитом показал хорошую переносимость препарата: 99,2% врачей и 99,3% родителей/пациентов оценили эффективность данного препарата как хорошую и очень хорошую. Флоксал хорошо переносился пациентами: 93,1% пациентов и их родителей соблюдали рекомендации врача касательно длительности лечения; 98,5% пациентов и их родителей придерживались указаний относительно кратности использования препарата.

В свою очередь, **Л.А. Палатная** отметила, что вирусные конъюнктивиты встречаются гораздо чаще бактериальных, причем верифицировать конкретный вирус достаточно сложно.

– Нередко к уже существующему вирусному процессу присоединяется бактериальная инфекция. Вирусные конъюнктивиты характеризуются острым или подострым началом, часто возникают на фоне вирусного заболевания или контакта с больным ОРВИ. Вирусный конъюнктивит носит преимущественно односторонний характер, а через несколько дней развивается поражение второго глаза. Отделяемое, вначале скудное, слизистое, при присоединении бактериальной инфекции может приобретать гнойный характер.

К развитию конъюнктивита могут приводить аденовирусы, герпесвирусы, вирус контагиозного моллюска, энтеровирусы, вирусы кори и краснухи.

Аденовирусными конъюнктивитами болеют дети любого возраста: как дошкольники в организованных коллективах, где заболевание может встречаться в виде вспышек, так и школьники и подростки. Заболевание может сочетаться с гранулезным фарингитом, ринитом, шейным лимфаденитом и другими проявлениями респираторной вирусной инфекции. Вирусные конъюнктивиты высококонтагиозны, поэтому больной ребенок должен быть изолирован от детского коллектива.

Конъюнктивит – своеобразная визитная карточка аденовирусной инфекции. Он может протекать в нескольких клинических формах: катаральной, фолликулярной, пленчатой, а также в самой тяжелой форме – как аденовирусный кератоконъюнктивит. Ему присущи одно- или двустороннее поражение, гиперемия, слезотечение, субконъюнктивальные кровоизлияния, отек конъюнктивы с развитием негнойного фолликулярного конъюнктивита. Вовлечение роговицы в патологический процесс отмечается приблизительно у трети больных. Как клиническая форма аденовирусной инфекции может наблюдаться фарингоконъюнктивальная лихорадка, для которой, помимо конъюнктивита, характерны гранулезный фарингит, выраженный катар верхних дыхательных путей, воспаление миндалин, переднешейная лимфаденопатия и высокая контагиозность.

Гораздо более тяжелое течение имеет эпидемический геморрагический конъюнктивит, который вызывают энтеровирусы ECHO и Коксаки. Это заболевание ассоциируется с острым началом, сильной болью, отеком век и конъюнктивы, периокулярной лимфаденопатией, геморрагиями конъюнктивы и иногда век. Наряду с конъюнктивитом может наблюдаться характерный для энтеровирусов синдром «рука – нога – рот» с локализацией папулезно-везикулезной сыпи на подошвах, ладонях, слизистой оболочке полости рта.

В последние годы достаточно часто причиной конъюнктивитов у детей становятся вирусы герпеса. Чаще всего они вызывают поражение роговицы – кератиты, которые нередко приводят к быстрому снижению зрения. По современным данным, доля герпесвирусных заболеваний роговицы в некоторых странах превышает 80%. В отсутствие лечения в инфекционный процесс вовлекаются более глубокие ткани глаза, что нередко приводит к инвалидности, а иногда и к полной потере зрения. После перенесенного кератита могут сохраняться помутнение роговицы, рубец.

Принято считать, что офтальмогерпес обусловливают преимущественно вирусы герпеса 1 типа. Это не так, поражать глаз

могут также вирус герпеса 2 типа, вирус Эпштейна – Барр, опоясывающего герпеса, цитомегаловирус, вирус герпеса 6 типа. Герпетический конъюнктивит не имеет специфической картины, склонен к длительному течению и рецидивам. Отличить его от аденовирусного конъюнктивита достаточно сложно.

В зависимости от глубины поражения тканей глаза выделяют такие формы офтальмогерпеса:

- герпетический конъюнктивит;
- блефароконъюнктивит (образование герпетических пузырьков на веках или по линии роста ресниц, что сопровождается сильным слезотечением и резкой болью в глазу);
- кератит, кератоконъюнктивит (с образованием везикул на роговице);
- кератоиридоциклит (самая тяжелая форма офтальмогерпеса с поражением роговицы и вовлечением сосудов глаза).

Офтальмогерпес нередко сочетается с другими проявлениями герпетической инфекции (стоматитом, herpes labialis, везикулезными высыпаниями при ветрянке и опоясывающем лишае). Однако бывают случаи, когда поражение глаз является единственным клиническим проявлением герпетической инфекции. Поскольку подобные инфекции сопряжены с угрозой длительных, редицивирующих процессов и снижения зрения, офтальмологам следует проявлять настороженность в отношении данных состояний.

И.В. Деряпа поддержала диалог, сделав акцент на общих принципах лечения вирусных конъюнктивитов.

– Основу терапевтической схемы составляет применение препаратов искусственной слезы, антигистаминных средств, противовирусных, местных антибактериальных препаратов для предупреждения суперинфекции, топических кортикостероидов. У пациентов с герпесвирусной инфекцией показано не только местное лечение, но и системная специфическая противовирусная терапия, продолжительность которой может достигать 6 мес. При герпесвирусной инфекции использование топических кортикостероидов должно быть ограничено. Правильно назначенное лечение позволяет избежать частых рецидивов и восстановить сниженную остроту зрения у ребенка.

В ряде случаев, когда местное лечение не дает эффекта или же он незначителен, необходима дифференциальная диагностика между вирусным и аллергическим конъюнктивитом. Различают сезонный аллергический конъюнктивит (поллиноз-ный конъюнктивит), весенний кератоконъюнктивит (весенний катар), крупнопапиллярный конъюнктивит, атопический и медикаментозный конъюнктивит. Ведущий симптом аллергических конъюнктивитов – зуд глаза. Помимо зуда, у таких пациентов наблюдаются слезотечение, отек век, покраснение глаз, слизистое отделяемое из глаз, образование фолликулов и сосочков на конъюнктиве.

Для лечения аллергических конъюнктивитов используют топические кортикостероиды коротким курсом, антигистаминные препараты, стабилизаторы тучных клеток, слезозамещающие средства. При коррекции зрения с помощью мягких контактных линз следует временно отказаться от их ношения либо перейти на использование однодневных контактных линз.

В лечении как вирусных, так и аллергических конъюнктивитов эффективным методом устранения зуда и дискомфорта в глазах может быть использование охлаждающих масок и холодных компрессов. Альтернативой данному методу может быть применение охлажденных гелевых лубрикантов, которые быстро устраняют раздражение и зуд глаз, обеспечивают максимальное увлажнение и регенерацию. Такими препаратами являются Видисик и Корнерегель

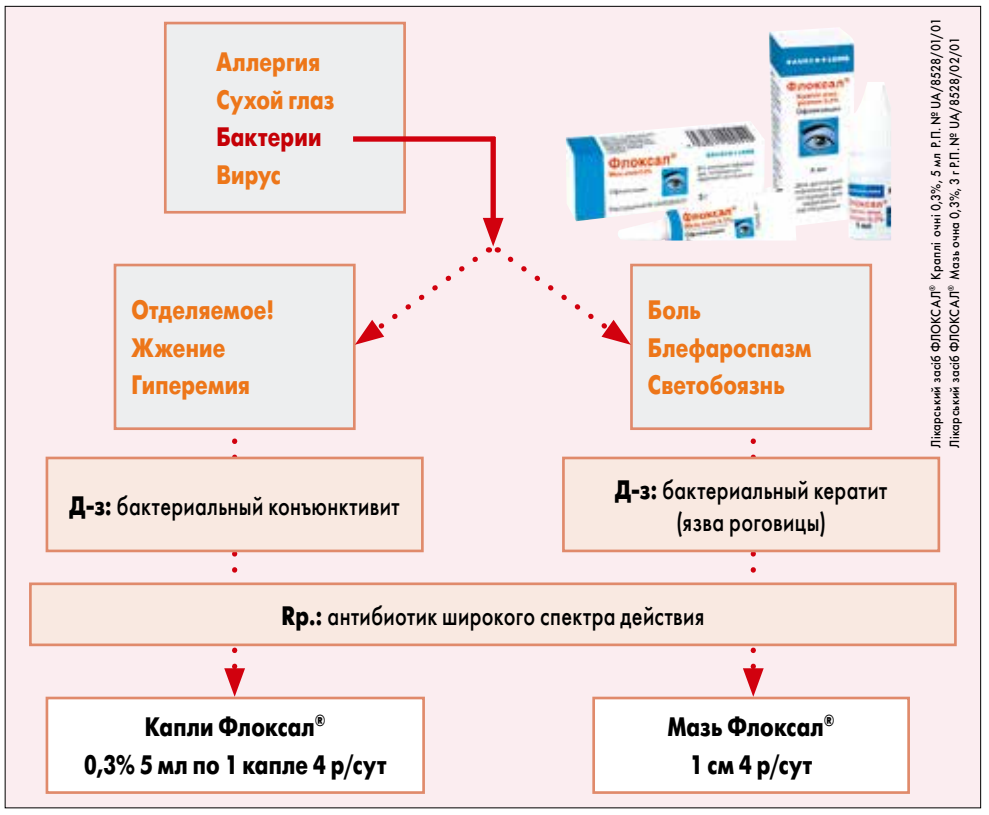


Рис. Препарат Флоксал® в лечении бактериальных инфекций глаза

(производитель Bausch+Lomb). Видисик относится к препаратам, замещающим нативную слезную пленку. Гель Видисик содержит карбомер в качестве вязкой основы, благодаря чему препарат длительно сохраняется на поверхности роговицы и способствует восстановлению дисфункциональных слоев слезной пленки. Корнерегель, кроме карбомера, содержит декспантенол, который дополнительно стимулирует процессы регенерации и ускоряет заживление поврежденных тканей, быстро устраняет боль и дискомфорт. Оба геля обладают уникальными коллоидными свойствами: при мигании гели, отличающиеся высокой вязкостью, переходят в жидкую фазу, а после наступления периода покоя их структура возвращается к исходной гелевой фазе. Это позволяет препаратам длительно удерживаться на поверхности глаза, формируя своеобразную защитную линзу. Использование охлажденного Корнерегеля при вирусных и аллергических конъюнктивитах значительно облегчает состояние пациентов, уменьшая боль, зуд и раздражение глаз.

Подготовила ***Мария Маковецкая***

Согласовано в печать 30.03.2018,
RAF FLO-UA1803-60-01.

Короткі інструкції для застосування лікарських засобів Флоксал®

ФЛОКСАЛ® краплі очні, розчин · *Склад:* діюча речовина: офлоксацин; 1 мл розчину містить офлоксацину 3 мг; 1 крапля містить 0,1 мг офлоксацину; допоміжні речовини. ***Лікарська форма.*** Краплі очні, розчин. ***Фармакотерапевтична група.*** Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протимікробні засоби. Офлоксацин. Код АТХ S01A E01. ***Показання.*** Інфекції переднього сегмента ока, спричинені чутливими до офлоксацину патогенними мікроорганізмами, такі як запалення кон'юнктиви, рогівки ока, країв повік і слізного мішка; ячмінь і виразка рогівки. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, інших хінолонів. ***Спосіб застосування та дози.*** Дозу препарату та тривалість лікування завжди визначає лікар залежно від тяжкості захворювання та віку пацієнта. Якщо не призначено інше, дорослим, дітям, у тому числі новонародженим, слід вводити в кон'юнктивальний мішок ураженого ока по 1 краплі 4 рази на добу. Тривалість лікування Флоксалом®, краплями очними, не повинна перевищувати 2 тижнів. *Вказівки щодо застосування.* Обережно відтягнути нижню повіку вниз і, злегка натиснувши на флакон з крапельницею, ввести 1 краплю в кон'юнктивальний мішок ураженого ока. ***Побічні реакції.*** Відразу після введення препарату може виникнути нечіткість зору впродовж декількох хвилин. Можливі: почервоніння кон'юнктиви та/або легке відчуття печіння в оці; гіперчутливість, у т. ч. ангіоневротичний набряк, задишка, анафілактичні реакції/шок, набряк ротоглотки і язика, свербіж очей та повік; запаморочення; дискомфорт в очах, подразнення ока; кератит, кон'юнктивіт, затуманення зору, фотофобія, набряк очей, почервоніння ока, відчуття стороннього тіла, посилена сльозотеча, сухість очей, біль в очах, свербіж, набряк повік; відкладення на рогівці, особливо при наявності в анамнезі захворювань рогівки; нудота; набряк обличчя, періорбітальний набряк. ***Фармакодинаміка.*** Офлоксацин, похідна хінолонової кислоти, є фторхінолоном (інгібітор гірази), антибіотик, що чинить бактерицидну дію. *Антибактеріальний спектр:* спектр дії офлоксацину включає облігатні анаероби, факультативні анаероби, аероби та інші мікроорганізми, такі як *Chlamydia. Зазвичай чутливі види:* грампозитивні аероби: *Bacillus spp., Staphylococcus aureus* (чутливі до метициліну); грамнегативні аероби: *Acinetobacter baumannii, Acinetobacter lwoffi, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Proteus mirabilis, Serratia marcescens*. Види, що внаслідок набутої резистентності можуть бути нечутливими при застосуванні препарату: грампозитивні аероби: *Corynebacterium spp., Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (резистентні до метициліну)[1], *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae*[2], Стрептококи (окрім *Streptococcus pneumoniae*[2]); грамнегативні аероби: *Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia. Види, що мають природну резистентність до препарату:* грампозитивні аероби: *Enterococcus spp.* ([1] Рівень резистентності перевищує 50% щонайменше в одному регіоні. [2] Природна чутливість більшості окремих видів лежить у середніх межах. Однак у слізній рідині, після одного закапування досягається концентрація не менше 4 мг/л протягом 4 годин, що досить, щоб убити 100% мікроорганізмів). ***Умови та термін зберігання.*** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С, у недоступному для дітей місці. Термін придатності препарату в закритому флаконі – 3 роки. Термін придатності після відкриття флакона – 6 тиж. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. ***Упаковка.*** По 5 мл препарату у флаконі з крапельницею та кришкою, що нагвинчується. По одному флакону в картонній коробці. ***Категорія відпуску.*** За рецептом. ***Виробник.*** Др. Герхард Манн, Хем.-фарм. Фабрик ГмбХ, Німеччина. ***Р. П. МОЗ України*** UA/8528/01/01. Затверджено 31.08.2017 RAF FLO-UA1708-130-01. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, призначена для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Витяги з інструкцій наведені скорочено. Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування.

Л.В. Квашнина, д. мед. н., профессор, руководитель отделения медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», профессор кафедры детских и подростковых болезней Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика; **О.Н. Литвинова**, к. мед. н., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Л.В. Квашнина

О.Н. Литвинова

Нормокомплементарный уртикарный васкулит в детском возрасте

Описание клинического случая

Проблема уртикарного васкулита у детей остается одной из актуальных в педиатрии в связи с хроническим течением заболевания и возможностью развития системных проявлений с поражением внутренних органов. Поэтому знание диагностических критериев уртикарного васкулита является необходимым в практике педиатра.

Уртикарный васкулит – заболевание, характеризующееся появлением уртикарной сыпи, сохраняющейся более 24 ч и часто разрешающейся с сохранением остаточной пурпуры или резидуальной гиперпигментации. Клинически напоминает картину хронической рецидивирующей крапивницы, но гистологически сопровождается изменениями в капиллярах и посткапиллярных венулах кожи, характерными для лейкоцитокластического васкулита [1]. Васкулит чаще встречается у взрослых, среди них от 60 до 80% составляют женщины, единичные случаи описаны у детей [6, 7]. В последние годы с помощью патогистологических методов доказано, что у 20-30% больных основой хронической идиопатической крапивницы является развитие уртикарного васкулита [2]. Патогенез болезни обусловлен отложением иммунных комплексов в стенках сосудов (III тип иммунных реакций по классификации P. Gell и R. Coombs, 1969). Иммунные комплексы образуются при экзогенном воздействии инфекции или после приема лекарственных средств и обнаруживаются у 30-75% пациентов [3].

Встречаются нормокомплементарная и гипокомплементарная формы болезни. У пациентов с гипокомплементемией заболевание обычно имеет более тяжелое течение. Все формы уртикарного васкулита могут сопровождаться системными симптомами: лихорадка, артралгии, артриты, миалгии, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, ангионевротический отек [2]. Возможно вовлечение внутренних органов: лимфатических узлов, печени, селезенки, почек, желудочно-кишечного тракта, легких, центральной и периферической нервной системы, органа зрения, сердца [4]. Вовлечение почек в патологический процесс сопровождается развитием гломерулонефрита, интерстициального нефрита. Со стороны органов дыхания возможны кашель, диспноэ, плеврит, эмфизема, бронхиальная астма. Офтальмологические осложнения проявляются конъюнктивитом, эписклеритом или увеитом [3, 5].

Обследование пациентов с уртикарным васкулитом состоит из сбора анамнеза, физикального осмотра, лабораторных исследований.

При сборе анамнеза необходимо уточнить длительность сохранения отдельных элементов, присутствие болезненности или жжения в области сыпи, наличие остаточных явлений и сопутствующих симптомов.

Лабораторные исследования включают общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, определение функции почек, измерение уровня антинуклеарных антител, компонентов комплемента, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) крови. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) часто повышена, но не служит специфическим показателем и не связана с тяжестью уртикарного васкулита или наличием вовлечения внутренних органов. Гипокомплементемия – важный маркер системного заболевания и высокой вероятности осложнений.

Для оптимального подтверждения уртикарного васкулита требуется определение в сыворотке крови уровня C1q, C3, C4 несколько раз в течение нескольких месяцев наблюдения.

Золотым стандартом диагностики уртикарного васкулита является биопсия кожи. В биоптатах, окрашенных гематоксилином и эозином, отмечаются признаки, характерные для лейкоцитокластического васкулита [3, 8]:

- повреждение и набухание эндотелиальных клеток, разрушение или окклюзия сосудистой стенки;
- выход эритроцитов из сосудистого русла в окружающие ткани, лейкоклазия или кариорексис, отложение фибрина, фибриноидный некроз венул;
- периваскулярная инфильтрация, состоящая в основном из нейтрофилов, в «старых» высыпаниях могут доминировать лейкоциты и эозинофилы.

Своевременная диагностика уртикарного васкулита важна, поскольку она определяет комплекс терапевтических подходов и прогноз.

Лечение подбирается в зависимости от наличия или отсутствия системных симптомов, распространенности и тяжести течения кожного процесса и ответа на предыдущую терапию. Единый стандартизированный подход к лечению заболевания отсутствует. Антигистаминные препараты часто применяются для симптоматического контроля зуда, но редко эффективны в качестве монотерапии и не изменяют течение заболевания. Основой лечения является системное введение кортикостероидов с индивидуальным подбором дозы и длительности терапии. Последние часто используются в комбинации с иммунодепрессантами (азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, микофенолата мофетил). Эффективность применения плазмафереза, внутривенное введение иммуноглобулинов и моноклональных антител у пациентов с уртикарным васкулитом мало изучены.

Клинический случай

Пациентка Д., 9 лет.

Жалобы при поступлении: на субфебрильную температуру тела, папулезные симметричные высыпания на коже лица, голеней, ягодиц, не сопровождающиеся зудом.

Анамнез заболевания: заболела за 3 недели до поступления в стационар, когда на фоне остаточных явлений переносимой острой респираторной инфекции температура тела повысилась до 38,5 °С, появилась папулезная сыпь, симметричная, склонная к слиянию, выступающая над поверхностью кожи, на лице, голенях, ягодицах, боковых поверхностях туловища, не сопровождающаяся зудом. Отмечались элементы с синюшным оттенком (рис. 1). Одновременно с сыпью появилась боль в суставах (голеностопных, лучезапястных), сопровождающаяся отеком и ограничением движений. Ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства с предварительным диагнозом «геморрагический васкулит?». При обследовании выявлено повышение СОЭ до 23 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) ++++, титр антистрептолизина-О (АСЛО) ++. Получала инфузионную терапию, дексаметазон, лоратадин, атоксил, кларитромицин, нурофен в течение 7 дней с частичной положительной динамикой: сыпь и суставный синдром регрессировали, субфебрилитет сохранялся. Диагноз при выписке – острая крапивница.

Через неделю после выписки из стационара отмечено повышение температуры тела до 38,0 °С, появление пятнисто-папулезной сыпи на лице, вокруг глаз (рис. 2, 3), на спине, крупнопластинчатое шелушение на фалангах пальцев рук. При обследовании выявлено повышение СОЭ до 56 мм/ч, СРБ +++. Ребенок был консультирован педиатром, назначены биологически активные добавки и витаминные препараты, после приема которых в области вышеописанных высыпаний возник зуд. Ребенок был госпитализирован в клинико-диагностическое отделение ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». При обследовании СОЭ – 30 мм/ч, СРБ++. Установлен диагноз «рецидивирующая крапивница; синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (гипермобильность суставов, гиперэластоз кожи, сколиотическая осанка, вальгусная установка стоп, дополнительная хорда в полости левого желудочка); хронический компенсированный тонзиллит».

Получала дексаметазон в дозе 4 мг внутривенно в течение 5 дней, тавегил 2 мг (клемастин 1 мг/мл) внутримышечно, алерзин, атоксил, инфузионную терапию (реосорбилакт) 5 дней с частичной положительной динамикой (сыпь регрессировала), субфебрилитет сохранялся. Ребенок был выписан из отделения, даны рекомендации: гипоаллергенная диета, продолжить прием антигистаминных препаратов до 1 мес, назначены гепатопротекторы, пробиотики, витамин D.

Через неделю после выписки из стационара появились папулезные высыпания на коже лица, кистей (рис. 4) и голеней, ягодиц, симметричные, не сопровождающиеся зудом, сохраняющиеся более 24 ч, оставляющие после себя гиперпигментацию.

Рис. 1. Папулезная сыпь, симметричная, склонная к слиянию, выступающая над поверхностью кожи

Рис. 2. Пятнисто-папулезная сыпь на лице, вокруг глаз

Рис. 3. Пятнисто-папулезная сыпь вокруг глаз

Рис. 4. Папулезные элементы сыпи на тыльной поверхности кисти

Анамнез жизни: ребенок от I нормально протекавшей беременности, I срочных физиологических родов. В семье 4 детей. Семейный аллергоанамнез отягощен (у бабушки – аллергический риноконъюнктивит, у брата – аллергический ринит). Росла и развивалась соответственно возрасту. В возрасте 1 год диагностирован атопический дерматит. Наблюдается лор-врачом по поводу хронического компенсированного тонзиллита.

Состояние при госпитализации: средней тяжести. Лихорадка субфебрильная. На коже лица, голеней, ягодиц – папулезные высыпания, симметричные, не сопровождающиеся зудом, сохраняющиеся более 24 ч, среди которых отмечаются регрессирующие элементы с гиперпигментацией. Увеличение подчелюстных лимфатических узлов до 1,5 см. Слизистая ротоглотки розовая, гипертрофия миндалин 2-3-й степени. В легких – везикулярное дыхание, тоны сердца ритмичные, систолический шум в I-V точках. Живот мягкий, безболезненный. Суставы не изменены, движения в полном объеме. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Данные лабораторных исследований представлены в табл. 1-3.

Содержание лактатдегидрогеназы – 212 ЕД/л (норма 120-300), креатинфосфокиназы – 13,0 ЕД/л (норма 25-154), МВ-фракции креатинфосфокиназы – 16 ЕД/л (норма 0-25), мочевой кислоты – 259 мкмоль/л (норма 100-362), серомукоида – 7,01 ед (норма 0-5), ревматоидного фактора – 6,6 МЕ/мл (норма 0-14), титр АСЛО – 292 МЕ/мл (норма 0-240).

Результаты скрининга на системные васкулиты (ANCA) отрицательные: антитела к миелопероксидазе (MPO), IgG <0,2, протеиназе 3 (PR3), IgG <0,2, базальной мембране гломерулярного аппарата (GBM), IgG <0,2.

Скрининг заболеваний соединительной ткани – 0,2 (отрицательный), антитела (АТ) к нативной ДНК – 0,5 (отрицательный).

Содержание С3-компонента комплемента – 1,47 г/л (норма 0,82-1,73), С4 – 0,32 г/л (норма 0,13-0,46), C1q – 5 мг/мл (норма менее 16), C3d EIA – 6,6 мг/мл (норма менее 16).

Уровень тиреотропного гормона – 2,5 (норма 0,89-4,07), снижение T_3 – 3,58 (норма 4,38-6,82), T_4 – 15,6 (норма 9,91-17,0), АТ к тиреопероксидазе <1,0 (норма менее 5,61), АТ к тиреоглобулину – 2,47 (норма менее 4,11), АТ к рибонуклеопротеиду – 3,1 (норма менее 25).

Волчаночные клетки не обнаружены.

Уровень IgE – 79,52 МЕ/мл, ЦИК – 131 Ед (повышение).

Уровень IgM CMV – 0,46 (отрицательный), IgG CMV – 11,82 (положительный), IgM HSV 1/2-0,28 (отрицательный), IgG HSV 1/2-0,04 (отрицательный), IgM EA EBV – 0,59 (отрицательный), IgG EA EBV – 0,1 (отрицательный).

Коагулограмма: международное нормализованное отношение – 1,37, протромбиновое время – 15,3 с, активированное частичное тромбопластиновое время – 38,6 с, уровень фибриногена – 554 мг/дл.

Содержание 1,25-дигидроксихолекальциферола – 70 нг/л (норма 20-80 нг/л).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: размер правой доли печени – 115 мм, левой доли – 57 мм, эхогенность паренхимы не изменена. Желчный пузырь овальной формы, размеры 58×13 мм, стенка уплотнена, содержимое анэхогенное. Поджелудочная железа увеличена в области головки – 17,7 мм, тело – 16 мм, хвост – 20 мм, единичные гиперэхогенные включения. Селезенка: размеры 100×39 мм, структура без особенностей. Заключение: ультразвуковые признаки реактивных изменений паренхимы печени, поджелудочной железы.

УЗИ почек, мочевого пузыря – нормальная эхографическая картина.

УЗИ щитовидной железы – контуры ровные, четкие, эхогенность паренхимы не изменена. Сосудистый рисунок симметричен, кровоток не усилен. В нижней трети правой доли визуализируется фолликул 1,2 мм. Обьем: правая доля – 2,2 см^3, левая доля – 1,8 см^3, перешеек – 1,7 см^3, общий обьем – 4 см^3. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

На электрокардиограмме – синусовая брадикардия, частота сердечных сокращений – 54 уд./мин. Вертикальное положение электрической оси сердца.

Эхокардиограмма – размеры полостей сердца не увеличены. Дополнительная хорда в полости левого желудочка. Сократимость миокарда удовлетворительная.

Рентгенография голеностопного сустава – костно-деструктивные изменения не выявлены.

Морфологическое исследование кожи не проводилось из-за отказа родителей ребенка.

Учитывая длительность заболевания (более 6 недель), особенности клинических проявлений (наличие папулезной сыпи, не сопровождающейся зудом, сохраняющейся более 24 ч, оставляющей после себя гиперпигментацию; системных проявлений в виде лихорадки, артралгий, отека голеностопного и лучезапястного суставов), данных лабораторного обследования (повышение СОЭ, ЦИК, нормальный уровень компонентов комплемента), ребенку был поставлен заключительный диагноз «уртикарный васкулит, нормокомплементарная форма».

Проведено лечение: преднизолон внутримышечно в дозе 1 мг/кг в сутки в течение 7 дней с последующим переводом на пероральный прием таблеток метилпреднизолона (30 мг/сут) в течение 6 недель (лечебная доза) с последующим снижением дозы на $^1/_4$ в сутки каждые 4 суток в течение 3 недель с дальнейшей отменой, кетотифен – 1 таблетка 1 раз в день. Курсами проводилась терапия пробиотиками. В динамике нормализовалась температура тела, полностью регрессировал кожный синдром, отмечена нормализация лабораторных показателей. Положительная динамика клинических симптомов и лабораторных показателей сохраняется в течение последнего года.

Таблица 2. **Биохимический анализ на уровень С-реактивного белка**

Дата	СРБ, мг/л
04.01.17	21,07
17.02.17	74,6
24.03.17	<4
06.07.17	<4

Таблица 3. **Общий анализ мочи**

Дата	Удельный вес	Белок, г/л	Лейкоциты в поле зрения	Эритроциты в поле зрения	Эпителиальные клетки	Бактерии	Соли
21.12.16	1015	Не обн.	3-4	Не обн.	0-1	Не обн.	Не обн.

Таблица 1. **Общий анализ крови**

Дата	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, т/л	Лейкоциты, г/л	Гематокрит, %	Тромбоциты, г/л	СОЭ, мм/ч	Лейкоцитарная формула					
							эозинофилы	плазмоциты	сегментоядерные	лимфоциты	миелоциты	базофилы
04.01.17	128	5,13	11,3	40,4	293	36	1	4	68	21	6	0
09.01.17	134	5,06	7,07	39,8	286	33	2	2	55	36	5	0
17.01.17	128	4,9	5,3	39,6	305	4	3	1	55	32	8	1
17.03.17	132	5,34	6,36	40,0	155	7	3	7	50	30	10	0
18.04.17	130	4,98	4,99	38,0	210	7	1	1	46	42	10	0
06.07.17	122	4,61	4,73	36,1	307	5	2,6	2,8	50,7	37,8	5,7	0,4

Таким образом, несмотря на сходства клинических проявлений уртикарного васкулита и хронической рецидивирующей крапивницы, существуют четкие критерии, позволяющие отличить одно заболевание от другого. Наиболее важные из них два: особенности кожного процесса (длительность сохранения отдельных высыпаний, остаточные явления, выраженность зуда) и наличие характерных изменений при биопсии кожи. Такие заболевания, как пигментная крапивница (кожный мастоцитоз), уртикарный васкулит, аутовоспалительные синдромы (например, криопирин-ассоциированный периодический синдром), а также ангионевротические отеки, не связанные с медиаторами тучных клеток (например, ангиоотеки, ассоциированные с брадикинином), в настоящее время не рассматриваются как подтипы крапивницы вследствие кардинального отличия патофизиологических механизмов [9, 10]. В связи с хроническим течением заболевания и возможностью развития системных проявлений с поражением внутренних органов существует потребность в проведении рандомизированных плацебо-контролируемых исследований для изучения течения и прогноза при разных формах уртикарного васкулита в детском возрасте, эффективности и безопасности уже существующих средств и поиска новой высокоэффективной терапии.

Литература

1. Беш Л.В., Мацюра О.И., Ефимова С.В. Лечение васкулитов сосудов кожи в педиатрической практике врача-аллерголога: информационная справка и собственный опыт // Педиатрия. – 2016. – Т. 4, № 4. – С. 577-590.
2. Беш Л.В., Недельська С.М. Вибрані питання дитячої алергології. – Львів, 2016. – С. 166.
3. Колхир П.В. Крапивница и ангиоотек. – М.: Практическая медицина, 2012. – С. 286-297.
4. Kaplan A.P., Greaves M.W. Urticaria and angioedema, 2nd ed. New York: Informa Healthcare, 2009, p. 488.
5. Peroni A., Colato C., Zanoni G., Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. Journal of the American Academy of Dermatology. 2010; 62 (4): 557-570.
6. Koch P.E., Lazova R., Rosen J.R., Antaya R.J. Urticarial vasculitis in an infant. Cutaneous medicine for the practitioner. 2008; 81 (1): 49-52.
7. DeAmicis T., Mofid M.Z., Cohen B. et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: report of a 12-year-old girl with systemic lupus erythematosus. J. Am. Acad. Dermatol. 2002; 47: 273-274.
8. Davis M.D., Brewer J.D. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Immunology and allergy clinics of North America. 2004; 24 (2): 183-213.
9. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_krap.pdf.
10. Zuberbier T. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 reversion and update/ T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero et al. // Allergy 2014; 69: 868-887.

ГОФЕН 200

«ДРУГЕ ДИХАННЯ» ІБУПРОФЕНУ

IBUPROFEN
Clearcap
Technology

- ☑ **РІДКА ФОРМА ІБУПРОФЕНУ**
  Швидкий жарознижувальний ефект (з 15-ї хвилини)[1]
- ☑ **СУЧАСНА ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА**
  ClearCap Technology
- ☑ **ДОСТУПНА ВАРТІСТЬ[2]**

[2] **Рекомендована вартість Гофен 200 №10 – 33 грн., Гофен 400 №10 – 35 грн.**

[1] — Schachtel BP, Thoden WR. Headache. 1998; 28(7):471-4.;
— Olson NZ., et al. Onset of analgesia for liquigel ibuprofen 400 mg, acetaminophen 1000 mg, ketoprofen 25 mg, and placebo in the treatment of postoperative dental pain. J Clin Pharmacol. 2001 Nov; 41(11):1238-47.;
— Packman B., et al. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. Headache. 2000 Jul-Aug; 40(7):561-7.

1 капсула м'яка містить: ібупрофену 200 мг; *Показання для застосування:* Симптоматичне лікування головного, зубного та періодичного менструального болю. Гарячка та біль у м'язах при застуді.
Спосіб застосування та дози: Застосування препарату Гофен 200 мг можливе дітям з масою тіла не < 20 кг. Максимальна добова доза ібупрофену становить 20-30 мг на кілограм маси тіла, розділена на 3-4 прийоми з інтервалом прийому 6-8 годин. Не перевищувати максимально допустиму добову дозу. *Діти з масою тіла 20-29 кг:* рекомендована початкова доза –200 мг ібупрофену. Максимальна добова доза становить 600 мг ібупрофену. *Діти з масою тіла від 30 до 39 кг:* рекомендована початкова доза – 200 мг ібупрофену. Максимальна добова доза становить 800 мг ібупрофену Гофен. Капсули м'які, як правило, приймають під час вживання їжі, не розжовуючи, запиваючи водою. *Упаковка.* По 10 капсул у блістері, по 1 блістеру у картонному конверті. По 6 картонних конвертів у картонній упаковці. Повна інформація про лікарські засоби – в інструкції для медичного застосування.
Реклама лікарського засобу. Інформація призначена для медичних установ та медичних або фармацевтичних працівників. ТОВ «Мега Лайфсайєнсіз». Наказ МОЗ №424 від 12.04.2017 РП UA/13624/01/01 з 03.07.2014.

MEGA
We care

Раціональне застосування нестероїдних протизапальних препаратів у дітей

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – велика група лікарських засобів, які набули широкого застосування в педіатрії завдяки унікальному поєднанню протизапального, знеболювального та жарознижувального ефектів. Показаннями до призначення НПЗП у дітей є стани, що супроводжуються болем, лихоманкою та запаленням при інфекціях, різноманітних неінфекційних хворобах, травматичних пошкодженнях кісток і суглобів, головний та зубний біль тощо.

Різниця між протизапальною активністю різних НПЗП є незначною, з непередбачуваною варіабельністю відповіді окремих пацієнтів, проте існують істотні відмінності у типах і частоті побічних ефектів (табл.). Вибір НПЗП для конкретного пацієнта має ґрунтуватися на тому, який препарат забезпечить найкраще співвідношення користі та ризику при певному захворюванні. Крім того, слід враховувати наявність педіатричних лікарських форм і зручність застосування. Через підвищений ризик токсичності та відсутність доведеної користі не слід призначати комбінації НПЗП.

Інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) не рекомендовані для застосування в дітей через відсутність відповідних досліджень. У дітей, на відміну від дорослих, ризик розвитку тяжкої гастропатії, пов'язаної із лікуванням НПЗП, є значно нижчим, тож підстав для призначення дітям селективних або переважних інгібіторів ЦОГ-2 немає.

Використання німесуліду в дітей і підлітків обмежене у зв'язку з ризиком ураження печінки.

Метамізол натрію заборонений у багатьох розвинених країнах через ризик виникнення агранулоцитозу навіть при його короткочасному (до 10 діб) застосуванні. У зв'язку з несприятливим співвідношенням користь/ризик широке застосування метамізолу натрію як жарознижувального й знеболювального засобу не рекомендовано Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

Призначення дітям ацетилсаліцилової кислоти обмежене у зв'язку з ризиком розвитку синдрому Рея – тяжкого ускладнення, що проявляється швидким прогресуванням енцефалопатії та жировою дистрофією печінки. У дітей з підвищеною чутливістю до препарату, а також у пацієнтів з назальними поліпами і набряком ацетилсаліцилова кислота може провокувати розвиток бронхоспазму.

У дослідженні PITCH було встановлено, що лікування ібупрофеном дає змогу значно збільшити частку дітей без дискомфорту через 24 год порівняно з парацетамолом (69 і 44% відповідно). На підставі цих результатів автори дослідження рекомендують застосовувати ібупрофен як препарат першого вибору в дітей із лихоманкою.

Порівнянні результати було отримано в дослідженні Autret-Leca і співавт. (1997), у якому комфорт, що оцінювався за загальною поведінкою та зменшенням вираженості симптомів, був вищий у разі призначення ібупрофену порівняно з терапією парацетамолом. За даними Autret-Leca і співавт. (2007), дуже ефективним лікування вважали значно більше батьків, що давали своїм дітям ібупрофен, на відміну від батьків, які використовували парацетамол, незважаючи на відсутність істотної різниці в антипіретичній ефективності між зазначеними препаратами. Ці дані свідчать про те, що переваги ібупрофену стосовно зменшення вираженості симптомів можуть забезпечуватися додатковими ефектами, не пов'язаними власне зі зниженням температури тіла.

Ібупрофен був також значно ефективнішим за парацетамол у зменшенні вираженості болю в багатьох дослідженнях і метааналізах. Це дозволяє припустити, що біль є важливим фактором, одним із складників загального дискомфорту дитини з захворюванням, яке супроводжується підвищенням температури тіла.

Ібупрофен не збільшує вираженість симптомів астми в дітей без підвищеної чутливості до аспірину в анамнезі і може навіть знижувати ризик загострень порівняно з відповідним показником для парацетамолу. У великому дослідженні, в якому порівнювали застосування ібупрофену і парацетемолу, ризик гастроінтестинальних кровотеч був дуже низьким і статистично не відрізнявся для обох препаратів.

Гепатотоксичність є нечастим, але потенційно тяжким ускладненням передозування парацетамолу. Нещодавно проведене у Великій Британії дослідження показало, що діти із середньою для свого віку масою тіла мають ризик отримати до 133% від однократної і кумулятивної дози парацетамолу (діти з малою масою тіла – до 200%). Саме тому для зниження ризику передозування під час вибору дози слід враховувати не лише вік, а й масу тіла дитини. Натомість про ускладнення після передозування ібупрофену, зокрема у дітей, повідомлялося вкрай рідко. У більшості пацієнтів таке передозування або не мало жодних негативних наслідків, або супроводжувалося лише легкими побічними ефектами.

Загалом застосування ібупрофену у дітей при болю та лихоманці різного генезу є золотим стандартом купірування цих патологічних станів. Однак не всі представлені на фармацевтичному ринку України препарати ібупрофену зручні для застосування в педіатрії. Крім того, різні форми випуску ібупрофену характеризуються різною фармакокінетикою, що не може не впливати на швидкість і тривалість дії, а також на вираженість ефекту лікарського засобу. Наприклад, встановлено, що використання рідкого ібупрофену в капсулах забезпечує швидше всмоктування і вищу концентрацію в сироватці крові, ніж стандартних таблетованих аналогів.

Таблиця. **Основні НПЗП для застосування в дітей**

Препарат	Основні показання	Доза (мг/кг на добу)*	Кратність прийому на добу	Коментар
Ібупрофен	Гострий біль Лихоманка Хронічне запалення	15-40 15-40 30-40	3-4	Найкращий профіль безпеки Може застосовуватись у дітей віком від 3 міс
Напроксен	Хронічне запалення	10-15	2	Найчастіше призначається для лікування ЮІА
Індометацин	Хронічне запалення	1-4	2-4	Застосовується в лікуванні спондилоартропатій і перикардиту при ЮІА із системним початком
Диклофенак	Хронічне запалення Гострий біль	1-3	2-3	Виражена печінкова токсичність Супозиторії не рекомендовані дітям віком до 12 міс
Піроксикам	Хронічне запалення	0,2-0,3	1	Менш сприятливий профіль безпеки
Ацетилсаліцилова кислота	Ревматична лихоманка Хвороба Кавасакі: – протизапальна терапія (гостра фаза); – антитромбоцитарна терапія (фаза реконвалесценції)	80-100 Лікування лише в спеціалізованому центрі	1	Найменш сприятливий профіль безпеки Не можна використовувати при фебрилітеті в дітей із вірусними захворюваннями (ризик розвитку синдрому Рея)

** Не перевищувати максимальну добову дозу, рекомендовану для дорослих. ЮІА – ювенільний ідіопатичний артрит.*

Препарат Гофен («Мега Лайфсаєнсіз») містить 200 або 400 мг ібупрофену в одній м'якій желатиновій капсулі. Гофен 200 мг може призначатися дітям з масою тіла від 20 кг. Препарат зручний і простий для використання в педіатричній практиці: призначення капсул легко забезпечує отримання дитиною відповідної дози. Натомість суспензію ібупрофену, особливо у дітей віком 6-12 років, необхідно застосовувати в досить великій кількості. Крім того, допоміжні речовини (ароматизатори, барвники), що можуть міститися в суспензіях, здатні викликати алергічні реакції. Гофен не містить таких речовин, що покращує його переносимість і знижує ризик розвитку алергічних реакцій.

Застосування м'яких желатинових капсул Гофен має також фармакоекономічні переваги. Як правило, препарати ібупрофену у формі суспензії випускають у флаконах по 100 мл. Згідно з інструкціями до застосування таких суспензій, дитині віком 7-9 років слід призначати по 10 мл суспензії, а 10-12 років – по 15 мл суспензії тричі на добу. Таким чином, для першої вікової категорії один флакон препарату забезпечує лише 3 дні лікування, а для другої – 2, що супроводжується зростанням фінансових витрат на лікування.

Ібупрофен є слабкою кислотою, через що його таблетовані лікарські форми досить повільно розчиняються у воді або кислому середовищі. Це призводить до тривалого перебування таблетки ібупрофену в шлунку, відстрочення всмоктування і повільного розвитку ефекту (A. Chiarini et al., 1984). Виявлення цього феномену дало поштовх до пошуку нових лікарських форм для оптимальної доставки діючої речовини в кровообіг.

Гофен виробляється з використанням сучасної фармацевтичної технології ClearCap і містить солюбілізовану форму ібупрофену, що забезпечує значне підвищення біодоступності. Гофен характеризується швидшою абсорбцією порівняно з таблетованим ібупрофеном, а також нижчим ризиком розвитку гастроінтестинальних побічних ефектів завдяки меншому часу перебування у шлунку.

Таблетована форма аналгетика спочатку має розпастися на менші часточки, потім відбувається розчинення, всмоктування та надходження у кровообіг діючої речовини. Технологія ClearCap, що застосовується в процесі виробництва препарату Гофен, дає змогу капсулі розчинитися відразу ж після контакту з шлунковим середовищем. Оскільки ібупрофен міститься в рідкій формі, він всмоктується, поширюється організмом і забезпечує необхідну дію швидше.

Компанія «Мега Лайфсаєнсіз» провела відкрите рандомізоване порівняльне дослідження біодоступності препарату Гофен і таблетованого препарату ібупрофену. Це дослідження показало, що за площею під кривою (AUC; ступінь абсорбції препарату) досліджувані лікарські засоби є еквівалентними. Гофен характеризувався вищою максимальною концентрацією в плазмі крові (C_{max}) і меншим часом, необхідним для її досягнення (T_{max}), що вказувало на швидше всмоктування. Вища C_{max} і нижчий T_{max} свідчать не лише про фармакокінетичні, а й про потенційні терапевтичні переваги препарату над таблетованим ібупрофеном (T. Schettler et al., 2000). Доведно, що сироватковий рівень ібупрофену корелює з клінічною знеболювальною відповіддю (P. Bramlage, A. Goldis, 2008), тобто досягнення вищої концентрації забезпечує кращу аналгетичну активність.

Таким чином, застосування препарату Гофен (солюбілізований ібупрофен у м'яких желатинових капсулах) сприяє швидкому зниженню температури тіла, а також забезпечує супутню знеболювальну та протизапальну дію. Перевагами капсул Гофен над препаратами ібупрофену у формах суспензії і таблеток є вища швидкість досягнення ефекту, нижча вартість лікування, зручність і простота застосування, нижчий ризик виникнення алергічних реакцій. Ці переваги особливо важливі при застосуванні НПЗП в педіатрії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***Михайло Корінчук***

Сучасні можливості діагностики та лікування поширених захворювань органів дихання у дітей

У структурі соматичної захворюваності в дітей патологія органів дихання займає провідне місце, тому до неї традиційно прикута пріоритетна увага як вчених, так і клініцистів: педіатрів, дитячих алергологів та пульмонологів. Саме захворюванням органів дихання були присвячені численні пленарні засідання та симпозіуми, що відбулися в рамках наймасштабнішого педіатричного форуму 2017 р. – XII Конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (10-12 жовтня 2017 р., м. Київ). У цій публікації ми пропонуємо читачам ознайомитися з оглядом двох доповідей провідних вітчизняних експертів у галузі педіатрії, у яких були розглянуті сучасні підходи до патогенетичного лікування респіраторних захворювань, що супроводжуються кашлем, а також до діагностики та лікування бронхіальної астми (БА) у дітей дошкільного віку.

У перший день роботи конгресу відомий вітчизняний експерт у галузі педіатрії, **заслужений лікар України, завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова** виступила з доповіддю, яку було присвячено сучасним підходам до лікування кашлю у світі та в Україні.

– Осінньо-зимовий період характеризується традиційним підвищенням захворюваності на гострі респіраторні інфекції (ГРІ), які є особливо небезпечними для дітей перших років життя. У лікуванні ГРІ лікарі зазвичай використовують етіотропні (противірусні, антибактеріальні) та симптоматичні лікарські засоби (жарознижувальні, протикашльові тощо). У самолікуванні застосовуються рослинні та гомеопатичні препарати, а також немедикаментозні методи (використання відварів трав, розтирань, компресів). Найголовнішими умовами лікування ГРІ у дітей є його безпечність, запобігання розвитку ускладнень і досягнення покращення якості життя пацієнта та його родини. У цьому контексті привертають увагу можливості застосування комбінованих лікарських засобів, які забезпечують необхідну дію при зменшеному дозуванні окремих компонентів.

Застосування комбінованих препаратів при ГРІ має низку важливих переваг:

- **зменшення вартості лікування;**
- **зниження ризику передозування та розвитку небажаних реакцій;**
- **оптимізація режиму дозування, зменшення кількості призначуваних лікарських препаратів та кратності їх прийому, що зручно для пацієнта;**
- **скорочення тривалості хвороби;**
- **рання профілактика розвитку ускладнень;**
- **одночасна дія на всі ланки патогенезу захворювання;**
- **покращення якості життя.**

Згідно з сучасними міжнародними вимогами до комбінованих лікарських засобів (BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British National Formulary) вони повинні містити не більше 3 активних інгредієнтів з різних фармакологічних груп, кожен із яких має бути включений до складу комбінації в ефективній і безпечній дозі. Крім того, при створенні таких препаратів слід враховувати всі можливі несприятливі реакції компонентів. Усім цим вимогам відповідає комбінований лікарський засіб Аскоріл, який застосовують для зменшення вираженості кашлю при ГРІ. Сама назва цього препарату походить від словосполучення «гарантоване полегшення кашлю» – ASsured COugh RELief (ASCOREL). Завдяки раціонально підібраній комбінації компонентів (сальбутамолу сульфат, бромгексину гідрохлорид і гвайфенезин) Аскоріл має потрійний механізм дії та забезпечує комплексний клінічний ефект (табл.).

У 2016 р. Європейська комісія (ЕС) підтвердила сприятливий профіль користі/ризику препаратів, що містять бромгексин і амброксол. Ці діючі речовини успішно використовуються в медицині понад 50 і 30 років відповідно. Гвайфенезин ще в 1952 р. був офіційно дозволений Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських препаратів (FDA) США як протикашльовий засіб, що призначається при гострих захворюваннях верхніх і нижніх дихальних шляхів (частіше в комбінаціях з іншими лікарськими препаратами, які застосовують для усунення респіраторних симптомів). Препарати на основі гвайфенезину й дотепер успішно використовуються у США, Європі та Канаді.

На сьогодні отримані наукові дані про те, що гвайфенезин ефективно знижував клітинний вміст і секрецію MUC5 AC – основного гелеутворюючого муцину, який секретують келихоподібні клітини дихальних шляхів у відповідь на потрапляння у них вірусів чи алергенів. Згідно з результатами експериментального дослідження на диференційованих епітеліальних клітинах дихальних шляхів людини в умовах, які імітують запальну відповідь, виявлено, що амброксол і ацетилцистеїн істотно не впливали на клітинний вміст чи секрецію MUC5 AC, тимчасом як гвайфенезин знижував продукцію MUC5 AC, зменшував в'язкість та еластичність слизу. Це підтвердило доцільність використання гвайфенезину при гіперсекреторних станах дихальних шляхів, зокрема при бактеріальних, вірусних інфекціях і хронічному бронхіті.

Дія вірусів на слизову оболонку дихальних шляхів також супроводжується розвитком синдрому гіперреактивності бронхів. Пошкодження і десквамація війчастого епітелію дихальних шляхів, «оголення» іритативних рецепторів може призводити до підвищення їх порогової чутливості та пригнічення мукоциліарного кліренсу. Зниження функціональної активності війчастого епітелію може бути причиною мукостазу. Дія на субепітеліальні чутливі клітини супроводжується активацією нервово-рефлекторних механізмів, що призводить до гіперчутливості іритативних рецепторів до ацетилхоліну, гістаміну, холодного повітря, полютантів тощо. Порушення гомеостатичної рівноваги між адренергічною та холінергічною іннервацією призводить до формування гіперреактивності бронхів у здорових людей і до загострення БА у хворих. У зв'язку з цим при гострих респіраторних вірусних інфекціях доцільно застосовувати препарати, які містять сальбутамол – селективний β_2-адреноміметик, що має потужну бронхолітичну дію. Слід зазначити, що до складу сиропу Аскоріл Експекторант сальбутамол (як і інші активні компоненти) входить у мінімально ефективній разовій дозі – 1 мг / 5 мл (середньотерапевтична разова доза для дітей віком 2-6 років становить 1 мг / 5 мл, 6-12 років – 1-2 мг / 5-10 мл, від 12 років і дорослих – 2 мг / 10 мл), що зумовлює високий профіль його безпеки.

Під час спостереження з оцінювання безпеки препарату Аскоріл Експекторант у дітей нами було продемонстровано, що при холтерівському моніторуванні електрокардіограми через 30 хв і через кілька годин після його прийому тривалість інтервалу *QT* не змінювалася. Це дає підстави стверджувати, що сальбутамол у мінімальних терапевтично значущих дозах не впливав на серцеву діяльність. Згідно з даними спостережень В.Ф. Лапшина та Т.Р. Уманець (2014), моніторинг клініко-біохімічних та електрокардіографічних показників на тлі лікування препаратом Аскоріл Експекторант у дітей з рецидивуючим бронхітом не виявив значущих побічних реакцій, що свідчило про його добру переносимість. Ефективність, хороша переносимість препарату Аскоріл Експекторант і відсутність побічних ефектів терапії були відзначені й у дітей з ГРІ (С.О. Крамарьов та співавт., 2015), це дає змогу рекомендувати його для широкого застосування в педіатричній практиці.

Нами також було показано, що Аскоріл Експекторант ефективно відновлював мукоциліарний транспорт: на 5-й день лікування цей ефект за даними сахаринового тесту відзначено у 96,6% пацієнтів. Дуже важливою є й здатність препарату Аскоріл Експекторант нормалізувати рівень лейкоцитів у мокротинні. Це зменшує його «гнійний» компонент, що знижує необхідність у використанні антибіотиків при бронхіті (В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманець, 2014). У кількох спостереженнях вітчизняних педіатрів було

Таблиця. **Механізми комплексної дії активних компонентів препарату Аскоріл Експекторант (A. van Veen et al., 2000; J.G. Baker, 2010)**

Діюча речовина	Ефекти			
	Мукокінетичний	Муколітичний	Бронхолітичний	Додаткові
Бромгексин (непрямий муколітик, мукокінетик)	Стимулює активність війок епітелію бронхів	Активує гідролітичні ферменти та руйнує SH-зв'язки		Стимулює секреторні клітини бронхів, синтез сурфактантів і нейтральних муцинів, потенціює ефект антибіотиків
Сальбутамол (високоселективний β_2-агоніст короткої дії)	Оптимізує моторику бронхів, усуває антиген-залежне пригнічення мукоциліарного транспорту		Пригнічує гіперреактивність гладеньких м'язів бронхів	Гальмує вивільнення медіаторів запалення з тучних клітин і базофілів (зменшує гіперсекрецію слизу)
Гвайфенезин (мукогідратант, мукокінетик, експекторант)	Покращує мукоциліарний транспорт	Стимулює секрецію рідкої частини секрету (рефлекторно)		Зменшує поверхневий натяг, в'язкість і адгезивність мокротиння

підтверджено, що терапія препаратом Аскоріл Експекторант скорочує тривалість захворювання, тривалість денного і нічного кашлю, зменшує медикаментозне навантаження, знижує загальну вартість лікування та покращує якість життя пацієнтів і членів їх родин.

Таким чином, при наявності у хворих з ГРІ нападоподібного малопродуктивного кашлю, що свідчить про гіперреактивність бронхів, а також при гострих і рецидивних бронхітах доцільним та обґрунтованим є призначення комбінованого препарату Аскоріл Експекторант, який характеризується високою ефективністю та безпекою. Переваги препарату Аскоріл Екпекторант гідно оцінили не лише українські лікарі, а й експерти у галузі фармації – він отримав нагороду на відомому конкурсі «Панацея» як препарат 2017 року серед рецептурних протикашльових засобів.

Значительный интерес участников Конгресса вызвал доклад авторитетного отечественного специалиста в области детской аллергологии, **заведующей кафедрой педиатрии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Елены Николаевны Охотниковой.** Он был посвящен диагностическому обследованию и пробному лечению БА у детей дошкольного возраста на этапе установления диагноза.

– К сожалению, гиподиагностика БА у детей и связанная с ней недостаточная терапия по-прежнему представляют собой актуальную проблему. В первую очередь это обусловлено существованием значительного разрыва между пониманием основных положений международных и национальных документов по ведению пациентов с БА и реальными назначениями врачей. До сих пор сохраняются такие явления, как нежелание врачей устанавливать диагноз БА (фармакофобия), восприятие родителями диагноза БА как «приговора», а также стероидофобия – как у родителей, так и у педиатров. Кроме того, многие врачи еще не осведомлены о принципиально новом положении Унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Бронхиальная астма у детей» (утвержден приказом МЗ Украины от 08.10.2013 № 868), которое предоставляет врачам официально задокументированную возможность назначать детям с высоким риском развития БА пробную противоастматическую терапию с целью подтверждения данного диагноза.

БА представляет собой самое распространенное хроническое заболевание органов дыхания у детей. Около 70-80% детей заболевают БА в первые 5-6 лет жизни, а 15-20% детей – на первом году жизни. При этом отмечаются существенные возрастные различия клинической симптоматики в дебюте БА: у детей раннего возраста заболевание чаще проявляется повторными эпизодами обструктивного бронхита, ключевыми триггерами которого являются вирусные инфекции, а у детей старшего возраста – эпизодами бронхоспазма.

Выделяют следующие клинические признаки, свидетельствующие о высокой вероятности развития БА у ребенка:

1. Наличие более 1 симптома из нижеперечисленных:
– хрипы;
– кашель;
– затрудненное дыхание;
– ощущение сдавливания в грудной клетке, особенно если симптомы:
- часто возникают и повторяются;
- более выражены ночью и рано утром;
- возникают в ответ на действие или усиливаются после физической нагрузки либо под влиянием других триггеров – домашних животных, холода, влажного воздуха, эмоций и смеха;
- возникают вне эпизода острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ).

2. Атопические реакции и заболевания в анамнезе.

3. Распространенные хрипы при аускультации легких.

4. Уменьшение выраженности симптомов или улучшение функции легких в ответ на адекватную терапию.

К сожалению, исходом тяжелого хронического воспаления в дыхательных путях является их структурная перестройка, фиброзирование, склерозирование и даже облитерация мелких бронхов. Ключевыми медиаторами воспаления, приводящими к ремоделированию бронхов, в настоящее время считаются лейкотриены. К ним относятся также трансформирующий фактор роста β (TGF-β), интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) и металлопротеиназы. Эти медиаторы воспаления секретируются эозинофилами, нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, эпителиальными и гладкомышечными клетками.

С учетом необходимости своевременной диагностики БА и профилактики ремоделирования бронхов всем детям с высокой вероятностью этого диагноза следует как можно раньше назначать пробное лечение на основе первоначальной оценки. Ответ на пробную терапию должен оцениваться не раньше, чем через 3 мес такого лечения, а дальнейшее дифференциально-диагностическое обследование показано всем детям независимо от полученного ответа.

Согласно рекомендациям GINA (2016), у детей дошкольного возраста пробная терапия назначается в следующих клинических ситуациях:

- если существует высокая вероятность диагноза БА, и респираторные симптомы не контролируются и/или отмечаются частые эпизоды визинга (>3 за сезон);
- регулярная контролирующая терапия может быть показана при нечастых, но более тяжелых вирусиндуцированных эпизодах бронхообструктивного сидрома;
- если диагноз БА сомнительный, но имеется высокая потребность в применении β_2-агонистов короткого действия (каждые 6-8 недель), то пробная базисная терапия рекомендуется для подтверждения диагноза.

У детей школьного возраста пробная терапия рекомендуется:

- при возникновении симптомов ≥2 раз в неделю и ≤2 раз в месяц;
- при наличии ночных пробуждений из-за появления симптомов ≥1 раза в месяц;
- при редком возникновении симптомов, но наличии ≥1 фактора риска развития обострений (низкая функция легких, ≥1 тяжелого обострения, требующего применения системных стероидов, или интубация в анамнезе).

Согласно схеме ступенчатой терапии БА у детей в возрасте ≤5 лет (GINA, 2014-2017), начиная со 2-й ступени в качестве начальной пробной терапии могут назначаться антилейкотриеновые препараты как альтернатива ежедневному применению ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в низких дозах. На сегодняшний день антилейкотриеновые препараты являются уникальными лекарственными средствами, которые напрямую воздействуют на процесс ремоделирования бронхов при БА, поэтому их назначение обосновано с точки зрения его профилактики. Антилейкотриеновый препарат монтелукаст непосредственно блокирует воздействие Cys-лейкотриенов в дыхательных путях пациентов с БА, а ИГКС блокируют стероидчувствительные медиаторы. Поскольку оба этих пути играют ключевую роль в развитии астматического воспаления, применение комбинации ИГКС и монтелукаста также является обоснованным и рекомендуется на 3-й и 4-й ступени.

Согласно положениям Унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Бронхиальная астма у детей», если дети младше 5 лет в силу тех или иных причин не могут получать лечение ИГКС, то антагонисты рецепторов лейкотриенов являются эффективным выбором терапии первой линии в подобных случаях. На фармацевтическом рынке Украины представлен высококачественный генерический препарат монтелукаста Глемонт, который подтвердил свою эффективность и безопасность в ходе ряда клинических наблюдений. Было показано, что терапия препаратом Глемонт обеспечивает долгосрочный противовоспалительный эффект, уменьшает частоту и тяжесть эпизодов бронхообструкции, а также снижает профессиональную нагрузку на врачей, занимающихся ведением этих пациентов. Гарантией высокого качества препарата Глемонт служит то, что его производство осуществляется в строгом соответствии со стандартами GMP и ежегодно контролируется FDA США. С точки зрения клинической практики крайне важно, что Глемонт имеет доказанную оригинальному монтелукасту биоэквивалентность.

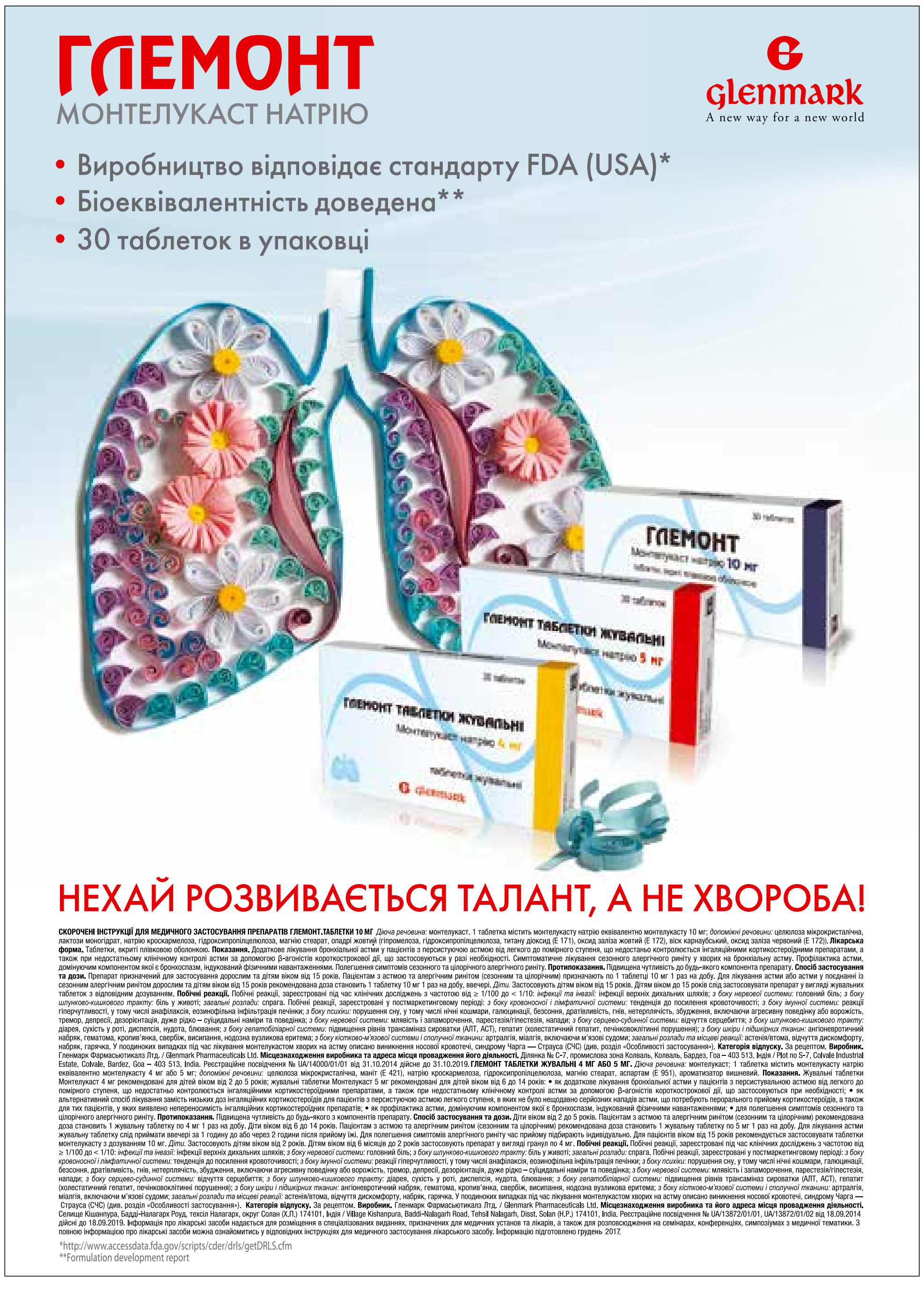
Эффективность применения препарата Глемонт у детей дошкольного и школьного возраста с легкой персистирующей БА была убедительно доказана в ходе клинического наблюдения, недавно проведенного на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (Ю.Г. Антипкин и соавт., 2016). Показано, что применение препарата Глемонт обеспечивало достижение контроля симптомов БА на 12-й неделе лечения у большинства пациентов, а также сопровождалось снижением риска обострений БА в период ОРВИ. За время наблюдения незапланированные визиты участников к детскому аллергологу/педиатру по поводу БА не были зарегистрированы. Отсутствие побочных реакций и высокая приверженность пациентов к лечению препаратом Глемонт позволили авторам исследования рекомендовать его для проведения начальной пробной терапии у детей дошкольного возраста с высоким риском развития БА, для использования в режиме монотерапии легкой персистирующей БА у детей различных возрастных групп, а также для включения в комбинированные схемы базисной терапии.

Нами также было проведено клиническое наблюдение по оценке эффективности использования противовоспалительного препарата антилейкотриенового действия – монтелукаста натрия – как средства контролирующей терапии при БА и АР у детей. Его результаты были опубликованы в 2016 г. Включенные в данное наблюдение дети были разделены на три группы: основная группа – 40 детей в возрасте 6-11 лет с БА, группа сравнения – 30 детей в возрасте 2-6 лет с повторным обструктивным бронхитом и группа контроля – 12 практически здоровых детей. Дети основных групп получали монтелукаст (Глемонт), группы сравнения – флутиказона пропионат в дозе 50 мкг 2 раза в день. Длительность лечения составила 6 мес.

На фоне терапии монтелукастом натрия у детей с БА в возрасте 6-11 лет отмечалось постепенное снижение уровня эозинофилии, что подтверждала положительная динамика содержания эозинофилов (%) в крови, назальном секрете и индуцированной мокроте. Анализ динамики клинических проявлений у детей в возрасте 2-6 лет с повторным обструктивным бронхитом показал, что при повторных вирус-индуцированных бронхитах на фоне лечения препаратом Глемонт у них было отмечено достоверное уменьшение количества эпизодов обструкции – в 2 раза. Хорошая переносимость препарата Глемонт зафиксирована у 90% детей, удовлетворительная – у 10%.

Таким образом, назначение препарата Глемонт может рассматриваться в качестве альтернативы ИГКС для пробного лечения детей с высоким риском развития БА на этапе дифференциально-диагностического поиска, а также в качестве базисной терапии на 2-й ступени лечения БА у детей в возрасте до 5 лет.

Подготовила ***Елена Терещенко***



Особенности лечения вирусных инфекций, пиелонефрита и пищеварительных нарушений у детей

По материалам Второго академического симпозиума по педиатрии

1-3 марта 2018 года в г. Трускавце состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Второй академический симпозиум по педиатрии», включавшая лекции и выступления ведущих специалистов, заседания дискуссионного клуба, а также мастер-классы. В мероприятии приняли участие врачи-педиатры и профильные специалисты из различных регионов страны.

Выступление **заведующего кафедрой факультетской педиатрии и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», доктора медицинских наук, профессора Александра Евгеньевича Абатурова** (г. Днипро) было посвящено интерферонотерапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей.

– Интерферон был открыт A. Isaacs и J. Lindenmann в 1957 г. Ученые показали, что клетки куриной эмбриональной ткани (хорион-аллантоисной оболочки), инфицированные вирусом гриппа, продуцируют белок, препятствующий репликации вирусов. Семейство интерферонов включает три типа: тип I (вирус-индуцированные), тип II (иммунные) и тип III. Под регулирующим влиянием интерферонов I типа находится транскрипция более тысячи генов, а также многие физиологические процессы (M.I. Rotger et al., 2010). Вопреки распространенному мнению, интерфероны являются не вироцидными средствами, а модуляторами экспрессии генов и медиаторами воспаления, модифицирующими течение инфекционных заболеваний. Индукция синтеза эндогенных интерферонов представляет собой очень сложный процесс.

Противовирусное действие интерферонов заключается в том, что двухцепочечная РНК-зависимая протеинкиназа, ген которой экспрессируется под влиянием интерферонов, активирует фактор инициации трансляции eIF2, что обусловливает глобальную супрессию синтеза белков. Одновременно с этим РНК-аза L разрушает матричную РНК на отдельные фрагменты, подавляя образование целостной вирусной РНК.

Целью авторского исследования была оценка эффективности и переносимости назального спрея Лаферобион® (ООО «ФЗ «БИОФАРМА», Украина) у детей с ОРВИ. 1 мл данного спрея содержит 100 тыс. МЕ интерферона α2-b. Группу исследования (ГИ) и контрольную группу (КГ) составили по 42 ребенка с заболеванием, вызванным респираторно-синцитиальным вирусом (26,2% ГИ, 28,6% КГ), аденовирусом (33,3% ГИ, 35,7% КГ), вирусом парагриппа 1 типа (14,3% ГИ, 11,9% КГ), вирусом парагриппа 2 типа (4,8% ГИ, 2,4% КГ), вирусом парагриппа 3 типа (по 9,5% в обеих группах), вирусом гриппа типа А (по 11,9% в обеих группах). При изучении иммунологического статуса в динамике оценивались показатели концентрации интерлейкина-12 (ИЛ-12) и трансформирующего фактора роста (ТФР) β1 (тест-система DRG ELISA, Германия) в периферической крови. Для статистической обработки полученных данных применялся вариационный анализ.

Под влиянием терапии интерфероном α2-b у детей с ОРВИ происходило изменение динамики концентрации цитокинов в сыворотке крови, в том числе к периоду реконвалесценции наблюдался достоверно более быстрый прирост ТФР и более быстрое снижение ИЛ-12. Таким образом, на фоне применения препарата интерферона α2-b у детей с ОРВИ происходит более быстрое уменьшение явлений общевоспалительного синдрома и более активное повышение ТФР к периоду реконвалесценции. А чем быстрее снижается выраженность воспаления, тем быстрее восстанавливается пораженный вирусом организм. По мнению авторов, экзогенный интерферон α2-b способствует или пролиферации ТФР-синтезирующих клеток, или усилению секреции ТФР. Последний, в свою очередь, подавляет активность эффекторных Т-хелперов-1 и Т-хелперов-17, обусловливая ингибирование воспалительной реакции.

За время проведения клинического исследования не было зарегистрировано побочных реакций, которые можно было бы связать с применением спрея Лаферобион®. В основной группе не было отмечено ни одного случая бактериальных осложнений и обострения имевшихся хронических заболеваний. Авторы сделали вывод о том, что при проведении лечения ОРВИ у детей целесообразно назначать интерферон α-2b в виде назального спрея (Лаферобион®). Применение спрея Лаферобион® в комплексной терапии ОРВИ у детей способствует более быстрому процессу выздоровления и снижению вероятности осложненного течения. Кроме того, экстренная интерферонопрофилактика позволяет значительно снизить уровень заболеваемости вирусными инфекциями.

В докладе от группы авторов (Н.Е. Зайцева, А.В. Пьянкова, С.В. Малолетняя), представленном **заведующей детским гастроэнтерологическим центром, кандидатом медицинских наук Надеждой Евгеньевной Зайцевой** (г. Киев), освещалась проблематика нарушений пищеварения у детей.

– Синдром мальассимиляции можно подразделить на мальабсорбцию (нарушение всасывания конечных продуктов гидролиза) и мальдигестию (нарушение переваривания и расщепления пищи). Последняя, в свою очередь, делится на полостную (т.е. происходящую в просвете кишки) и мембранную (в щеточной кайме слизистой оболочки).

Синдром мальассимиляции присутствует при более 70 заболеваниях. Среди его типов – панкреатогенный, энтерогенный, гастрогенный, гепатогенный, иммуногенный, неврогенный, эндокринный, ятрогенный. Практически при любом заболевании органов пищеварения в той или иной степени нарушаются переваривание и всасывание.

В зависимости от локализации пищеварение можно разделить на полостное, пристеночное, целлюлярное и симбиотное. В этих процессах принимает участие множество ферментов (ротовая полость – α-амилаза, катепсины; желудок – пепсины, липаза; поджелудочная железа – амилаза, протеазы, липаза, колипаза, фосфолипаза, эластаза; тонкий кишечник – глюкогалактозидазы, энтерокиназа, карбоксиэстераза). Нарушения пищеварения могут наблюдаться на любом этапе пищеварительного конвейера от ротовой полости до толстого кишечника. Однако топографическое разделение нарушений пищеварения является условным, поскольку расстройства функционирования одного отдела желудочно-кишечного тракта непременно сопровождаются отклонениями в работе других его участков.

Болезнь-модифицирующая терапия подобных состояний заключается в назначении соответствующего питания (безглютеновая диета, при лактазной недостаточности – кисломолочные продукты и препараты лактазы), устранении эндогенных токсических продуктов, восстановлении барьерной функции кишечника, назначении гепатопротекторов и заместительной ферментной терапии.

Препаратами, восстанавливающими барьерную функцию кишечника, являются, в первую очередь, пробиотики. Препарат Биоспорин (ООО «ФЗ «БИОФАРМА», Украина) содержит не только *B. subtilis*, но и *B. licheniformis*. Биоспорин как современный пробиотик характеризуется несколькими уровнями благоприятного воздействия. Входящие в его состав бактерии вырабатывают около 200 антибиотикоподобных веществ и бактериоцинов, в том числе дипиколиновую кислоту, колицин Е2, микроцин. Доказан антагонизм *B. subtilis* и *B. licheniformis* против сальмонеллы, шигелл, энтеропатогенных кишечных палочек, кампилобактера, иерсиний, грибков рода *Candida*. Еще одним уровнем воздействия является метаболический: благодаря синтезу более 20 ферментов (амилаза, мальтаза, эстераза, пептидазы, каталазы) улучшается метаболизм белков, жиров, углеводов и лактозы. Третьим уровнем взаимодействия выступает снижение проницаемости кишечной стенки, а четвертым – противовоспалительное и иммунное действие, как местное, так и системное. Таким образом, влияние на патогенез многих желудочно-кишечных заболеваний с помощью соответствующей диеты и пробиотического препарата Биоспорин позволяет уменьшить выраженность симптомов и улучшить качество жизни ребенка.

Заведующая кафедрой педиатрии № 2 Украинской медицинской стоматологической академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Александровна Крючко (г. Полтава) представила вниманию аудитории анализ причин неэффективности лечения пиелонефрита у детей.

– Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) представляют собой патологические состояния, при которых присутствует микробная колонизация мочи (>10^5 КОЕ/1 мл) и/или микробная инвазия с развитием инфекционного процесса в какой-либо части мочеполового тракта – от наружного отверстия уретры до коркового вещества почек. Основным диагностическим критерием ИМП является лейкоцитурия ≥10/мм^3, у мальчиков дошкольного возраста ≥8 мм^3.

Последние данные показывают, что в США на ИМП приходится более 1 млн визитов к врачу ежегодно, или 0,7% всех посещений врача (P.B. Hinfey, R.W. Steele, 2017). Согласно статистическим отчетам МОЗ Украины распространенность заболеваний почек и мочевыделительной системы у детей за последние 5 лет в Украине почти не изменилась, однако отмечена стойкая тенденция к увеличению числа патологических состояний мочевыделительной системы у жителей промышленных регионов. У детей 7-14 лет заболевания мочеполовой системы диагностируются в 1,3-2,5 раза чаще, а у детей 15-17 лет – в 3-3,7 раза чаще, чем у детей 0-6 лет. Среди детей до 1 года заболевания ИМП встречаются у 2,5% мальчиков и 0,9% девочек, после 1 года – у 1,9% мальчиков и 8,1% девочек. Такие болезни у мальчиков чаще обусловлены обструктивными уропатиями.

Выявлять причины рецидивирующего течения пиелонефрита чрезвычайно важно, поскольку именно в раннем детском возрасте в результате хронического воспалительного процесса в паренхиме почки происходит замещение пораженных участков соединительной тканью, что в дальнейшем приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) и артериальной гипертензии. У большинства этих детей находят такие факторы хронизации, как нарушения уродинамики, метаболические расстройства, отягощенная наследственность. Однако у 40% детей с ХПН склерозирование возникает в отсутствие отягощающего фона.

Рецидивы ИМП наблюдаются у 12-30% детей спустя 6-12 мес после первого эпизода инфекции. Это сопровождается необходимостью назначения повторных курсов антибактериального лечения, соответственно, увеличением риска развития антибиотикорезистентности и побочных реакций. Повторные ИМП более вероятны у детей первых 6 мес жизни, у девочек по сравнению с мальчиками, у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом 3-5 степени по сравнению с рефлюксом 1-2 степени или без рефлюкса, при синдроме дисфункционального мочеиспускания. Риск рецидива оценивается в 75% для младенцев в возрасте до 1 года и 40% (для девочек) / 30% (для мальчиков) в возрасте старше 1 года. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс спонтанно разрешается у большинства детей.

Эндогенными факторами, способствующими рецидиву ИМП, являются особенности иммунного ответа пациента (полиморфизм и изменение экспрессии гена *TLR CXCR1*, недостаточная продукция антител), обменные нарушения (сахарный диабет, гипероксалатурия, гиперкальциурия, мочекаменная болезнь), функциональные и органические заболевания дистальных отделов толстой кишки (запоры, дисбаланс микрофлоры), у девочек – сопутствующая гинекологическая патология. Наше собственное исследование показало, что наличие в генотипе мутантных аллелей 753Arg гена *TLR2* и 299Gly гена *TLR4* повышает риск манифестации пиелонефрита в раннем детском возрасте с рецидивирующим течением заболевания и частыми эпизодами ОРВИ в роли триггерного фактора обострения (В.П. Харшман, Т.А. Крючко, 2014). Выявлена была также ассоциация мутаций данных генов с развитием ИМП, вызванных уреаплазмой и микоплазмой.

К экзогенным факторам, способствующим рецидивам инфекций мочеполовой системы, относится выраженность патогенных свойств микроорганизмов (определенные серотипы кишечной палочки, их способность к адгезии на уроэпителии, способность протея выделять уреазу).

Обоснование выбора оптимального антибактериального препарата при ИМП должно основываться на эмпирическом подходе в сочетании с динамическим мониторингом микробиологического исследования мочи. Это позволяет не только достигать длительной стойкой ремиссии у пациента, но и предупреждать развитие антибиотикорезистентности и снижать риск возникновения побочных явлений антибиотикотерапии.

В информационном бюллетене ВОЗ, вышедшем в сентябре 2016 г., утверждается, что резистентность к противомикробным средствам, в том числе к антибиотикам, ставит под угрозу эффективность профилактики и лечения растущего числа инфекций, вызываемых бактериями, вирусами и грибами. Согласно подсчетам, к 2050 г. в связи с антибиотикорезистентностью мир будет терять до 10 млн человек ежегодно. Чрезмерно частое применение фторхинолонов приводит к селекции метициллин-резистентных стафилококков, неоправданное лечение цефалоспоринами – к селекции ванкомицин-резистентных энтерококков. В свою очередь, длительное применение нитрофуранов, фосфомицина, мециллинама не вызывает увеличения стойкости кишечной палочки к другим препаратам.

По данным международного сообщества урологов и нефрологов, уровень антибиотикорезистентности возбудителя в регионе >10-20% является неприемлемым для эмпирического выбора терапии ИМП. В Украине врачи опираются на результаты масштабных международных эпидемиологических исследований соседних стран. Однако разница в распространенности антибиотикорезистентной уропатогенной кишечной палочки в разных странах весьма существенна.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2016) бактериологическое исследование мочи является рекомендуемым методом для определения наличия/отсутствия клинически значимой бактериурии у пациентов, в отношении которых планируется проведение урологических вмешательств. Даже при остром цистите рекомендуется провести бактериологическое исследование мочи, поскольку в случае рецидивирующего течения цистита этот метод дает возможность сравнить культуры микроорганизмов, выделенных при каждом эпизоде заболевания.

За последние 50 лет клинические и фундаментальные исследования полностью изменили наше представление о бессимптомной бактериурии (ББУ). Сейчас ББУ считается доброкачественным, а иногда и защитным состоянием, которое настоятельно не рекомендуется лечить антибиотиками. Исключение составляют беременные, пациенты, подлежащие инвазивному вмешательству на мочевых путях, дети с антенатальным гидронефрозом, требующие длительной антибиотикопрофилактики.

Детям грудного и раннего возраста антибиотикопрофилактика после первого эпизода ИМП не рекомендуется. Ее возможность следует рассмотреть у детей с рецидивирующими ИМП и высоким риском развития осложнений. Акцент в области профилактики следует поставить на активную иммунопрофилактику и применение пробиотиков.

Пробиотические бактерии модулируют защитные реакции кишечника. Механизмами этой модуляции являются прямое взаимодействие с инфекционным агентом (адсорбционный механизм), стимуляция естественного иммунного ответа, продукция противовирусных веществ и бактериоцинов. Исследование S.J. Lee и соавт. (2016) показало, что обострения

первичного рецидивирующего пиелонефрита возникают намного реже при использовании пробиотиков как монопрофилактики (в 8,2% случаев в группе пробиотиков, 10% – в группе антибиотикопрофилактики, 20,6% – без профилактических вмешательств).

Преимуществами *B. subtilis* являются высокая антагонистическая активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, нормализация качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, антивирусная активность, стойкость к действию микробных препаратов, что делает возможным прием этих пробиотиков с первого дня антибиотикотерапии. Отсутствие патогенности у штаммов *B. subtilis* дало основание к присвоению им Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США статуса GRAS (generally regarded as safe), т.е. статуса безопасных микроорганизмов.

Собственное исследование диетической добавки Субалин (ООО «ФЗ «БИОФАРМА», Украина) показало, что на фоне приема этого пробиотика продолжительность клинико-лабораторной ремиссии у детей была больше почти в два раза. Принимая во внимание, что у большинства детей с патологией мочевыводящих путей наблюдаются сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, необходимо отметить достоверную положительную динамику диспептических симптомов на фоне приема препарата Субалин. И конечно, важным фактором является хорошая переносимость и безопасность перорального применения пробиотика Субалин в предложенных нами схемах.

Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать Субалин в схемах противорецидивной профилактики ИМП у детей.

Подготовила ***Лариса Стрильчук***

НОВИНИ

Ассоциация между энтеровирусной инфекцией и бронхиальной астмой у детей: результаты 16-летнего популяционного когортного исследования

Как вирус-индуцированные обострения бронхиальной астмы (БА), так и энтеровирусные инфекции являются весьма распространенными в детской популяции заболеваниями, однако взаимосвязь между ними до настоящего времени не была систематически изучена.

Ученые из Тайваня провели масштабное популяционное когортное исследование, в котором проанализировали данные 36 935 детей с энтеровирусной инфекцией, диагностированной в период с 1997 по 2013 гг. (последующее наблюдение за ними осуществлялось до декабря 2013 г.). С целью анализа риска развития БА у этих детей их данные были сопоставлены с данными такого же количества детей контрольной группы, подобранных по возрасту, полу, месту проживания (город/сельская местность) и уровню доходов семьи.

Средняя длительность последующего наблюдения составила 8,59 лет (стандартное отклонение (СО) 4,35 лет). Анализ полученных результатов продемонстрировал, что средний латентный период между первичной энтеровирусной инфекцией и началом БА составлял 2,77 лет (СО 2,43 лет). Перенесенная энтеровирусная инфекция была достоверно ассоциирована с более высокой частотой развития БА (относительный риск (ОР) 1,65; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,60-1,71). Таким образом, результаты этого исследования указывают на необходимость врачебной настороженности в отношении повышенного риска развития БА у детей после перенесенной энтеровирусной инфекции.

Y.C. Wang et al., Pediatr Infect Dis J. 2018 Jan 25. [Epub ahead of print]

Mycoplasma pneumoniae индуцирует аллергию посредством продукции P1-специфических IgE

Недавно исследователи из Китая выявили, что у большинства пациентов с микоплазменной пневмонией (МП) отмечается повышение общего уровня IgE в сыворотке крови, и задались вопросом о том, какие именно компоненты *M. pneumoniae* вызывают данный феномен и каков его специфический механизм. Для того чтобы это выяснить, ученые изолировали клеточные компоненты *M. pneumoniae* с помощью IgE, содержавшихся в сыворотке крови пациентов с МП. Эти компоненты, полученные с помощью прокариотической экспрессии, были использованы в качестве аллергенов для определения доли аллерген-специфических IgE, вырабатываемых у пациентов с МП; также в ходе исследования были проанализированы клинические характеристики и иммунологические показатели у пациентов, у которых имела место продукция таких аллерген-специфических IgE. Кроме того, с целью верификации биологического эффекта этих компонентов были проведены клеточные эксперименты *in vitro*.

Как показали полученные результаты, в сыворотке крови детей с МП были обнаружены P1-специфические IgE. Примерно у 9,2% пациентов с МП была выявлена продукция IgE к одному из полипептидов в составе протеина P1, который имеет молекулярную массу около 24 kDa. Интересно, что антитела класса IgE к данному полипептиду чаще вырабатывались у пациентов с МП, не имевших аллергических заболеваний в личном или семейном анамнезе. У пациентов с положительным результатом анализа на P1-специфические IgE отмечались более тяжелые клинические симптомы МП, гиперсекреция IL 4 и IL 5, а также чрезмерная дифференциация Th0-клеток в Th2-клетки. Тесты также продемонстрировали, что протеин P1 стимулировал гиперсекрецию IL 4 и IL 5 в мононуклеарных клетках периферической крови у здоровых доноров. Таким образом, как заключают авторы исследования, *M. pneumoniae* является не только инфекционным агентом, но и может быть аллергеном для определенных индивидуумов. Протеин P1 *M. pneumoniae* имеет свойство индуцировать продукцию P1-специфических IgE.

Q. Ye et al., Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Mar 16. [Epub ahead of print]

Подготовила ***Елена Терещенко***

Антибіотикотерапія у дітей з точки зору клінічного фармаколога та педіатра

Під час науково-практичної конференції з міжнародною участю «Другий академічний симпозіум з педіатрії» (1-3 березня 2018 р., м. Трускавець) значну зацікавленість аудиторії викликали доповіді з проблем антибіотикорезистентності та антибіотикотерапії у дітей, які були представлені у форматі «клінічного дуету». Розглянути ці вкрай актуальні питання з точки зору клінічного фармаколога та педіатра запропонували відомі вітчизняні вчені – завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова та завідувач кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Ганна Володимирівна Зайченко. Пропонуємо до уваги читачів стислий огляд тез цих виступів.

Завідувач кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Ганна Володимирівна Зайченко.

– Сьогодні протимікробні препарати – це найбільш численна група лікарських засобів. Проте патогенні бактерії швидко пристосовуються до дії антибіотиків. Внаслідок цього проблема їх резистентності, полірезистентності та панрезистентності до антибіотиків набуває глобального характеру. Кожний лікар має розуміти, що ми вступаємо в «еру антибіотикорезистентності», коли від суворого дотримання принципів раціонального використання антибіотиків без перебільшення залежить доля людства.

Якщо у минулому столітті на фармацевтичний ринок щороку виводилося по 2-3 молекули антибіотиків, то у 2016 та 2017 рр. – по 1 молекулі, які не є суто інноваційними, а являють собою модифікації відомих препаратів. Проте з'явився й промінь надії: у 2015 р. з бактерії *Eleftheria terrae* (США) був виділений принципово новий антибіотик тейксобактин, який має інноваційний механізм дії. Тейксобактин має 2 мішені для знищення мікроорганізмів, серед яких є принципово нова – ліпіди клітинної стінки. У масштабних дослідженнях *in vitro* з використанням новітніх технологій не виявлено резистентності жодного збудника до тейксобактину, що без перебільшення можна вважати видатним досягненням.

Що ж відрізняє антибіотики від інших лікарських засобів? По-перше, активність цих препаратів змінна у часі та просторі. По-друге, антибіотики діють на специфічні мішені у клітинах мікроорганізмів, які відсутні у макроорганізмі. Для деяких класів антибіотиків (карбапенемів, азитроміцину) притаманний постантибіотичний ефект (зберігається після припинення прийому препарату). На жаль, антибіотики як група лікарських засобів характеризуються високим ризиком розвитку різноманітних побічних реакцій (специфічних і неспецифічних, біологічних, токсичних тощо).

Окрім того, варто нагадати про ті властивості, які не притаманні антибіотикам, проте часто помилково їм приписуються. У разі відсутності збудника вони не забезпечують очікуваний ефект, але викликають побічні реакції. Антибіотики не знижують температуру тіла на не чинять аналгетичної, противірусної та протигрибкової дії. Призначення антибіотиків у жодному разі не може замінити санітарно-епідеміологічних заходів та адекватної хірургічної техніки (наприклад, обробки ран, лакун тощо).

Важливим досягненням фармацевтичної науки є розширення спектра антибіотиків, які доступні не лише у парентеральних, а й у пероральних лікарських формах. Це має особливе значення для педіатричної практики, оскільки збільшує можливості амбулаторного лікування, мінімізує стрес у дітей та знижує ризик ускладнень, пов'язаних з ін'єкціями. У цьому контексті привертає увагу клас цефалоспоринів. Сьогодні українські лікарі мають у своєму арсеналі вже п'ять поколінь цих препаратів, у кожному з яких доступні пероральні форми.

Найбільш збалансованими з точки зору спектра протимікробної дії є цефалоспорини III покоління, яскравим представником яких є цефіксим. Він має низку переваг завдяки вдало модифікованій хімічній структурі (7R-оксиламіногрупа та 3-вінільна група), яка дозволяє розширити спектр протимікробної дії, підвищити стійкість до β-лактамаз, значно зменшити мінімальну інгібуючу концентрацію (MIK) та оптимізувати профіль безпеки. Цефіксим характеризується потужною бактерицидною активністю щодо широкого спектру грампозитивних та грамнегативних збудників.

Останнім часом увагу фахівців привертає європейський генеричний препарат цефіксиму Сорцеф® (виробництва компанії Alkaloid, Македонія) через його високу якість, лікарську форму (гранули для приготування пероральної суспензії), спеціально створену для педіатричної практики, та доступну вартість. Цей препарат забезпечує високі концентрації у вогнищі ураження, тому його можна застосовувати 1 р/добу (незалежно від прийому їжі). Безумовно, Сорцеф® може бути рекомендований для широкого застосування в лікуванні дітей з інфекціями дихальних та сечовивідних шляхів.

Завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова.

– На жаль, за останні 30 років не було створено жодної принципово нової молекули антибіотика для застосування в педіатрії. При цьому суто медичне та соціально-економічне значення антибіотиків складно переоцінити: на їх долю припадає близько чверті усіх лікарських призначень (H.J. Simon, 1987) та 30-50% витрат стаціонарів на всі лікарські засоби (N.F. Col, 1987). Проте приблизно у 50% випадків призначення антибактеріальних засобів є нераціональним або необгрунтованим (L.F. McCaig, 1995). Тому при лікуванні інфекційних захворювань ключовим є питання про необхідність застосування антибіотиків. Якщо у пацієнта є об'єктивні показання для їх призначення, надалі перед лікарем постають питання про вибір конкретного антибіотика, тривалість антибіотикотерапії, її ефективність та безпеку.

Основна мета антибіотикотерапії – це досягнення ерадикації збудника у вогнищі запалення. Сьогодні при лікуванні поширених бактеріальних інфекцій (зокрема респіраторних) застосовується емпіричний підхід, в основі якого перебуває передбачуваний спектр можливих збудників захворювання. При цьому не вважається необхідним проводити мікробіологічне дослідження. Зокрема, урахування провідної ролі в етіології респіраторної патології у дітей таких бактеріальних збудників, як *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalls*, дає педіатрам ключ до емпіричного вибору ефективних засобів антибіотикотерапії (H.H. Ramadan et al., 2015). Як відомо, саме ці три збудники мають найбільше етіологічне значення у розвитку бактеріально-асоційованого середнього отиту, риносинуситу та гострого тонзиліту. Що ж стосується етіології позалікарняної пневмонії, то у дітей її основними типовими збудниками також є *S. pneumoniae* (у 60% випадків) та *H. influenzae* (у 15-18% випадків), при цьому у дітей старше 5 років збільшується частка внутрішньоклітинних збудників – *Chlamydya pneumonia, M. pneumonia, Legionella* (до 10-15%).

Цілком зрозуміло, що антибіотик буде ефективним лише в тому разі, коли патоген до нього чутливий. Враховуючи поширеність стійких до пеніцилінів та макролідів штамів мікроорганізмів, у тому числі *H. influenzae* та *S. pneumoniae*, а також високу активність відповідних бактерій відносно β-лактамаз, у клінічній практиці для лікування дітей з гострими, хронічними та рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів лікарі дедалі частіше обирають цефалоспорини. Загалом на долю цефалоспоринів припадає майже 40% призначень антибіотиків у світі, що, безумовно, свідчить про їх високу затребуваність та довіру до них фахівців. Враховуючи те, що в Україні у календар профілактичних щеплень не включена обов'язкова вакцинація проти пневмококової інфекції, вибір пероральних цефалоспоринів як стартових антибіотиків для лікування респіраторних інфекцій бактеріальної етіології може вважатися цілком обгрунтованим.

Серед цефалоспоринів III покоління дедалі більшу увагу педіатрів сьогодні привертає бактерицидний препарат Сорцеф®, діючою речовиною якого є цефіксим. Сорцеф® можна призначати перорально 1 р/добу, що є його істотною перевагою перед парентеральними цефалоспоринами III покоління. Йому притаманний широкий спектр антибактеріальної активності (включаючи штами, що продукують β-лактамази). Цей препарат створює високі концентрації в різних тканинах та рідинах організму (слизових оболонках дихальних шляхів, тканинах мигдаликів, середньому вусі, мокротинні, сечі та ін.), що обгрунтовує доцільність його призначення при бактеріальних інфекціях верхніх та нижніх дихальних шляхів, середніх отитах та інфекціях сечовивідних шляхів.

Висока ефективність та хороша переносимість цефіксиму продемонстровані у цілій низці клінічних досліджень. Так, ефективність та безпека препарату Сорцеф® у лікуванні бактеріальної пневмонії доведені у проведеному в Македонії масштабному клінічному дослідженні за участю 832 дітей. Отримані результати переконливо підтвердили високу клінічну ефективність препарату Сорцеф® (у 92% дітей), хороший комплаєнс та низьку частоту небажаних явищ при його застосуванні (P. Minchev, 2007). Сорцеф® має доведену ефективність у лікуванні інфекцій дихальних та сечовивідних шляхів, а також середнього отиту в рамках реалізованої в Македонії масштабної програми багатоцентрових відкритих рандомізованих клінічних досліджень, у які було включено загалом 1249 пацієнтів (із них – 570 дітей віком від 6 міс до 18 років). Пероральне застосування препарату Сорцеф® виявилося ефективним у 85,5% пацієнтів із легкою та середньотяжкою формою позалікарняної пневмонії. Низька частота небажаних явищ (у 2,8% випадків) підтвердила безпеку та хорошу переносимість препарату Сорцеф®. При тяжких інфекціях нижніх дихальних шляхів виявилася високоефективною (у 88,2% хворих) ступенева терапія із пероральним застосуванням препарату Сорцеф®, на прийом якого переводили пацієнтів після 2-3 діб парентерального введення цефалоспоринів III покоління.

Така стратегія зараз широко використовується в усьому світі та дозволяє скоротити період парентерального введення антибіотиків, зменшити вартість лікування і тривалість перебування пацієнта у стаціонарі. З 2015 року цефіксим включено до Переліку основних лікарських засобів ВООЗ (19th WHO Model List of Essential Medicines), які мають оптимальне співвідношення вартість/ефективність та безпека.

Підготували ***Марина Тітомір*** *та* ***Олена Терещенко***

Т.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ювенільний ідіопатичний артрит

Т.В. Марушко

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) – найбільш поширене дитяче ревматологічне захворювання (1:1000 дітей). Його перебіг характеризується розвитком запального ураження синовіальної оболонки суглобів (артритом) із дебютом клінічних проявів до 16-річного віку, тривалістю понад 6 тижнів. За даними офіційної статистики, в Україні поширеність ЮІА серед дітей віком 0-17 років за останні 5 років становила 0,32-0,42 випадків на 1000 дітей.

ЮІА поділяють на кілька різновидів відповідно до демографічних характеристик, особливостей клінічного перебігу, методів лікування та прогнозу. Провідні вітчизняні дитячі кардіоревматологи вважають, що, враховуючи відсутність у Міжнародній класифікації хвороб X перегляду (МКХ-10) терміна «ювенільний ідіопатичний артрит», у практичній діяльності для статистичної звітності слід використовувати термін «ювенільний ревматоїдний артрит» (ЮРА). МКХ-10 не дає змоги оцінити стан пацієнта і прогнозувати результат хвороби, тому в повсякденній практиці необхідно використовувати клінічну класифікацію, яка повністю задовольняє потреби як статистики, так і лікарів-практиків.

Ювенільний артрит є важким тягарем для самого пацієнта та його родини, однією з основних причин дитячої інвалідизації, зумовлює значні соціально-економічні втрати. Наслідками захворювання при швидко прогресуючому перебігу, а також його неадекватної терапії можуть бути: затримка росту та статевого дозрівання, деформації та контрактури кінцівок, локальний або системний остеопороз, порушення постави, атрофія м'язів та ураження внутрішніх органів. Показник смертності серед дорослих пацієнтів із діагнозом ЮІА в 4 рази перевищує показник у загальній популяції. Перебіг ЮІА як запального процесу у 33-75% пацієнтів продовжується в дорослому віці. Хронічні запальні процеси уражують суглоби, тому деякі пацієнти потребують проведення хірургічних втручань, протезування, навіть у молодому віці. Результати різних досліджень показують, що до 50% пацієнтів з ЮІА у віці після 40 років мають ендопротези суглобів. Досягнення ревматології останніх десятиріч свідчать про те, що застосування сучасних методів лікування та моніторинг клінічного перебігу захворювання дають змогу ефективно пригнічувати запальну реакцію в суглобах та досягти тривалої ремісії або призупинити прогресування структурних змін.

Патогенез. При ревматоїдному артриті основною мішенню ураження є синовіальна оболонка суглоба. Клітинні та молекулярні взаємодії при цьому захворюванні вивчені досить ґрунтовно. Розвиток хронічного запалення в синовіальній оболонці суглоба пов'язаний із активацією та проліферацією імунокомпетентних клітин (макрофагів, Т- та В-лімфоцитів), супроводжується виділенням клітинних медіаторів запалення (цитокінів, факторів росту), синтезом антицитрулінових та інших антитіл, формуванням імунних комплексів. Ці процеси призводять до розростання сполучної тканини, виділення протеолітичних ферментів, активації циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) з підвищенням синтезу простагландинів, що супроводжується розвитком запальної реакції, активацією остеокластів, внаслідок чого виникає деструкція кісткової тканини суглобів.

Залежно від патофізіологічних ознак перебігу аутоімунного запалення в суглобових структурах виділяють такі стадії ревматоїдного артриту:

- ранню (безсимптомну) – визначається судинна і клітинна активація;
- розгорнуту (швидка хронізація запалення), яка проявляється порушеннями ангіогенезу, активацією ендотелію, клітинною міграцією, інфільтрацією активованими CD4+-лімфоцитами синовіальної оболонки суглобів, утворенням ревматоїдного фактора та інших аутоантитіл, імунних комплексів; синтезом прозапальних цитокінів, простагландинів, металопротеаз, колагенази;
- пізню – характеризується соматичними мутаціями та дефектами апоптозу клітин синовіальної оболонки суглоба, що створює передумови для формування панусу, розвитку ерозивних уражень суглобового хряща.

На ранній стадії захворювання, коли переважають епізодичні скарги, спостерігаються незначні ознаки запалення, часто відсутня системна відповідь на локальний запальний процес, досить складно своєчасно встановити діагноз. Однак успішність терапії та запобігання незворотним змінам у суглобах залежать від ранньої діагностики та призначення адекватного лікування. В іншому випадку можуть розвинутись деструктивні, деформуючі зміни у суглобах, що призводить до стійкої інвалідності, або в патологічний процес можуть залучитися внутрішні органи та системи, що ускладнить лікування. Тому проблема ранньої діагностики ювенільного ревматоїдного артриту має велике практичне значення. Впровадження у клінічну практику нових стандартів дослідження, чутливих і специфічних лабораторних маркерів, використання сучасних можливостей інструментальної діагностики зараз є пріоритетним напрямом дитячої ревматології.

Класифікація

У МКХ-10 ювенільний артрит, який визначають як «артрит у дітей, що почався до 16-річного віку і триває більше 3 місяців», виділений в окрему рубрику – М08:

– М08.0 – юнацький (ювенільний) ревматоїдний артрит (серопозитивний і серонегативний);
– М08.2 – юнацький (ювенільний) артрит з системним початком;
– М08.3 – юнацький (ювенільний) поліартрит (серонегативний);
– М08.4 – пауциартикулярний юнацький (ювенільний) артрит;
– М08.8 – інші ювенільні артрити;
– М08.9 – юнацький артрит невстановлений.

У практичній роботі дитячі кардіоревматологи для стратифікації діагнозу, визначення лікування конкретного хворого використовують нову класифікацію ювенільних ідіопатичних артритів II перегляду, яка була прийнята на конгресі Міжнародної антиревматичної ліги (ILAR) (Едмонтон, 2001), ґрунтуючись на тому факті, що кожна група пацієнтів не потребує специфічного лікування, а обсяг лікувальних заходів залежить від клінічних проявів захворювання та факторів несприятливого прогнозу.

Ця класифікація подана нижче.

Олігоартрит – артрит 1-4 суглобів, уражених протягом перших 6 міс хвороби.

Виокремлюють 2 підкатегорії:

- 1-а – персистуючий олігоартрит (уражує не більше 4 суглобів протягом усього періоду хвороби);
- олігоартрит поширений (уражує 5 і більше суглобів після перших 6 міс).

Початок захворювання здебільшого припадає на вік до 6 років, олігоартрит частіше трапляється у дівчаток, ніж у хлопчиків, уражує 4 або менше суглобів протягом перших 6 місяців, найчастіше – один або обидва колінні суглоби і/або дрібні суглоби. При олігоартриті необхідно проводити регулярні перевірки на хронічний передній увеїт.

Поліартрит (з негативним ревматоїдним фактором – артрит 5 або більше суглобів, уражених протягом перших 6 міс хвороби; тест на ревматоїдний фактор (РФ) – негативний.

Поліартрит (з позитивним ревматоїдним фактором) – артрит 5 або більше суглобів, уражених протягом перших 6 міс хвороби; асоційований з позитивним РФ за результатами двох тестів із трьох протягом перших 6 міс хвороби.

Поліартрит – другий найбільш поширений тип ювенільного артриту, він наявний приблизно в одного з чотирьох дітей з артритом. У більшості випадків захворювання розвивається до 7 років, часто уражує суглоби з обох боків тіла. Найбільш поширеною формою поліартриту є РФ-негативна. РФ-позитивний підтип частіше зустрічається у дівчат-підлітків. Поліартикулярний ювенільний артрит часто асоційований із хронічним увеїтом.

Системний артрит – артрит одного і більше суглобів із наявною або попередньо задокументованою гарячкою тривалістю понад 2 тижні у поєднанні з одною і більше ознаками:

1) короткотривале, нефіксоване еритематозне висипання;
2) генералізоване збільшення лімфатичних вузлів;
3) гепато- і/або спленомегалія;
4) серозити.

Системний артрит зазвичай розвивається у віці до 5 років, частота захворювання у хлопчиків і дівчаток приблизно однакова, має генералізований початок із лихоманкою, підвищеною втомлюваністю, висипкою, втратою апетиту та маси тіла, що супроводжується болем у суглобах. Можуть зустрічатися збільшення лімфовузлів, селезінки та печінки, рідше – перикардит, плеврит.

Псоріатичний артрит – артрит і псоріаз, або артрит із наявністю принаймні 2 із таких ознак:

1) дактиліт;
2) зміни нігтів (синдром «наперстка», оніхолізис);
3) псоріаз у сімейному анамнезі в осіб першого ступеня спорідненості.

Псоріатичний артрит характеризується болем у суглобах, пов'язаний із псоріазом шкіри (хоча типовий псоріатичний висип може з'явитися через багато років після початку артриту). При цьому існує висока ймовірність його виникнення за наявності випадків псоріазу у сімейному анамнезі. Зазвичай уражує суглоби пальців рук і ніг. Захворювання, як правило, розвивається у віці до 6 років і вдвічі частіше трапляється у дівчаток, ніж у хлопчиків. При псоріатичному артриті досить часто розвивається хронічний передній увеїт.

Ентезитасоційований артрит – артрит і ентезити, або артрит, або ентезит із двома з таких ознак:

1) чутливість сакроілеальних з'єднань і/або запальний біль у спині;
2) наявність антигена HLA B27;
3) початок артриту у хлопчиків у віці старше 6 років;
4) гострий (симптоматичний) передній увеїт;
5) анамнестичні дані про анкілозуючий спондиліт, ентезитасоційований артрит, сакроілеїт із запальними захворюваннями кишечнику, синдром Рейтера або гострий передній увеїт у осіб першого ступеня спорідненості.

Продовження на стор. 40.

Т.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ювенільний ідіопатичний артрит

Продовження. Початок на стор. 39.

Ентезитасоційований артрит уражує ділянки ентезів (місця прикріплення сухожилків до кістки), часто – нижніх кінцівок і суглобів малого таза, а також самі суглоби (хребта або периферичні), може розвиватися у дівчаток і хлопчиків, хоча у підлітковому віці захворювання виникає переважно у хлопчиків. При ентезитасоційованому артриті досить часто розвивається гострий увеїт.

Недиференційований артрит – артрит, який не відповідає критеріям жодної категорії або відповідає критеріям більш ніж 2 перелічених вище категорій.

Обстеження

Під час клінічного обстеження дитини з ураженням суглобів звертають увагу на:

- *скарги:* наявність болю, зміни форми (припухлість, дефігурацію), порушення рухової активності ураженого суглоба. Біль має найвищу інтенсивність вранці чи у другій половині ночі, зменшується при русі дитини. Діти скаржаться на вранішню скутість у суглобі різної тривалості. Окрім болю в суглобі, дитина може скаржитися на підвищення температури тіла (від субфебрильної до гектичної) протягом доби, висипку, зниження маси тіла, підвищену слабкість;
- *анамнез захворювання*: наявність ураження суглобів у родичів першого та другого ступеня спорідненості; перенесені захворювання та їх зв'язок із виникненням патології суглобів, травми, щеплення, стреси протягом 1-1,5 міс до дебюту артриту. Уточнюють тривалість больового синдрому, симетричність ураження суглобів, характер та інтенсивність болю, час і умови його появи (вранішня скутість у суглобах, біль при фізичному навантаженні тощо). За наявності деформацій кісток слід з'ясувати час їх появи;
- *огляд:* проводять у положенні лежачи і в русі послідовно зверху донизу: голова, потім тулуб (грудна клітка, хребет) і кінцівки. Проводять огляд та обстеження всіх суглобів дитини, оцінюючи їх зовнішній вигляд, конфігурацію, обсяг рухів, термоактивність, зміну кольору шкірних покривів, наявність хрускоту, болючості при активних і пасивних рухах.

Додаткові методи обстеження суглобів

Лабораторні методи дають змогу визначити:

- лейкоцитоз, при тривалому перебігу артриту – лейкопенію, гіпохромну або нормохромну анемію;
- прискорену швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ);
- позитивний РФ у сироватці крові. РФ визначають не тільки у крові, а й у синовіальній рідині. В останній його виявляють у 79% пацієнтів з ЮІА. Однак при цьому слід враховувати, що РФ у сироватці крові може визначатися у здорових пацієнтів підліткового віку, а також при інших захворюваннях (інфекційному ендокардиті, туберкульозі, сифілісі, цитомегаловірусній інфекції, малярії, хронічних запальних захворюваннях печінки та ін.). Однак у пацієнтів із встановленим діагнозом ЮІА наявність позитивного РФ вказує на тяжку форму захворювання, для якої характерними є прогресуючий запальний процес у суглобах, із явищами деструкції, позасуглобові ураження із залученням у патологічний процес серця, легенів, судин, лімфатичних вузлів;
- підвищений рівень антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (anti-CCP);
- антитіла до модифікованого цитрулінованого віментину (anti-MCV до SA-антигену) – є специфічною реакцією для ранньої діагностики ревматоїдного артриту;
- диспротеїнемію, зниження вмісту альбумінів, гіперглобулінемію;
- антинуклеарні антитіла у підвищеному титрі;
- підвищений вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), підвищені рівні прозапальних цитокінів та неоптеріну;
- зміни складу синовіальної рідини (цитоз – більше 2000 клітин в 1 мл, підвищений вміст лейкоцитів, нейтрофіли – більше 25%, в'язкість секрету знижена, муциновий згусток крихкий, визначаються рагоцити);
- антиген HLA B27;
- біохімічні маркери ремоделювання кісткової тканини. Для оцінки активності процесів формування та резорбції кісткової тканини при активному аутоімунному запаленні та під час прийому призначених лікарських препаратів, що сприяють порушенню вказаних процесів, показане визначення біохімічних маркерів формування кісткової тканини (кістковий ізофермент лужної фосфатази, сироватковий остеокальцин, проколагенові пропептиди – PICP, PINP) та маркерів резорбції кісткової тканини (гідроксипролін, телопептиди колагену 1 типу, піридинові зв'язки колагену, гідроксилізин, співвідношення кальцій/креатинін у сечі);
- вміст паратиреоїдного гормону, вміст кальцію, фосфору, $25(OH)D_3$ у сироватці крові, визначення рівня екскреції кальцію та фосфору із сечею дає змогу оцінити стан фосфорно-кальцієвого обміну, провести диференційну діагностику метаболічних захворювань.

Інструментальні методи діагностики:

Рентгенологічна діагностика має важливе значення, тому що відображає стадію розвитку захворювання. На рентгенограмі виявляють ознаки остеопорозу, стовщення та ущільнення м'яких тканин навколо суглобів, розширення суглобової щілини при ексудативному випоті у суглобі. З розвитком захворювання з'являються ознаки деструкції хряща і кістки, а саме – звуження суглобової щілини, ерозії та узури на суглобових поверхнях, кісткові розростання, вивихи, фіброзні та кісткові анкілози, стовщення епіфізів тощо. Також спостерігається порушення росту кісток.

Відповідно до змін, які виявляють за допомогою рентгенографії суглобів та кісток при ЮІА, розроблено критерії Штейнброккера. Згідно з цими критеріями виділяють 4 стадії анатомічних змін суглобів:

- I стадія – епіфізарний остеопороз;
- II стадія – епіфізарний остеопороз, розволокнення хряща, звуження суглобової щілини, поодинокі ерозії;
- III стадія – деструкція хряща і кістки, формування кістково-хрящових ерозій, підвивихи в суглобах;
- IV стадія – критерії, які відповідають III стадії, разом із фіброзним або кістковим анкілозом.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) дає змогу виявити ерозії, отримати відображення кісткового мозку, суглобового хряща, м'язів, сухожилків; МРТ – чутливий метод визначення остеонекрозу тощо.

Окрім цього, проводять визначення мінеральної щільності кісткової тканини та виключення остеопенічного синдрому. Для діагностики остеопенічного синдрому та оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини використовують різні методи: ультразвукову денситометрію, одно- та двофотонну рентгенівську абсорбціометрію (ДРА), кількісну комп'ютерну томографію, радіограмметрію, антропометричні, морфометричні, гістоморфометричні методи тощо. Для обстеження дітей віком від 6 років можна використовувати ультразвукову денситометрію. В ультразвукових денситометрах вимірюють швидкість проведення ультразвуку, що характеризує еластичні властивості кістки та об'ємну мінеральну щільність. Ультразвукова денситометрія характеризується відсутністю променевого опромінення, портативністю проведення обстеження. Однак за допомогою цього методу обстеження можна визначати мінеральну щільність кісткової тканини лише у проксимальних відділах скелета (кістки п'ятки, надколінка, гомілки, фаланги пальців кисті). Золотим стандартом для визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) шийки стегнової кістки, хребта й усього скелета є двофотонна рентгенівська абсорбціометрія. Ця методика ґрунтується на комплексному застосуванні стандартизованої рентгенографії периферичних кісток скелета, зокрема метакарпальних кісток, і комп'ютерної денситометрії рентгенограм. Діагноз остеопенічного синдрому підтверджується при значеннях показників структурно-функціонального стану кісткової тканини менше -1 SD (стандартне відхилення) від вікових нормативів, діагноз «остеопороз» передбачає значення показників менше 2,5 SD та наявність характерних клінічних та рентгенологічних симптомів. Для динамічного спостереження та оцінки ефективності лікування остеопенічного синдрому планова денситометрія показана 1-2 рази на рік.

Ультразвукове дослідження суглобів дозволяє визначити навіть незначне накопичення рідини в суглобах, коли його не видно при рентгенологічному обстеженні, діагностувати синовіт, проліферативні зміни синовіальної оболонки суглоба, ураження суглобового хряща, кісткові ерозії, бурсит, оцінити морфологію навколосуглобових тканин, виявити кісти, проаналізувати васкуляризацію синовіальної оболонки та навколосуглобових тканин. При прогресуванні захворювання зменшується васкуляризація синовії, що може бути пов'язано з фіброзом синовіальної оболонки. Це найбільш швидкий та доступний метод виявлення запальних змін у порожнині суглоба.

Артроскопію суглобів проводять як із діагностичною, так і лікувальною метою (синовектомія та ін.).

Особливості ураження органів та систем

Ураження суглобів спостерігається у вигляді моноартриту, олігоартриту та поліартриту. У низці випадків початок хвороби – повільний, починається з симетричного поліартриту дрібних суглобів кистей та стоп. Потім залучаються інші суглоби – променезап'ястковий, надп'ятково-гомілковий, колінний, плечовий, кульшовий. Однак ураження суглобів у дітей може починатися із середніх або великих суглобів. Слід зауважити, що деякі суглоби в дебюті захворювання не уражуються, їх називають «суглобовими виключеннями» (дистальні міжфалангові суглоби, п'ястково-фаланговий суглоб великого пальця кисті, проксимальний міжфаланговий суглоб V пальця кисті).

Моноартрит як перша ознака захворювання спостерігається у 40-50% дітей. У переважної більшості з них розвивається ураження колінного суглоба, у третини – надп'ятково-гомілкового, значно рідше процес починається з інших суглобів. Перші скарги часто поєднуються з травмою. Рідко першим у патологічний процес залучається кульшовий суглоб. У подальшому до моноартриту додається ураження інших суглобів. Місцеві прояви ураження суглоба характеризуються змінами форми у вигляді періартикулярного набряку, наявності випоту у порожнину суглоба, підвищеною місцевою термоактивністю, обмеженням рухової функції, наявністю болю, який посилюється у другій половині ночі або у ранковий час, вранішньою скутістю у суглобах різної тривалості. У процесі прогресування захворювання, коли дитина обмежує рухливість ураженого суглоба, розвиваються трофічні зміни тканин над ураженим суглобом, гіпотрофія м'язів, порушення росту зі збільшенням довжини ураженої кінцівки.

До *олігоартикулярної форми ЮІА* відносять випадки захворювання із залученням 2-4 суглобів. При *поліартикулярній формі ЮІА* в патологічний процес залучено більш ніж 4 суглоби.

У періартикулярних тканинах уражених суглобів можна виявити ревматоїдні вузлики. З розвитком захворювання залучається м'язова система у вигляді міозиту, дистрофічних та атрофічних змін. При суглобовій формі ЮІА органічного ураження внутрішніх органів (серця, печінки, селезінки, нирок, вираженої лімфаденопатії) практично не спостерігається.

Зміни з боку серцево-судинної системи та інших органів мають переважно функціональний характер.

Особлива увага надається *ураженню очей* у дітей з ЮІА, оскільки воно може призвести до значних анатомо-функціональних змін із високим ступенем інвалідизації. Частота виникнення увеїту у дітей з ЮІА, за даними світової літератури, коливається від 9,3 до 30%. При системній формі ЮІА увеїт зустрічається досить рідко (менш ніж у 2% випадків). При суглобових формах, якщо у процес залучається 5 та більше суглобів, частота ураження органа зору сягає 8-9%. Якщо захворювання починається з моно- чи олігоартриту, цей показник збільшується. До розвитку увеїту більш схильні дівчатка. Вони становлять 73-85% серед дітей з ЮІА та увеїтом, причому переважно дошкільного віку. Виділяють навіть «увеїт маленьких дівчаток» для позначення однієї з найбільш тяжких форм артриту з первинним ураженням очей.

Увеїт при ЮІА клінічно перебігає, як правило, у вигляді хронічного іридоцикліту або хронічного переднього увеїту. Класична ознака ревматоїдного увеїту – стрічковидна дистрофія рогівки (гіалінове переродження боуменової оболонки та поверхневих шарів строми з появою новоутвореної сполучної тканини та відкладенням кальцієвих нашарувань).

У переважній більшості випадків (85-90%) при ЮІА спочатку уражуються суглоби, а ураження очей розвивається в перші 5 років після появи суглобового синдрому. Однак потрібно підкреслити, що увеїт може виникати як первинна ознака ЮІА до ураження суглобів, що дуже ускладнює діагностику і, що найбільш важливо, перешкоджає призначенню адекватного лікування цієї патології. Тому дитячі кардіоревматологи мають працювати у дуже тісному контакті з дитячими офтальмологами, які мають практичний досвід діагностування та лікування ревматоїдного увеїту у дітей.

Для ревматоїдного процесу, як у суглобах, так і в органі зору, характерні сезонні загострення. Найчастіше загострення спостерігаються в осінній або весняний період, але вони трапляються також після перенесеної вірусної інфекції або іншого соматичного захворювання, травми, стресу тощо.

На сучасному етапі згідно з класифікацією ювенільних ідіопатичних артритів, прийнятою на конгресі ILAR (Дурбан, 1997), виділяють системний різновид перебігу хвороби, який характеризується залученням у патологічний процес внутрішніх органів та систем, ураження яких може передувати ураженню суглобів. Серед усіх форм ювенільного артриту системний різновид захворювання зустрічається у 20% випадків, може розвинутися в будь-якому віці, його частота у хлопчиків та дівчаток є однаковою.

Початок *системного ЮІА* характеризується фебрильною або гектичною лихоманкою на тлі ознобу, підвищення температури тіла спостерігається у другій половині ночі або вранці. Зниження температури супроводжується рясним потовиділенням, слабкістю.

Висип на шкірі з'являється або посилюється на тлі підвищення температури тіла, характеризується поліморфізмом із симетричністю ураження, локалізується в ділянці суглобів, на бокових поверхнях тулуба, кінцівках, обличчі. Висип має плямистий (дрібний, зливний) характер, дуже нестійкий, не супроводжується свербінням, може зникати протягом декількох годин, а також в окремих випадках переходити у геморагічний.

Ревматоїдні вузлики – позасуглобовий прояв ідіопатичного артриту, вони з'являються як при суглобовій формі, так і при системних ураженнях. Ревматоїдні вузлики – це щільні округлі сполучнотканинні утворення, розміром від декількох міліметрів до 1,5-2 см у діаметрі, безболісні, рухливі, але тоді, коли вони «спаяні» з апоневрозом або прилеглою кісткою, стають нерухомими. У 20-35% випадків ревматоїдні вузлики локалізуються на розгинальній поверхні передпліччя підшкірно або періостально. Як правило, за наявності ревматоїдних вузликів у крові хворого визначається РФ у високих титрах. Ревматоїдні вузлики можуть бути поодинокими або множинними, симетричними чи асиметричними, мати різну локалізацію – у ділянці крижів, потилиці, в міокарді, клапанних структурах серця, легенів і навіть центральної нервової системи. Множинні ревматоїдні вузлики поєднуються з вираженим синовітом і субхондральними кістозними змінами дрібних суглобів кистей та стоп. Ревматоїдні вузлики з'являються раптово, зазвичай під час чергового загострення. У період ремісії вони можуть зникати повністю. Рання поява ревматоїдних вузликів визначає несприятливий прогноз захворювання.

Ураження внутрішніх органів при ЮІА може перебігати із залученням серцево-судинної системи, легенів, нирок, печінки, лімфатичної системи.

За даними літератури, *ураження серцево-судинної системи* при ювенільному артриті проявляється у вигляді як безпосередньо патології серця (кардит), так і ендотеліальної дисфункції, яка у подальшому може спричинити розвиток різних патологічних станів. У кількох дослідженнях проведено оцінку ризику ураження серцево-судинної системи при ювенільному артриті. D. Feldman та співавт. (2016) встановили, що у дорослих пацієнтів, які в дитячому віці захворіли на ювенільний артрит, частіше спостерігалися явища артеріальної гіпертензії порівняно з групою контролю, що пояснювалось зниженням фізичної активності, наявністю хронічного запалення, прийомом ліків. H. Ahmad та співавт. (2016) вказують на наявність субклінічного атеросклерозу та субклінічної серцевої недостатності у пацієнтів з ЮІА.

При системній формі захворювання може розвинутися кардит, симптоми якого деякою мірою стерті, оскільки найчастіше домінує суглобовий синдром. Серед скарг можна виділити періодичний біль у ділянці серця колючого або давлячого характеру, знижену адаптацію до фізичних навантажень: появу задишки, слабкості, підвищеної втомлюваності. Іноді можливе формування вади серця – недостатності клапанів (переважно аортального). На електрокардіограмі (ЕКГ) наявні ознаки перевантаження лівих відділів серця, порушення процесів реполяризації шлуночків. Під час ехокардіографії (ЕхоКГ) спостерігається зменшення скоротливої функції міокарда, розширення порожнин серця, можлива дисфункція міжшлуночкової перетинки, ознаки недостатності клапанів, при перикардиті – сепарація листків перикарда.

Ревматоїдний васкуліт дрібних судин має багато клінічних проявів. Один із них – синдром Рейно, який, як правило, перебігає з ураженням судин кистей та стоп. Васкуліт при ревматоїдному артриті може перебігати у вигляді капіляриту поверхонь долоней та підошов, ангіоневротичних набряків кінцівок.

При системній формі ЮІА може розвинутися пульмоніт, який найчастіше має інтерстиціальний характер. У хворих з'являється кашель майже без виділення мокротиння, вислуховуються жорстке дихання, дзвінкі дрібнопухирчасті вологі хрипи. Характерним є залучення плеври, зустрічається сухий або випітний плеврит, який може спричинити розвиток дихальної недостатності. На рентгенограмі виявляють посилення судинно-інтерстиціального малюнка легень. При фіброзуючому альвеоліті на рентгенограмі наявні посилення та деформація легеневого малюнка, а також можливі ознаки легеневої гіпертензії.

Патологічні *зміни з боку системи крові* при системній формі ЮІА спостерігаються у вигляді анемії, тромбоцитозу, еозинофілії. Для таких хворих характерна гіпохромна анемія, у них також частіше спостерігається тромбоцитоз, який є симптомом активності запального процесу.

Ураження лімфатичної системи характеризується лімфаденопатією зі збільшенням найчастіше підщелепних, шийних, пахвових, пахвинних, ліктьових груп лімфовузлів. Наявність лімфаденопатії не впливає на наслідок ЮІА, але слід враховувати те, що лімфаденопатія при ювенільному артриті не обмежується лімфатичними вузлами, які збирають лімфу з уражених органів, це системна відповідь лімфатичної системи на системний запальний процес генералізованого характеру з розвитком фолікулярної гіперплазії лімфоїдної тканини.

Основною клінічною ознакою залучення у процес *печінки* при ЮІА є її збільшення, зміни рівня печінкових ферментів, порушення утворення білків та дезінтоксикаційної функції. Ступінь функціональних порушень печінки часто корелює з тяжкістю захворювання. Окрім збільшення печінки, спостерігається спленомегалія.

Ураження нирок розвивається у вигляді гломерулонефриту або інтерстиціального нефриту, виникнення яких пов'язане з відкладенням ЦІК на базальних мембранах або розвитком васкуліту. У сечі визначають альбумінурію, еритроцитурію, лейкоцитурію. Ще однією причиною ниркової патології при ревматоїдному артриті є відкладення амілоїдних мас, що характерно для хворих із тривалим періодом захворювання (7-10 років і більше). Найбільш стійкою ознакою амілоїдозу нирок є протеїнурія (1-3 г/л), циліндрурія (найчастіше – гіалінові циліндри), периферичні набряки. Поступово приєднується порушення концентраційної та азотовидільної функції нирок, анемія, артеріальна гіпертензія, а в подальшому розвивається недостатність функції нирок. Для амілоїдозу нирок характерний тривалий прихований період хвороби, під час якого симптоми незначні: спостерігаються незначна слабкість і зниження фізичної активності, що пояснюється перебігом основного захворювання. Окрім патологічних органічних змін, слід враховувати можливість розвитку лікарської нефропатії, до якої призводить прийом базисних, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

При ювенільному артриті часто порушується кислотоутворююча функція шлунка. Клінічно це проявляється зниженням апетиту, почуттям важкості в ділянці епігастрія, метеоризмом. Ерозії в шлунку переважно виникають внаслідок порушення трофіки слизової оболонки шлунка при васкуліті. Ураження кишечнику клінічно проявляється запорами, здуттям живота, абдомінальним болем.

При ювенільному артриті спостерігаються симптоми дисфункції вегетативної нервової системи у вигляді розладів терморегуляції, потовиділення, діурезу, порушення трофіки м'язів, особливо кінцівок. Окрім цього, однією з форм ураження периферичної нервової системи при ревматоїдному артриті є компресійна невропатія, яка виникає на тлі компресії периферичних нервів в зап'ястному, ліктьовому, передплесновому каналах за наявності зміщення осі суглоба, анкілозів, деформацій суглобів. Можливе здавлення ліктьового, гомілкового та інших нервів, що спричиняє біль, порушення трофіки тканин, посилює обмеження рухів.

Зміна щільності кісткової тканини – цінна діагностична ознака ЮІА. При діагностиці захворювання мають значення не тільки конкретні ураження кісток, а й порушення обміну електролітів в організмі дитини внаслідок гіповітамінозу, особливо вітаміну D, побічна дія нестероїдних протизапальних та глюкокортикоїдних (ГК) препаратів, порушення всмоктування в кишечнику тощо. Пускову роль у розвитку остеопорозу при артриті у дітей відіграють медіатори аутоімунного запалення, які стимулюють остеокласти, тим самим посилюючи процес резорбції кісткової тканини. Окрім цього, при активному запальному процесі зменшується активність остеобластів, що ускладнює кількісне та якісне оновлення органічної кісткової матриці.

На початкових стадіях ревматоїдного артриту остеопороз часто має обмежений характер, поширюючись із прогресуванням хвороби. Щільність кісткової тканини зменшується незалежно від форми захворювання зі збільшенням тривалості клінічних проявів та активності ревматоїдного артриту.

Диференційна діагностика

Клінічна картина ЮІА – досить інформативна для встановлення діагнозу. Це стосується розгорнутої клінічної картини. На ранніх стадіях захворювання, особливо за відсутності вираженого суглобового синдрому, необхідно проводити діагностику з реактивним артритом інфекційного та неінфекційного генезу, ураженням суглобів при ревматизмі, дифузних хворобах сполучної тканини, порушеннях обміну речовин, системних захворюваннях крові, остеомієліті та ін. Насамперед на етапі діагностики слід чітко дотримуватись наявності діагностичних критеріїв для кожного із захворювань.

Продовження читайте у наступному номері.

Ін'єкційна ефективність в таблетках[1*]

при респіраторних інфекціях

UA/4379/01/02, UA/4379/01/03 від 15.05.2015

Флемоксин Солютаб®

амоксицилін

Препарат вибору при неускладнених інфекціях дихальних шляхів та лор-органів у дітей та дорослих[2]

Має високу активність щодо ключових збудників респіраторних інфекцій (*S. pneumoniae, S. Pyogenes, H. influenzae*)[3, 4, 5, 6]

1. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. 2014, № 6, стр. 4-6. 2. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Издательство «ПреТОО Принт», 2016 144 с. 3. Козлов Р.С. и соавт. КМАХ 2010; 12:329-341. 4. Азовскова О.В., Козлов Р.С. и соавт. КМАХ. 2012; 14(4): 309-321. 5. Козлов Р.С. и соавт. КМАХ. 2010; 12(4): 329-341. 6. Інструкція з медичного застосування препарату Флемоксин Солютаб (РП № UA/4379/01/01 UA/4379/01/02 UA/4379/01/03 UA/4379/01/04 UA/4379/01/01 від 15.05.2015).

*Антибіотики в лікарській формі «таблетки, що диспергуються» забезпечують створення в крові концентрації активної речовини, порівнянні з ін'єкційними лікарськими формами і, як наслідок, демонструють «ін'єкційну ефективність», тобто ефективність, яку можна порівняти з такою парентеральних лікарських форм препаратів.

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ® (FLEMOXIN SOLUTAB®)

Склад: діючі речовини: amoxicillin 1 таблетка містить амоксициліну (в формі амоксициліну тригідрату) - 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, целюлоза диспергована, кросповідон, ваніліну, ароматизатор мандариновий, ароматизатор лимонний, сахарин, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються. Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору (при зберіганні можливий світло жовтий відтінок), довгастої форми з гравіюванням «231» для Флемоксину Солютабу® 125 мг, «232» - для Флемоксину Солютабу® 250 мг, «234» - для Флемоксину Солютабу® 500 мг, «236» - для Флемоксину Солютабу® 1000 мг, позначкою на одному боці та рискою на іншому боці. Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики. Пеніциліни широкого спектру дії. Амоксицилін. Код АТС J01CA04. Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Флемоксин Солютаб® - бактерицидний антибіотик широкого спектра дії групи напівсинтетичних пеніцилінів. Дані in vitro щодо чутливості до амоксициліну деяких клінічно значущих мікроорганізмів.

Активність *in vitro*	**Середня мінімальна інгібуюча концентрація (MIC)**cmax Tmax*		
	0.01 – 0.1 мкг/мл	0.1 – 1 мкг/мл	1 – 10 мкг/мл
Грампозитивні мікроорганізми	*Streptococci групи A, Streptococci групи B, Str. pneumonie, Cl.welchii, Cl. tetani*	*Staph. aureus* (бета-лактамазонегативні штами), *B. anthracis, L.subtilis, L. monocytogenes*	*Str. faecalis*
Грамнегативні мікроорганізми	*N. gonorrhoeae , N. meningitidis*	*H. influenzae, Bordetella pertussis*	*E. coli, P. mirabilis, S. typhi, Sh. sonnei, V.cholerae*

Амоксицилін неактивний до мікроорганізмів, які виробляють бета-лактамази, наприклад, таких як Pseudomonas, Klebsiella, індол-позитивних штамів Proteus та штамів Enterobacter. Рівень резистентності чутливих мікроорганізмів може бути варіабельним на різних територіях. Фармакокінетика. Всмоктування. Після перорального прийому таблеток «Флемоксин Солютаб®» амоксицилін всмоктується швидко і практично повністю (85 - 90 %), препарат кислотостійкий. Прийом їжі практично не впливає на абсорбцію препарату. Максимальна концентрація активної речовини у плазмі крові при прийомі таблеток «Флемоксин Солютаб®» досягається через 1-2 години. Після прийому внутрішньо 375 мг амоксициліну у плазмі крові реєструвалася максимальна концентрація активної речовини, яка становить 6 мкг/л. При подвоєнні (або зниженні у 2 рази) дози препарату максимальна концентрація у плазмі крові також змінюється (збільшується або зменшується) у 2 рази. Розподіл. Приблизно 20 % амоксициліну зв'язується з білками плазми крові. Амоксицилін проникає у слизові оболонки, кісткову тканину та внутрішньоочну рідину, мокротиння у терапевтично ефективних концентраціях. Концентрація амоксициліну в жовчі перевищує її концентрацію в крові у 2-4 рази. В амніотичній рідині та пуповинних судинах концентрація амоксициліну становить 25-30 % від його рівня у плазмі крові вагітної жінки. Амоксицилін погано проникає у спинномозкову рідину; однак при запаленні мозкових оболонок (наприклад при менінгітах) концентрація у спинномозковій рідині становить приблизно 20 % від концентрації у плазмі крові. Метаболізм. Амоксицилін частково метаболізується, більшість його метаболітів неактивна щодо мікроорганізмів, але володіють алергенними властивостями. Виведення. Амоксицилін елімінується переважно нирками, приблизно 80 % - шляхом канальцевої екскреції, 20 % - шляхом клубочкової екстракції. Приблизно 90 % амоксициліну виводиться через 8 годин, 60-70 % у незмінному стані нирками. При відсутності порушень функції нирок період напіввиведення амоксициліну становить 1-1,5 години. У недоношених, новонароджених дітей та немовлят до 6 місяців – 3 - 4 години. При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну рівний або менше 15 мл/хв) період напіввиведення амоксициліну збільшується і досягає при анурії 8,5 годин. Період напіввиведення амоксициліну не змінюється при порушенні функції печінки. Клінічні характеристики. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до лікарського засобу мікроорганізмами: - органів дихання; - органів сечостатевої системи; - органів шлунко-кишкового тракту (ШКТ); - шкіри та м'яких тканин. Протипоказання. Підвищена чутливість до амоксициліну або інших бета-лактамних антибіотиків (пеніцилінів і цефалоспоринів), а також до будь-яких з допоміжних речовин препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. При одночасному застосуванні алопуринолу та амоксициліну може підвищуватися ризик виникнення шкірних алергічних реакцій. Описані окремі випадки збільшення рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які одночасно приймали амоксицилін та аценокумарол або варфарин. Якщо таке застосування необхідне, слід ретельно контролювати протромбіновий час або МНВ з додаванням або припиненням лікування амоксицилліном. Крім того, може виникати необхідність проведення корекції дози пероральних антикоагулянтів. Пеніциліни можуть зменшувати виведення метотрексату, що може спричинити зростання токсичності останнього. При лікуванні амоксицилліном для визначення рівня глюкози в сечі слід використовувати неферментативні реакції з глюкозооксидазою, оскільки ферментні методи можуть давати хибнопозитивні результати. Пробенецид, фенілбутазон, оксифенбутазон, меншою мірою - ацетилсаліцилова кислота та сульфінпіразон, пригнічують тубулярну секрецію препаратів пеніцилінового ряду, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та концентрації амоксициліну в плазмі крові. Як і інші антибіотики, амоксицилін може мати вплив на флору кишечнику, що призводить до зменшення реабсорбції естрогенів та зменшення ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. Препарати, що мають бактеріостатичну функцію (антибіотики тетрациклінового ряду, макроліди, хлорамфенікол), можуть нейтралізувати бактерицидний ефект амоксициліну. Паралельне застосування аміноглікозидів є можливим (синергічний ефект). Особливості застосування. Гіперчутливість. Перед початком лікування амоксицилліном необхідно точно визначити наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до пеніцилінів, цефалоспоринів або інших алергенів. Серйозні, а часом навіть летальні випадки гіперчутливості (анафілактоїдні реакції) спостерігаються у пацієнтів під час терапії пеніцилліном. Такі реакції вірогідніше виникають у хворих з наявністю гіперчутливості до пеніцилінів в анамнезі чи наявності гіперчутливості до різних алергенів. У разі виникнення алергічної реакції терапію амоксицилліном слід припинити та призначити відповідне лікування. Інфекційний мононуклеоз. У пацієнтів з інфекційним мононуклеозом чи лейкемоїдними реакціями лімфатичного типу часто (в 60-100% випадках) відмічалася екзантема, яка не являється наслідком гіперчутливості до пеніцилінів. Таким чином, антибіотики класу ампіциліну не слід застосовувати у пацієнтів з мононуклеозом. Амоксицилін не рекомендується застосовувати для лікування хворих із гострим лімфолейкозом через підвищений ризик еритематозних висипань на шкірі. Перехресна резистентність. Може існувати перехресна гіперчутливість та перехресна резистентність між пеніцилінами та цефалоспоринами. Резистентність. Тривале застосування препарату іноді може спричинити надмірний ріст нечутливої до препарату мікрофлори. Як і при застосуванні інших пеніцилінів широкого спектру дії, можуть виникати суперінфекції. Псевдомембранозний коліт. При застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, включаючи амоксицилін, повідомлялося про розвиток антибіотикоасоційованого коліту від легкого ступеня до такого, що становить загрозу життю. При виникненні антибіотикоасоційованого коліту, слід вжити відповідних заходів. Слід також вжити необхідні заходи при виникненні геморагічних коліту чи реакції гіперчутливості. Ниркова недостатність. У пацієнтів з нирковою недостатністю, виведення амоксициліну може знижуватись в залежності від ступеня ниркової недостатності. При тяжкій ниркові недостатності необхідно зменшувати дозу амоксициліну. У пацієнтів з порушенням функції нирок у поодиноких випадках можуть виникати судоми. При застосуванні високих доз препарату необхідно вживати достатню кількість рідини для профілактики кристалурії, яка може бути викликана амоксицилліном. Наявність високої концентрації амоксициліну у сечі може спричинити випадання осаду в сечовому катетері, тому його слід візуально перевіряти через певні проміжки часу. Поява на початку лікування генералізованої еритеми з гарячкою, асоційованої з пустулами, може бути симптомом гострого генералізованого екзантематозного пустульозу. У такому разі необхідно припинити лікування і в подальшому протипоказано застосовувати амоксицилін. При лікуванні протягом тривалого часу рекомендовано періодично оцінювати функцію систем організму, включаючи ниркову, печінкову та гемопоетичну систему. Під час терапії високими дозами слід регулярно контролювати показники крові. Застереження для недоношених дітей і в неонатальному періоді: слід контролювати функцію нирок, печінки та крові. Комбінована терапія для ерадикації Helicobacter pylori: при застосуванні амоксициліну в складі комбінованої терапії для ерадикації Helicobacter pylori слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування інших лікарських засобів, що застосовуються для комбінованої терапії. Застосування в період вагітності та або годування груддю. Дослідження амоксициліну на тваринах показали відсутність тератогенної дії. Амоксицилін застосовується в клінічній практиці з 1972 року і його застосування під час вагітності підтверджено клінічними дослідженнями. При необхідності призначення амоксициліну під час вагітності необхідно провести оцінку відношення потенційного ризику для плоду та очікуваної користі для жінки. Амоксицилін у незначній кількості виділяється в грудне молоко. Застосування в період годування груддю можливе, ризик для дитини незначний за виняток можливої сенсибілізації. Годування груддю слід припинити, якщо у новонародженого шлунково-кишкові розлади (діарея, кандидоз або висипання на шкірі). Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Не проводились дослідження впливу на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Проте можуть виникати побічні реакції (наприклад, алергічні реакції, запаморочення, судоми), які можуть впливати на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами (див. розділ «Побічні ефекти»). Спосіб застосування та дози. При інфекціях помірного чи середнього ступеня тяжкості рекомендовані наступні дози: Дорослі (включаючи пацієнтів похилого віку): внутрішньо 500 -750 мг 2 рази на добу або 500 мг 3 рази на добу. Діти з масою тіла <40 кг Добова доза для дітей становить 40-90 мг/кг/добу, розділивши на 2-3 прийоми (не перевищувати дозу 3 г/добу), залежно від показань, тяжкості захворювання і чутливості мікроорганізмів (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»). Дані фармакокінетики та фармакодинаміки показують, що застосування тричі на добу володіє кращою ефективністю, ніж при прийомі двічі на добу (рекомендуються, якщо дози становлять верхню межу рекомендованих доз). Дітям з масою тіла більше, ніж 40 кг, слід застосовувати в рекомендованих для дорослих дозах. Спеціальні рекомендації. Тонзиліт: 50 мг/кг/добу, розділивши на 2 прийоми. Гострий середній отит: в зоні високої поширеності пневмококу із зниженою чутливістю до пеніцилінів, дозовий режим повинен відповідати національним/локальним рекомендаціям. Рання стадія хвороба Лайма (зізольована еритема мігрантів): 50 мг/кг/добу, розподіливши на 3 прийоми, протягом 14-21 днів. Профілактика ендокардиту: 50 мг амоксициліну/кг маси тіла, при прийомі разової дози за 1 годину до планової хірургічної процедури. Гонорея (гостра, неускладнена): прийом разової дози 3 г. При лікуванні інфекцій з тяжко доступними вогнищами, наприклад, гострий середній бактеріальний отит, кращим є трьохкратний прийом препарату. При лікуванні хронічних захворювань, при рецидивах, інфекціях тяжкого перебігу, рекомендується прийом препарату 3 рази на добу в дозах по 750-1000 мг 3 рази на добу; дітям – до 60 мг/кг/добу (розподілених на 3 прийоми). Тривалість застосування. У випадку інфекцій легкого та середнього ступеня тяжкості препарат приймають протягом 5 7 днів. Однак у випадку інфекцій, спричинених стрептококом, тривалість лікування повинна становити не менше 10 днів. При лікуванні хронічних захворювань, локальних інфекційних уражень, інфекцій тяжкого перебігу дози препарату повинні визначатися клінічною картиною захворювання. Прийом препарату треба продовжувати протягом 48 годин після зникнення симптомів захворювання. Пацієнти з порушеннями функції нирок. Необхідно знизити дозу препарату у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. У пацієнтів з кліренсом креатиніну нижче, ніж 30 мл/хв, рекомендовано збільшувати інтервал між прийомом препарату і зменшувати добову дозу препарату (див. розділ «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»). *Гемодіаліз:* в кінці процедури гемодіалізу необхідно прийняти 500 мг амоксициліну. Пацієнти з порушеннями функції печінки. Порушення функції печінки не впливає на період напіввиведення препарату. Спосіб застосування. Препарат призначають незалежно від прийому їжі (до їди, під час прийому їжі, після їди). Флемоксин Солютаб® можна проковтнути, запивши склянкою води; можна також розвести у воді (у 20 мл - ½ склянки), з утворенням солодуватої суспензії, що має приємний лимонно-мандариновий смак. *Діти.* Дітям з масою тіла <40 кг добова доза становить 40-90 мг/кг/добу, розділивши на 2-3 прийоми (не перевищувати дозу 3 г/добу), залежно від показань, тяжкості захворювання і чутливості мікроорганізмів. Дані фармакокінетики/фармакодинаміки показують, що відмічається краща ефективність при прийомі 3 рази на добу, тому прийом двічі на добу рекомендований тільки, якщо застосовується доза верхньої рекомендованої межі. Дітям з масою тіла більше, ніж 40 кг, слід застосовувати в рекомендованих для дорослих дозах. ***Передозування.*** Симптоми: при передозуванні виникають порушення функції травного тракту такі, як нудота, блювання, діарея; наслідком чого може бути порушення водно-електролітного балансу. Повідомлялося про випадки кристалурії, що іноді призводили до ниркової недостатності. *Лікування:* слід викликати блювання або провести промивання шлунка, після чого прийняти активоване вугілля та осмотичний послаблювальний засіб (натрію сульфат). Слід підтримувати водний та електролітний баланс. Амоксицилін можна видалити з кровотоку шляхом гемодіалізу. Специфічний антидот невідомий. ***Побічні реакції.*** *Інфекції та інвазії:* кандидоз шкіри та слизових оболонок, надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів. *З боку крові:* агранулоцитоз, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, оборотна лейкопенія включаючи нейтропенію, збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу. *З боку імунної системи:* тяжкі алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, анафілаксію, сироваткову хворобу, алергічний васкуліт. *З боку травного тракту:* нудота, блювання, діарея, чорний волосатий язик, зміна кольору зубів, антибіотикоасоційований коліт, включаючи псевдомембранозний коліт і геморагічний коліт. *З боку нервової системи:* гіперактивність, запаморочення, судоми (у випадках порушення функції нирок або у випадках передозування). *З боку печінки та жовчовидільних шляхів:* гепатит, холестатична жовтяниця, помірне підвищення рівня печінкових ферментів (АСТ, АЛТ). *З боку шкіри:* шкірні висипання, кропив'янка, свербіж, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. *З боку сечовидільного тракту:* інтерстиціальний нефрит, кристалурія (див. розділ «Передозування»). ***Термін придатності.*** 5 років. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці **Упаковка.** По 5 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Хогемат 2, 7942 ДЖ Meoпел, Нідерланди. **Дата останнього перегляду** - 15.05.2015. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до Представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В., на адресу 04050 м. Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, офіс 41, тел.044 490 68 25, факс. 044 490 68 26. Інформація для фахівців охорони здоров'я.

Ниркова недостатність у дорослих пацієнтів (включаючи пацієнтів похилого віку)		
Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза	Інтервал між прийомом
>30	Відсутня необхідність в корекції дози	-
10-30	500 мг	12 год
<10	500 мг	24 год

Ниркова недостатність у дітей з масою тіла менше 40 кг		
Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза	Інтервал між прийомом
>30	Звичайна доза	Відсутня необхідність в зміні
10-30	Звичайна доза	12 год (відповідно до 2/3 дози)
<10	Звичайна доза	24 год (відповідно до 1/3 дози)

Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на **http://www.drlz.kiev.ua**

ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел./факс +38 044 490 68 25

FLE/2017/0013/UA/Oct/Logos

Модифицируемые факторы риска среднего отита у детей: данные датского когортного исследования

Средний отит является одной из основных причин назначения антибиотиков детям. При этом как минимум один эпизод среднего отита возникает у 2/3 детей в возрасте до 7 лет. Ученые из Дании провели масштабное проспективное когортное исследование, в ходе которого выявили и охарактеризовали потенциально модифицируемые факторы риска, влияющие на развитие >3 эпизодов среднего отита у детей в возрасте 18 месяцев и 7 лет. Они проанализировали данные о более чем 50 тыс. пар мать-ребенок с 1996 по 2002 гг. На основании анализа полученных результатов было установлено, что короткий период грудного вскармливания, раннее начало посещения детского сада, кесарево сечение и низкая приверженность к соблюдению национального графика вакцинации были ассоциированы с повышенным риском развития >3 эпизодов среднего отита до достижения возраста 18 месяцев и 7 лет. Среди детей с такой частотой среднего отита доля тех, грудное вскармливание которых продолжалось менее 6 месяцев, составила 10%. Факт посещения яслей в возрасте младше 12 месяцев имел место у 20% детей, перенесших >3 эпизодов среднего отита на момент достижения указанных возрастных рубежей. Как подчеркивают авторы исследования, все выявленные ими факторы вполне могут быть модифицированы.

A. Korvel-Hanquist et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 Mar; 106: 1-9

Взаимосвязь между сывороточной концентрацией 25-гидроксивитамина D и внебольничной пневмонией у детей

Исследователи из Китая оценили взаимосвязь между уровнем 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови и внебольничной пневмонией (ВП) у детей. В ходе проведенного ими обсервационного исследования были оценены данные детей в возрасте от 3 дней до 14 лет, находившихся на лечении в Пекинском институте педиатрии с 2009 по 2011 г. Была выделена основная группа из 797 детей с ВП и контрольная группа, включавшая 785 детей без данного заболевания. Группа детей с ВП была разделена еще на 2 подгруппы: дети с пневмонией и дети с индуцированным пневмонией сепсисом. Средний сывороточный уровень 25(OH)D во всех взятых образцах составил 25,32 ± 14,07 нг/мл, при этом в группе ВП он был ниже, чем в контрольной группе (P < 0,001). Были выявлены также значимые различия между подгруппами детей с ВП и сепсисом, индуцированным пневмонией (P <0,001). В подгруппе пациентов с сепсисом, индуцированным пневмонией, наблюдались значимые различия в сывороточных уровнях 25(OH)D у детей, которым проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) или у которых имела место полиорганная недостаточность (P < 0,01). Все сывороточные уровни 25(OH)D у детей с ВП и индуцированным пневмонией сепсисом были ниже нормальных, особенно – при сепсисе. Более низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови ассоциировался с более тяжелыми симптомами ВП у детей.

У детей с низким сывороточным уровнем 25(OH)D могут возникать более высокая необходимость в проведении ИВЛ и риск развития полиорганной недостаточности. Как заключают авторы исследования, полученные ими результаты свидетельствуют о том, что восполнение дефицита витамина D у детей целесообразно в лечении и профилактике ВП.

W. Li et al. Medicine (Baltimore). 2018 Jan; 97 (1): e9060

Предикторы длительного пребывания в стационаре младенцев с бронхиолитом

Примерно 1/4 детей, госпитализированных с бронхиолитом, могут достаточно длительное время находиться в стационаре. До настоящего времени проведено незначительное количество исследований, оценивавших факторы, которые могут быть ассоциированы с длительным пребыванием младенцев с бронхиолитом в стационаре (особенно в странах с низким и средним уровнем доходов населения). Педиатры из Колумбии и США выполнили аналитическое одноцентровое перекрестное клиническое исследование, в которое включили детей с острым бронхиолитом (n=303; 58,1% – мальчики, медиана возраста – 3 месяца; возраст 1,0-7,0 месяцев), госпитализированных за период май-июнь 2016 г. Под длительным понималось пребывание в стационаре на протяжении 5 суток и более. Для того чтобы выявить независимые предикторы длительного пребывания в стационаре детей с бронхиолитом, сначала было исключено возможное влияние таких факторов, как пол, бронхолегочная дисплазия в анамнезе, количество дней с наличием респираторных симптомов, апноэ как первоначальная манифестация бронхиолита и другие фоновые патологические состояния. Согласно полученным результатам анализа, независимыми предикторами длительного пребывания в стационаре являлись:

- возраст (относительный риск – ОР – 0,92; 95% доверительный интервал – ДИ – от 0,84 до 0,99; p=0,049);
- недоношенность (ОР 6,34; 95% ДИ от 1,10 до 36,46; p=0,038);
- подтвержденное инфицирование респираторно-синцитиальным вирусом (ОР 1,92; 95% ДИ от 1,02 до 3,73; p=0,048);
- начальная сатурация кислородом (ОР 0,94; 95% ДИ от 0,88 до 0,98; p=0,048).

Как подчеркивают авторы исследования, именно эти факторы следует принимать во внимание организаторам здравоохранения при планировании стратегий по уменьшению длительности стационарного лечения младенцев с бронхиолитом.

C.E. Rodriguez-Martinez et al. J Investig Med. 2018; Mar 26 [Epub ahead of print]

Энтеровирусная инфекция и последующий риск развития болезни Кавасаки у детей: результаты популяционного когортного исследования

Взаимосвязь между энтеровирусной инфекцией и болезнью Кавасаки (БК) все еще до конца не выяснена. Для того чтобы расширить научные сведения по этому вопросу, ученые из Тайваня недавно выполнили популяционное когортное исследование. Они провели анализ данных детей, включенных в национальную программу медицинского страхования за 2000-2008 г. В целом в ходе этого исследования были проанализированы данные 285 636 детей, перенесших энтеровирусную инфекцию, и такого же количества детей без нее. В качестве ключевого исхода рассматривалось последующее развитие БК.

Было продемонстрировано, что кумулятивная частота БК была достоверно выше в когорте детей, перенесших энтеровирусную инфекцию, чем у детей без нее (логранговый критерий, P <0,001). Общая частота БК была на 56% выше в когорте инфицированных энтеровирусами, при этом скорректированный ОР составил 1,56 (95% ДИ 1,44-1,69).

Стратифицированный анализ показал, что самый высокий риск последующего развития БК имеет место у детей, перенесших энтеровирусную инфекцию в возрасте 3-5 лет, у девочек, у детей, проживающих в сельской местности и в семьях с низким уровнем доходов, а также у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями.

K.P. Weng et al. Pediatr Infect Dis J. 2017; Aug 19 [Epub ahead of print]

Атопия как фактор риска развития субклинического гипотиреоза у детей

Повышенная концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови может являться маркером субклинического гипотиреоза либо транзиторной гипертиротропинемии. Итальянские ученые недавно выполнили интересное клиническое исследование, цель которого заключалась в оценке того, могут ли высокие концентрации ТТГ в сыворотке крови у детей с аллергией отражать истинный субклинический гипотиреоз либо изолированную и транзиторную гипертиротропинемию. В исследование были включены 620 детей в возрасте 1,11-12,8 лет с аллергией. Они были разделены на группы с атопией и без атопии; у всех участников исследования исходно была оценена функция щитовидной железы и неспецифические маркеры воспаления. В дальнейшем уровень ТТГ определяли через 6 (T1) и 12 (T2) месяцев.

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что и у детей с атопией, и без нее имела место более высокая распространенность субклинического гипотиреоза по сравнению с детьми контрольной группы (p=0,0055 и p=0,02 соответственно). Была выявлена также значимая ассоциация между атопией и субклиническим гипотиреозом (ОР 10,11; 95% ДИ 1,36-75,12). Как через 6, так и через 12 месяцев наблюдения у детей с атопией отмечался достоверный риск развития выраженного субклинического гипотиреоза по сравнению с детьми без атопии (ОР 1,8; 95% ДИ 1,39-2,34 и соответственно ОР 1,61; 95% ДИ 1,21-2,14). По мнению авторов исследования, гипертиротропинемия у детей с атопией может быть использована в качестве маркера истинного субклинического гипотиреоза.

M. Pedullà et al. J Pediatr Endocrinol Metab. 2017 Aug 28; 30 (8): 851-856

Плазменные биомаркеры повреждения головного мозга у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией

Недавно американские неонатологи завершили клиническое исследование по оценке плазменных уровней специфических для головного мозга белков и цитокинов как маркеров повреждения головного мозга у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ), а также эффекта, оказываемого терапией эритропоэтином, на взаимосвязь между данными биомаркерами и исходами.

«Кандидатов» на роль биомаркеров повреждения головного мозга изучали в контексте многоцентрового рандомизированного исследования II фазы, оценивавшего возможности применения эритропоэтина с целью нейропротекции при ГИЭ. Забор образцов плазмы крови выполняли в начале (<24 ч) и на 5-е сутки. Наличие и степень повреждения головного мозга оценивали с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и по результатам оценки психоневрологического развития ребенка в возрасте 1 года. Были изучены взаимосвязи между повреждением головного мозга и применением эритропоэтина, содержанием в крови ряда специфических для головного мозга белков (S100B, убиквитин-карбокси-терминальная гидролаза L1 – UCH-L1, белок Tau, нейронспецифическая энолаза), а также уровнем цитокинов (интерлейкин – ИЛ-1β, -6, -8, -10, -12P70, -13, интерферон-гамма – ИФН-γ, фактор некроза опухоли – ФНО, мозговой нейротрофический фактор, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1).

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что у 50 новорожденных с ГИЭ повышенные исходные уровни S100B, белка Tau, UCH-L1, ИЛ-1β, -6, -8, -10, -13, ФНО и ИФН-γ в крови в первые 24 ч жизни были ассоциированы с увеличением степени тяжести повреждения головного мозга, выявленного с помощью МРТ. Более высокий уровень белка Tau и более низкое содержание в крови мозгового нейротрофического фактора на 5-е сутки после рождения были ассоциированы с худшим неврологическим исходом в возрасте 1 года. Доказательства значимого влияния терапии эритропоэтином на изменение уровней данных биомаркеров не выявлены, что, очевидно, обусловлено незначительными размерами данной когорты. Эффекты такой терапии нуждаются в дальнейшем изучении.

A.N. Massaro et al. J Pediatr. 2018 Mar; 194: 67-75

Ранние факторы риска развития хронического синусита: результаты лонгитудинального когортного исследования

Хронический синусит – часто диагностируемое у взрослых заболевание, которое зачастую выявляется уже на поздней стадии, когда изменения слизистой оболочки придаточных пазух носа необратимы. Понимание естественного течения хронического синусита имеет решающее значение в разработке терапевтических вмешательств, направленных на предотвращение заболевания либо на замедление его прогрессирования. Ученые из США выполнили лонгитудинальное когортное исследование (Tucson Children's Respiratory Study), в ходе которого попытались установить факторы риска развития хронического синусита у взрослых, которые имеют место еще в детском возрасте.

Оценивались данные о диагностированном врачом синусите на момент достижения возраста 6 лет. Синусит во взрослом возрасте (22-32 года) определялся на основании сообщения о нем самим пациентом и его подтверждения на рентгенограммах, сделанных по направлению лечащего врача. Наличие атопии оценивали по данным кожных инъекционных проб (прик-тестов). Были выделены 4 фенотипа участников исследования: без синусита (n=621), с транзиторным синуситом только в детском возрасте (n=57), с синуситом с поздним началом, манифестировавшим во взрослом возрасте (n=68), и с хроническим синуситом с ранним началом (синусит, имевший место в детском и взрослом возрасте, n=26).

Как показал анализ полученных данных, синусит был диагностирован у 10,8% детей и 12,2% взрослых. Синусит в детском возрасте оказался наиболее мощным независимым фактором риска развития синусита во взрослом возрасте (ОР 4,2; 95% ДИ 2,5-7,1; P <0,0001; n=772). Хронический синусит с ранним началом был ассоциирован с повышенными сывороточными уровнями иммуноглобулина E уже в возрасте 9 месяцев, атопией (оцененной по данным прик-тестов), атопическим дерматитом и аллергическим ринитом, частыми простудными заболеваниями в детском возрасте, бронхиальной астмой у матери и с повышенной распространенностью сопутствующей бронхиальной астмы. При этом не было выявлено какой-либо ассоциации между синуситом с поздним началом, развившимся во взрослом возрасте, и любым из исследуемых ранних факторов риска.

Авторы исследования сделали вывод о том, что они идентифицировали фенотип хронического синусита с ранним началом, ассоциированный с предрасположенностью к вирусным инфекциям/простудным заболеваниям в раннем детском возрасте, аллергией и астмой. Прояснение молекулярных механизмов формирования данного фенотипа может способствовать разработке методик лечения, предотвращающих прогрессирование заболевания в синусит у взрослых.

E.H. Chang et al. J Allergy Clin Immunol. 2018; Feb 21 [Epub ahead of print]

Подготовила ***Елена Терещенко***

Нормагут — і кишечник скаже ГУТ!

СУЧАСНИЙ ДРІЖДЖОВИЙ ПРОБІОТИК З НІМЕЧЧИНИ!

РП МОЗ України UA/9221/01/01 від 30.12.2013., відпускається без рецепту

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти,
Ю.І. Тодика, к. мед. н., кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Saccharomyces boulardii: властивості та ефективність застосування

Ю.В. Марушко

Сьогодні, в еру доказової медицини, активно дискутується питання про доцільність призначення тих чи інших препаратів при різних патологічних станах та здійснюється перегляд показань та підходів у лікуванні захворювань.
Пробіотики – живі мікроорганізми, які у разі їх призначення в адекватних кількостях зумовлюють позитивні ефекти на макроорганізм. Це визначення запропоноване Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ, 2002) і згодом модифіковане експертами Міжнародної наукової асоціації пробіотиків і пребіотиків (ISAAP, 2014) (I. Hojsak, 2017). Пробіотики широко застосовуються як супровідна терапія та представлені на фармацевтичному ринку України. Чи дійсно пробіотики необхідні, чи від цих препаратів можна та потрібно відмовитися? З'ясувати ці питання має на меті проведений аналіз літератури. Предметом дослідження був популярний серед лікарів та пацієнтів пробіотик Нормагут, який містить у своєму складі дріжджоподібний грибок *Saccharomyces boulardii*.

S. boulardii – вид непатогенних одноклітинних дріжджових грибів роду *Saccharomyces*. Ці мікроорганізми названі на честь французького вченого Анрі Булара (Henri Boulard), який виділив їх із тропічних плодів в Індокитаї, помітивши, що місцеві жителі використовують ці плоди при розладах травлення. Вважалося, що *S. boulardii* є штамом *Saccharomyces* пекарських дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*, однак згодом було встановлено, що вони відрізняються від них за таксономією, метаболічними та генетичними характеристиками.

S. boulardii належать до класу пробіотиків, основним призначенням яких є боротьба з патогенними мікроорганізмами у кишечнику. Вони мають низку властивостей, які зумовлюють перевагу препаратів, які містять у своєму складі ці мікроорганізми, а саме: *S. boulardii* не колонізують кишечник (через 2-5 днів після припинення прийому препарату їх не виявляють у калі); не проникають через кишковий бар'єр; мають високу «комфортну» температуру для розмноження порівняно з іншими мікроорганізмами – 37 °С; мають високу життєздатність; їм властива генетично детермінована антибіотикорезистентість; не пригнічують ріст облігатної мікрофлори кишечнику.

S. boulardii у складі пробіотика – ліофілізовані, їх обробляють, як правило, шляхом кріодесценації або гарячого висушування. Здатність цих мікроорганізмів до відновлення їх життєздатності визначає фармакодинамічні властивості препарату. При пероральному прийомі ліофілізованої форми *S. boulardii* вони швидко дістаються шлунково-кишкового тракту у високих концентраціях та залишаються живими до їх виведення з кишечнику.

Згідно з інструкцією для медичного застосування препарату Нормагут, який містить 250 мг ліофілізованих сухих дріжджів *S. boulardii* з мінімальною кількістю 10^{10} клітин/г, вони сприяють відновленню нормальної мікрофлори кишечнику, чинять виражену етіопатогенетичну антидіарейну дію. *S. boulardii* стримують ріст патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів та грибів, який може спричинити порушення мікробіоценозу кишечнику, таких як *Clostridium difficile, Clostridium pneumoniae, Staphilococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Candida krusei, Candida pseudotropical, Salmonella typhimurium, Escherichia coli, Shigella dysenteriae, Proteus*, а також *Enthamoeba hystolitica, Lambliae*, *Enterovirus, Rotavirus.*

Антитоксична дія *S. boulardii* зумовлена продукцією 54 kDa протеази, що розщеплює токсини А та В, які виділяє *C. difficile*, та знижує сприйнятливість рецепторів ентероцитів до токсинів. Внаслідок цього ентеротоксичний та цитопатогенетичний ефекти інфекції зменшуються. Антимікробний ефект *S. boulardii* відносно *E. coli* та *S. typhimurium* опосередкований сильним зв'язуванням манози на поверхні мікроорганізмів через лектинові рецептори, за рахунок цього патоген, що приєднується до клітини *S. boulardii*, не чинить пошкоджуючу дію на слизову оболонку кишечнику та елімінується з просвіту кишечнику з калом. 120 kDa протеаза, яку декретує дріжджовий мікроорганізм, інгібує стимуляцію аденілатциклази, внаслідок чого в ентероциті зменшується продукція циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) та хлоридів. *S. boulardii* також запобігають фосфорилюванню легкого ланцюга міозину, який є механізмом підвищення проникності слизової оболонки та втрати води. Таким чином зменшуються втрати води та хлоридів у тонкій та товстій кишках і знижується транслокація патогенних бактерій через слизову оболонку кишечнику.

Окрім цього, *S. boulardii* мають властивість модулювати шлях перетворення оксиду азоту шляхом інгібування синтази оксиду азоту (iNOS) в реалізації її антисекреторного ефекту (P. Girard et al., 2003).

За результатами експериментального дослідження, в якому було використано модель із Т84 клітинами, інфікованими ентеропатогенною *E. coli*, дійшли висновку, що *S. boulardii* мають здатність підвищувати трансепітеліальну резистентність до патогенів через механізм захисту цілісності міжепітеліальних з'єднань (D. Czerucka et al., 2000).

Інші ефекти *S. boulardii* полягають у зменшенні кількості інфікованих клітин та стимуляції росту та диференціації клітин кишкового епітелію у відповідь на трофічні фактори (інсулін та інсуліноподібний фактор росту 1) шляхом активації міоген-активованих кіназ. Ці механізми пов'язані з синтезом інтерлейкіну 8 (IL 8), який стимулює відповідь Т-хелперів 1 (Th-1). У ході експерименту було встановлено, що якщо *S. boulardii* контактують із кишковим епітелієм раніше ентеропатогенів, секреція IL 8 і трансепітеліальна резистентність знижуються. Окрім цього, *S. boulardii* запобігають апоптозу та синтезу фактору некрозу пухлин (TNF) при інфекції, збудником якої є *E. coli* (D. Czerucka et al., 2000; S. Dahan et al., 2003; G. Dalmasso et al., 2006).

S. boulardii стимулюють продукцію глікопротеїнів у мікровійках щіткової облямівки тонкої кишки, таких як гідролаза, білки-транспортери, секреторний імуноглобулін А (IgA) та рецептор полімерних імуноглобулінів (J.P. Buts et al., 1990).

В експериментах на щурах було показано, що *S. boulardii* екскретують поліаміни (спермідин, спермін, путресцин), які впливають на дозрівання ентероцитів, а також підвищують секрецію дисахаридаз та інших ензимів (лактази, цукрози, мальтози, амінопептидази) мікровійками щіткової облямівки кишечнику (J.P. Buts et al., 1994).

S. boulardii чинять імуномодулювальну дію, що реалізується у кишечнику шляхом посилення неспецифічного імунного захисту внаслідок підвищення продукування імуноглобулінів і секреторних компонентів імуноглобулінів. Так, доведено, що *S. boulardii* знижують рівень прозапального цитокіну IL 8, рівень якого підвищується при інфекції, збудником якої є *E. coli*, а також рівні фактору некрозу пухлин (TNF) та IL 6, тоді як рівень протизапальних цитокінів не знижується. Вважається, що ці ефекти опосередковані впливом на дендритні клітини (M. Döring, 2015).

У деяких експериментальних дослідженнях було показано, що пробіотики можуть зменшувати гастроінтестинальне запалення, впливаючи на функцію ентероцитів, у тому числі на бар'єрну функцію, секрецію цитокінів, конкурентну колонізацію мікроорганізмами епітелію слизової оболонки кишечнику (D. Czerucka et al., 2008).

S. boulardii пригнічують MAP-кіназу та внутрішньоядерний сигнальний шлях транскрипції NF-κB, внаслідок чого зменшується секреція прозапального цитокіну IL 8. Вони секретують у незначній кількості (<1 kDa) термостабільний та водорозчинний фактор – так званий протизапальний фактор *S. boulardii*, який інгібує сигнальний шлях NF-κB за наявності токсинів *C. difficile* (S. Sougioultzis et al., 2006).

На тлі прийому пробіотика не підвищується продукція регуляторних цитокінів, що має важливий протективний ефект при розвитку запального процесу у кишечнику (S. Dahan et al., 2003).

Механізми дії *S. boulardii* такі:

- продукція антимікробних речовин;
- взаємодія з мікрофлорою організму господаря;
- інактивація бактеріальних токсинів, пригнічення зв'язування токсинів з їх інтестинальними рецепторами;
- антисекреторна дія;
- стимуляція імунної системи макроорганізму;
- пригнічення цитокінового каскаду запальної відповіді у слизовій оболонці кишечнику;
- трофічні ефекти на слизову оболонку кишечнику (J.P. Buts, 2005).

У дослідженнях, предметом вивчення яких була ефективність застосування пробіотика, який містить *S. boulardii,* у пацієнтів із рецидивуючою інфекцією *C. difficile*, встановлено значний позитивний корелятивний зв'язок між концентрацією *S. boulardii*, що виділялися з калом, і терапевтичною активністю препарату. В експериментах на мишах було показано, що зі збільшенням дози пробіотика корелювала вища виживаність мишей, інфікованих *C. difficile* (G.W. Elmer et al., 1999, 1991).

Ефективність препаратів, які містять *S. boulardii*, у лікуванні інфекційних діарей доведена. Згідно з гайдлайнами Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології / Європейского товариства дитячих інфекційних хвороб (ESPGHAN/ESPID, 2014) ефективними втручаннями при гострому гастроентериті у дітей є призначення поряд із регідратаційною терапією пробіотиків, таких як *Saccharomyces boulardii* (сильні рекомендації) або *Lactobacillus* GG, усі інші пробіотики мають меншу доказовість. Антиінфекційні препарати слід призначати у виняткових випадках. Рекомендації грунтуються на системних оглядах рандомізованих контрольованих досліджень (H. Szajewska et al., 2014; A. Guarino et al., 2014).

У дослідженні, проведеному у 2008 р. K. Htwe та співавт. у Мьянмі, здійснено оцінку ефективності препарату, який містить *S. boulardii*, у лікуванні 100 дітей віком від 3 місяців до 10 років, які були госпіталізовані з гострою діареєю. 50 дітям у доповнення до пероральної регідратаційної терапії додали пробіотик, який вони приймали протягом 5 днів, контрольна група отримувала тільки пероральну регідратацію розчинами. Тривалість діареї статистично достовірно скоротилася у групі дітей, які приймали пробіотик, до 3,08 днів проти 4,68 днів у контрольній групі. Випорожнення мали нормальну консистенцію на 3-й день лікування у 76% дітей, котрі приймали пробіотик.

Позитивні ефекти від застосування препарату, що містить *S. boulardii*, у лікуванні діареї у дітей отримала група вчених під керівництвом N.B.O. Corrêa (2011) у ході подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження. У ньому взяли участь 186 дітей віком від 6 місяців до 2 років, які були госпіталізовані у дві лікарні Бразилії через 72 год після появи гострої діареї. Діти були рандомізовані на 2 групи: діти I групи (90 пацієнтів) отримували пробіотик, що містить *S. boulardii* (200 мг, 4×10^9 клітин), протягом 5 днів, діти II групи (86 пацієнтів) – плацебо у доповнення до регідратаційної терапії. 10 дітей були виключені з дослідження (5 дітей – у зв'язку з необхідністю призначення антибіотиків, ще 5 – виписані зі стаціонару раніше). У ході дослідження було встановлено, що вже на 2-гу і 3-тю добу прийому пробіотику кількість дітей з діареєю була статистично достовірно меншою, ніж у групі плацебо.

M.R. Sharif та співавт. у 2016 р. провели дослідження, у ході якого дітям I групи, в яку було включено 100 дітей віком від 6 місяців до 6 років із гострою діареєю, призначали *S. boulardii* як ад'ювантну пероральній регідратації терапію, групу контролю склали 100 дітей з діареєю, які отримували плацебо. Ефективність *S. boulardii* підтверджують отримані дані: вже на 2-гу добу лікування у дітей основної групи статистично достовірно знизилася частота випорожнень, тривалість діарейного синдрому загалом була також меншою порівняно з хворими, котрі отримували плацебо.

У дослідженні S. Das та співавт. (2016) за участю дітей віком від 3 місяців до 5 років із ротавірусною інфекцією встановлено ефективність застосування *S. boulardii* на підставі скорочення тривалості діареї, зменшення періоду госпіталізації.

Ефективність та безпеку застосування *S. boulardii* у дітей віком від 3 місяців до 59 місяців із гострою діареєю оцінили M. Riaz та співавт. у плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному у 2012 р. Згідно з отриманими даними, середня тривалість діареї була значно меншою у групі дітей, які отримували пробіотик. З метою оцінки ефективності та безпеки застосування *S. boulardii* у запобіганні антибіотик-асоційованій діареї у дітей M. Kotowska та співавт. у 2005 р. провели подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження за участю 269 дітей віком від 6 місяців до 14 років. Усі діти отримували антибіотикотерапію з приводу інфекційних захворювань дихальних шляхів і/або отиту. У групі дітей (132 дитини), котрі отримували 250 мг *S. boulardii*, антибіотик-асоційована діарея розвинулася у 9 (8%) пацієнтів групи пробіотика проти 22 (23%) із 127 пацієнтів групи плацебо.

C.M. Wan та співавт. у 2017 р. провели мультицентрове рандомізоване контрольоване клінічне дослідження, в якому оцінили ефективність та безпеку призначення пробіотика, який містить *S. boulardii*, дітям віком від 1 до 3 років із метою профілактики антибіотик-асоційованої діареї. Загалом участь у дослідженні взяли 408 дітей, всі вони отримували антибіотикотерапію з приводу негастроінтестинальної інфекції (інфекції верхніх дихальних шляхів, пневмонії, бактеріального менінгіту, сепсису, кашлюку, інфекції сечовидільної системи, інфекції шкіри). 213 дітей отримували додаткову терапію пробіотиком, 195 пацієнтів склали групу контролю. У дітей групи пробіотика частота розвитку антибіотик-асоційованої

Продовження на стор. 48.

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти,
Ю.І. Тодика, к. мед. н., кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Saccharomyces boulardii: властивості та ефективність застосування

Продовження. Початок на стор. 47.

діареї була достовірно нижчою – у 10,3% проти 29,2% дітей групи контролю, така сама тенденція зберігалася і впродовж 14 днів після відміни антибіотиків – у 2,4% у групі дітей, які отримували пробіотик, проти 16,4% у групі контролю. Застосування пробіотика значно зменшувало ризик розвитку антибіотик-асоційованої діареї у дітей, котрі отримували антибіотики. Побічних ефектів, пов'язаних із призначенням досліджуваного препарату, не зареєстровано.

S.R. Hayes та співавт. у 2016 р. з метою оцінки ефективності застосування *S. boulardii* у запобіганні розвитку антибіотик-асоційованої діареї провели метааналіз, в який було включено рандомізовані, паралельні, контрольовані дослідження за участю дітей віком від 0 до 18 років, загалом 23 дослідження (3938 учасників). За результатами аналізу встановлено помірний протективний ефект *S. boulardii* у запобіганні розвитку антибіотик-асоційованої діареї у дітей із нечастими побічними ефектами (висипання, нудота, здуття живота, блювання). Ці дані підтверджують дані раніше проведеного метааналізу 23 досліджень (3898 учасників), за результатами якого було підтверджено ефективність та безпеку призначення *S. boulardii* дітям для профілактики розвитку антибіотик-асоційованої діареї (J.Z. Goldenberg et al., 2015).

A. Guarino та співавт. у 2015 році здійснили огляд проведених рандомізованих контрольованих досліджень, метааналізів, гайдлайнів, предметом дослідження яких була оцінка ефективності призначення пробіотиків при гострому ентероколіті, антибіотик-асоційованій діареї, некротизуючому ентероколіті. У 5 із проаналізованих 12 гайдлайнів для гострого ентероколіту рекомендовано призначати пробіотик, в інших 7 – не рекомендовано. Пробіотиками, рекомендованими для застосування гайдлайнами, були *S. boulardii* та *Lactobacillus rhamnosus* GG, оскільки на тлі їх прийому тривалість захворювання скорочувалась на 1 день. Дані проаналізованих 4 метааналізів, в яких вивчали ефективність призначення пробіотиків для профілактики антибіотик-асоційованої діареї, різнилися залежно від віку пацієнтів, виду антибіотика та інших факторів. Згідно з даними 3 рандомізованих контрольованих досліджень та 5 метааналізів, пробіотики зменшували ризик розвитку некротизуючого ентероколіту та смертність у передчасно народжених дітей.

Ефективність пробіотика, який містить *S. boulardii*, у профілактиці розвитку грибкової колонізації та інвазивних грибкових інфекцій у передчасно народжених дітей із дуже низькою масою тіла порівнювали із ефективністю ністатину. Було проведено проспективне рандомізоване порівняльне дослідження, в яке було включено 181 новонароджену дитину, які народилися у гестаційному віці менше 32 тижнів та з масою тіла ≤1500 г. Діти були рандомізовані на 2 групи: в I групі (n=91) діти отримували *S. boulardii*, у II групі (n=90) – ністатин. Усім дітям щотижня проводили забір та дослідження посівів зі шкіри, калу. Грибкова колонізація шкіри (15,4% – в I групі, 18,9% – у II групі) та випорожнень (32,2 та 27% відповідно) була майже однаковою (різниця не була статистично достовірною) в обох групах дітей. Два пацієнти групи ністатину мали висів *Candida* у крові, тоді як у групі дітей, які отримували пробіотик, у жодної дитини не було встановлено ріст культур у крові. Автори дійшли висновку, що ефективність застосування *S. boulardii* з метою профілактики у передчасно народжених дітей порівняння з ефективністю протигрибкового препарату ністатину (G. Demirel et al., 2013).

Останнім часом кількість клінічних досліджень, що підтверджують імуномоделювальний ефект пробіотиків, зростає. Так, за результатами дослідження, проведеного R. Asraf, N.P. Shah у 2014 р., пробіотики можуть посилювати неспецифічну клітинну імунну відповідь (активація макрофагів, NK-кілерів, антиген-специфічних цитотоксичних лімфоцитів), індукувати різні імунні відповіді, але залежно від штамів та кількості мікроорганізмів, які містить у своєму складі пробіотик. J. Villar-García та співавт. (2017) вивчили вплив *S. boulardii* на мікрофлору кишечнику у пацієнтів із ВІЛ, у яких дисбаланс кишкової мікрофлори призводить до підвищеної бактеріальної транслокації та хронічного запалення, навіть при ефективній антиретровірусній терапії. Більше того, автори повідомляють, що підвищена бактеріальна транслокація пов'язана з недостатнім відновленням $CD4^+$Т-клітин, що є патогенетичною ланкою недостатньої імунної відповіді. Автори провели подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 44 пацієнтів із ВІЛ. Пробіотик, який містить *S. boulardii*, призначали пацієнтам основної групи курсом тривалістю 12 тижнів. З метою аналізу впливу *S. boulardii* на мікрофлору кишечнику автори використовували методику 16S рДНК ампліфікації та паралельного секвенування кишкової мікробіоти. За результатами дослідження встановлено, що порівняно з групою плацебо у пацієнтів основної групи визначено меншу кількість деяких мікроорганізмів у калі, в тому числі сімейства *Clostridiaceae*, та знижену бактеріальну транслокацію. Тому автори пропонують нову терапевтичну стратегію з використанням пробіотика, який містить *S. boulardii*.

M.M. Silveira та співавт., ґрунтуючись на результатах проведеного у 2017 р. експериментального дослідження на мишах, повідомляють, що *S. boulardii* покращують гуморальну відповідь на ДНК вакцину проти лептоспірозу. Відомо, що ДНК вакцини часто індукують низькі титри антитіл. У дослідженні використовували ДНК вакцину з лептоспірозними протеїновими фрагментами LigAni та LigBrep, яку мишам вводили інтраперитонеально тричі. Досліджувана група мишей з їжею додатково отримували *S. boulardii* у стандартизованій дозі. Проводилося визначення експресії антитіл та цитокінів IL 4, IL 10, IL 12, IL 17, інтерферону-γ (IFN-γ), трансформуючого фактору росту β (TGF-β) у крові мишей. Вже після другого введення вакцини автори встановили значно підвищені рівні антитіл та IL 10 у крові мишей групи, яка отримувала *S. boulardii*, порівняно з контрольною групою.

Препарати, які містять у своєму складі *S. boulardii*, мають високий профіль безпеки. У літературі описані спорадичні випадки фунгемії *S. boulardii* у критично хворих пацієнтів із центральними венозними доступами (Y. Vandenplas, 2009; S. Atici, 2017).

Підсумовуючи наведене вище, можна зробити висновок про те, що клінічну ефективність та високий профіль безпеки пробіотика, який містить *S. boulardii*, у лікуванні гострої діареї та профілактиці розвитку антибіотик-асоційованої діареї експериментально і клінічно доведено. З'являються нові дані про переваги та ефективне використання цього пробіотика в неонатології. Тривають дослідження, в тому числі клінічні, в яких вивчають його імуномодулювальний ефект. Отже, ґрунтуючись на рекомендаціях ESPHGAN (2014) та проаналізованих даних літератури, ми можемо рекомендувати пробіотик *Saccharomyces boulardii* (Нормагут) для профілактики та лікування гострої діареї та антибіотик-асоційованої діареї у дітей, а також для відновлення нормальної мікрофлори кишечнику.

Список літератури знаходиться в редакції.

Резистентность к антибиотикам и противовирусным препаратам: пути ее преодоления

Проблема антибиотикорезистентности уже вышла за рамки сугубо медицинской – сегодня к ней приковано внимание на самом высоком международном уровне: вопросы, связанные с угрожающими темпами распространенности устойчивости патогенных микроорганизмов к имеющимся на сегодняшний день антибактериальным средствам, регулярно обсуждаются на уровне глав ведущих мировых держав, Организации Объединенных Наций (ООН) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Так, 21 сентября 2016 года вопрос глобальной антибиотикорезистентности был рассмотрен на Генеральной Ассамблее ООН в г. Нью-Йорке. Главы государств взяли обязательства скоординировать свои действия, направленные на преодоление устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам.

Одними из ведущих причин роста антибиотикорезистентности, как известно, являются нерациональная антибиотикотерапия, а также назначение антибактериальных препаратов при отсутствии каких-либо показаний к их применению. О том, какой вклад в борьбу с распространением антибиотикорезистентности могут сделать практикующие врачи, в рамках научно-практической конференции «Современная педиатрия с позиций доказательной медицины» (8-9 ноября 2017 года, г. Львов) рассказал в своем выступлении заведующий кафедрой инфекционных болезней Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Александр Константинович Дуда.

– Ключевой причиной развития резистентности служит бесконтрольное и чрезмерное использование антибиотиков в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве и животноводстве. По оценке Экспертной комиссии по борьбе с антибиотикорезистентностью (США), в мире ежегодно используется 73 млрд разовых доз, или 300 тыс. тонн антибиотиков. Если мы не сумеем снизить растущие темпы распространения антибиотикорезистентности, то, согласно оценкам Комитета экспертов ВОЗ (2016), уже к 2050 г. именно по этой причине мир будет терять до 10 млн человек ежегодно. В первую очередь это связано с тем, что темпы приобретения антибиотикорезистентности возбудителями серьезных инфекций резко превышают темпы разработки принципиально новых антибактериальных средств. Что же касается сегодняшних реалий, то, согласно официальным оценкам, по причине резистентности к антибиотикам и невозможности вылечить различные инфекции в мире ежегодно умирает не менее 700 тыс. человек. В странах Европейского союза от инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями, ежегодно погибают более 25 тыс. человек, а финансовые затраты на лечение таких инфекций превосходят 1,5 млрд евро в год. Особенно тревожной становится ситуация с заболеваемостью и смертностью от мультирезистентного туберкулеза: в настоящее время в 105 странах мира циркулируют возбудители этого заболевания, устойчивые сразу к нескольким противотуберкулезным препаратам. Согласно данным ВОЗ, в 2014 г. такие штаммы *Mycobacterium tuberculosis* были идентифицированы у 480 тыс. человек.

На переднем крае борьбы с распространением антибиотикорезистентности, безусловно, находятся врачи общей практики – семейные врачи, участковые терапевты и педиатры. Эксперты ВОЗ подчеркивают, что именно от врачей общей практики зависит, насколько разумной окажется политика применения антибиотиков в масштабах всей страны. Сдержать темпы распространения антибиотикорезистентности к существующим антибактериальным препаратам можно только путем строгого соблюдения принципов рациональной антибиотикотерапии.

Основными причинами возникновения резистентности патогенных бактерий к назначаемым антибактериальным препаратам являются:

- неумелое использование антибактериальных препаратов (несобюдение курса лечения, доз);
- назначение эмпирической антибактериальной терапии без адекватного выявления возбудителя;
- трудности своевременной и точной идентификации патогенных микроорганизмов.

Благодаря усилиям ученых и фармацевтической индустрии в распоряжении врачей сегодня имеется несколько классов антибактериальных препаратов с различными механизмами действия. Однако патогенные бактерии, в свою очередь, уже успели выработать немалое количество механизмов резистентности к применяемым антибиотикам (рис.).

При этом известно, что бактерии, которые приобрели гены антибиотикорезистентности, способны передавать их другим штаммам. Помимо передачи генов антибиотикорезистентности, огромной проблемой в настоящее время является формирование так называемых биопленок – симбиоза микроорганизмов, погруженных в выделяемый ими внеклеточный белково-полисахаридный матрикс.

Стадии развития бактериальных пленок:

1 – первоначальное закрепление бактерий на поверхности ткани;

2 – фиксация;

3 – созревание;

4 – образование взрослой биопленки в белково-полисахаридном каркасе;

5 – выброс бактерий/спор и образование новых колоний биопленок.

Следует отметить, что применение антибиотиков наиболее эффективно на первых трех стадиях формирования биопленок, в то время как воздействие на уже сформированную, зрелую биопленку и ее новые колонии представляет собой крайне сложную задачу, в особенности если речь идет о тяжелых гнойно-септических инфекциях. Очень часто формирование биопленок связано с врачебными манипуляциями, процедурами и оперативными вмешательствами, такими как эндопротезирование тазобедренного сустава, операции на клапанах сердца, катетеризация центральных вен, установка мочевых катетеров. К числу патогенных микроорганизмов, наиболее часто образующих биопленки, относят *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Enterococcus* spp., *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*.

В силу своей высокой распространенности в популяции очень значимой клинической проблемой остаются инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП). В настоящее время установлено, что наряду с патогенными бактериями в их этиологической структуре весомую роль играют респираторные вирусы и вирусно-бактериальные ассоциации. Наиболее распространенными вирусными возбудителями ИНДП являются коронавирусы, риновирусы, а также вирусы гриппа и парагриппа. На этапе первичного обследования пациента врачу необходимо принять решение о том, в каких условиях проводить лечение – амбулаторно или в стационаре. Амбулаторное ведение показано пациентам с сезонными острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ) или гриппом (при продолжительности симптомов <48 ч) без признаков поражения нижних дыхательных путей (НДП) и тяжелой сопутствующей патологии. Госпитализации подлежат пациенты с подозрением на пандемический грипп и/или с наличием признаков поражения НДП, а также дыхательной недостаточности. Признаками, указывающими на тяжесть состояния, являются частота дыхательных движений 25 в 1 мин и тахикардия 100 уд./мин. Госпитализация также показана пациентам с сопутствующими заболеваниями, повышающими риск развития осложнений. На этапе стационарного лечения пациентам с гриппом рекомендовано назначение специфических противовирусных препаратов при длительности симптомов заболевания <48 ч.

Одним из весомых факторов развития антибиотикорезистентности при ОРВИ является нерациональное применение антибактериальных средств.

Среди этиотропных лекарственных средств, применяемых в лечении гриппа и ОРВИ, выделяют противовирусные препараты прямого действия (озельтамивир и занамивир), которые ингибируют процесс внедрения вирусов в клетки и их репликацию, а также препараты опосредованного действия, активирующие клеточные механизмы противовирусной защиты (интерферон и его индукторы). Противовирусные препараты прямого действия имеют узкий спектр противовирусной активности и высокоэффективны в случае его точного соответствия возбудителю, поэтому они применяются только с целью лечения гриппа, вызванного вирусами гриппа А и В. Интерферон и его индукторы характеризуются широким спектром противовирусного действия, что дает возможность применять их при различных ОРВИ.

В настоящее время все шире применяется препарат Циклоферон® – низкомолекулярный индуктор интерферона, обладающий широким спектром биологической активности: противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной.

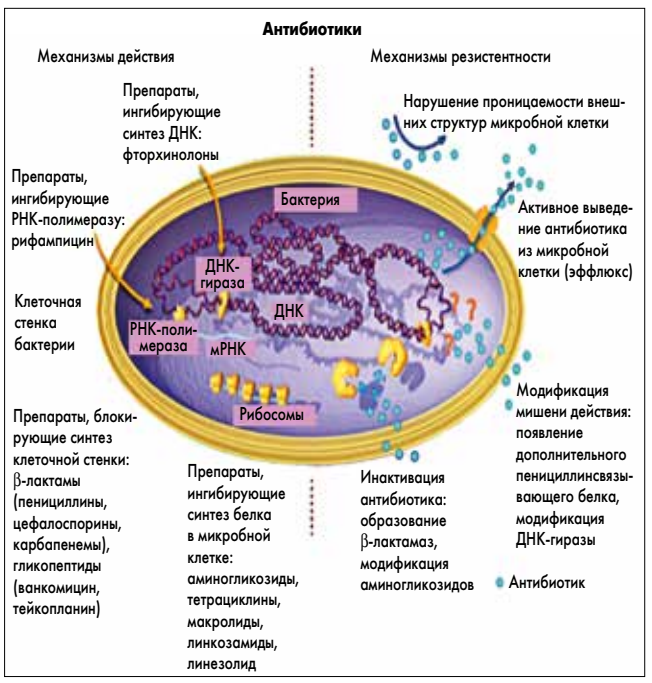


Рис. Механизмы действия антибиотиков и механизмы формирования резистентности к ним

Циклоферон® представляет собой оригинальный лекарственный препарат, химическая структура которого не имеет аналогов в мире. Он может применяться как парентерально (в форме раствора для инъекций), так и перорально (в форме таблеток). Циклоферон® индуцирует высокие титры α-, β- и γ-ИНФ в органах и тканях, которые содержат лимфоидные элементы (слизистой оболочке тонкого кишечника, селезенке, печени, легких), реализуя таким образом свое противовирусное действие. Иммуномодулирующий эффект препарата Циклоферон® выражается в активации фагоцитоза, естественных киллерных клеток, цитотоксичных Т-лимфоцитов и коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях различного происхождения. Противовоспалительное действие препарата обусловлено стимуляцией нейтрофилов периферической крови с увеличением их противовоспалительного потенциала.

Циклоферон® циркулирует в крови в свободном и/или связанном с белками состоянии и способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Этот препарат может назначаться при различных вирусных и вирусно-бактериальных инфекциях, а также в комплексной терапии целого ряда острых и хронических бактериальных инфекций в качестве компонента иммунотерапии.

Циклоферон® разрешен к применению у детей в возрасте старше 4 лет.

Безусловно, приоритетный интерес для врачей первичного звена здравоохранения представляют возможности профилактического применения препарата Циклоферон® в периоды сезонного подъема заболеваемости ОРВИ.

Эффективность применения препарата Циклоферон® как средства экстренной профилактики в организованных коллективах в период повышенной заболеваемости ОРВИ и гриппом доказана в рамках многоцентровых рандомизированных контролируемых постмаркетинговых исследований, включая клинико-эпидемиологические исследования с участием 22 510 человек.

На фоне приема Циклоферона частота осложнений после перенесенного гриппа уменьшается в 20 раз (табл.).

Таблица. **Частота осложнений после гриппа (М.Г. Романцов и др., 2012)**

Осложнения	Группы больных	
	Циклоферон®, n=266	Симптоматическая терапия, n=256
Осложненное течение гриппа	**2,2%**	**21,4%**
Острый бронхит		9,5%
Ангина		2,4%
Пневмония	2,2%	7,1%
Повторные заболевания		2,4%

Для профилактики ОРВИ или гриппа Циклоферон® назначают внутрь по 2-4 таблетки на прием в 1, 2, 4, 6 и 8-е сутки приема. У больных со сниженной иммунной защитой с этой целью Циклоферон® рекомендуют принимать по 2 таблетки на прием в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-и сутки. Детям Циклоферон® назначают в возрастной дозировке: от 4 до 6 лет – по 0,15 г (1 таблетка), от 7 до 11 лет – по 0,3-0,45 г (2-3 таблетки), старше 12 лет – по 0,45-0,6 г (3-4 таблетки) на прием в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-и сутки.

Таким образом, применение препарата Циклоферон® в профилактике и лечении целого ряда вирусных инфекций открывает новые возможности для того, чтобы снизить частоту необоснованного назначения антибиотиков. Циклоферон® обладает высокой эффективностью и безопасностью, которая доказана в многочисленных клинических исследованиях – на сегодняшний день их насчитывается уже более 200. Циклоферон® производится в полном соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики (GMP) и применяется в более чем 15 странах. Преимущества препарата Циклоферон® были по достоинству оценены и украинскими врачами – в нашей стране он успешно используется на протяжении уже более 18 лет.

Подготовили ***Елена Терещенко*** *и* ***Марина Титомир***

Збудники гострого бронхіту: роль бактеріальної інфекції

Гострий бронхіт (ГБ) – запалення верхніх дихальних шляхів, що характеризується кашлем та/або виділенням мокротиння і зазвичай триває від 1 до 3 тижнів. Це одна з найчастіших хвороб у загальнотерапевтичній практиці, і багато пацієнтів з ГБ отримують антибіотикотерапію.

Традиційно головним збудником ГБ вважалися віруси, і цим обґрунтовували обмежену користь антибіотиків. Проте в попередніх дослідженнях віруси були виділені лише у 8-23% випадків позалікарняного ГБ, що не дозволяє зробити висновок про віруси як головну причину ГБ. Macferlane і співавт. (2001) ідентифікували віруси лише у 19% пацієнтів з ГБ, натомість типові та атипові бактерії були виявлені у 25,9 та 23,7% пацієнтів відповідно. В інших дослідженнях частота ідентифікації бактеріальних збудників у пацієнтів з ГБ досягала 45%. Крім того, значна частина пацієнтів з ГБ можуть мати змішані вірусно-бактеріальні інфекції. **Про важливість ролі бактеріальних патогенів у розвитку ГБ також свідчать результати нещодавнього великого дослідження, проведеного у Великій Британії, згідно з якими антибіотики значно зменшують ризик пневмонії після ГБ.**

Метою цього дослідження було визначити частоту та характеристики вірусних, бактеріальних і змішаних інфекцій у пацієнтів з позалікарняним ГБ.

Методи

До дослідження проспективно залучали дорослих пацієнтів з ГБ. До призначення антибіотиків в усіх пацієнтів отримували зразки мокротиння для подальшого проведення мікроскопічного (фарбування за Грамом) і бактеріологічного досліджень, а також полімеразної ланцюгової реакції.

Пацієнтів з типовими проявами інфекції верхніх дихальних шляхів або симптомами грипу протягом епідемічного періоду з дослідження виключали. У деяких випадках для виключення пневмонії проводили рентгенографію органів грудної порожнини. Іншими критеріями виключення були лікування антибіотиками в останні 7 днів, загострення хронічної хвороби легенів протягом останніх 6 міс, активне вогнище на рентгенограмах грудної клітки або параназальних синусів (за наявності), імуноскомпрометований стан та підтверджена альтернативна причина кашлю (наприклад, нещодавній початок лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, пневмонія, алергічний риніт, синусит, гастроезофагеальний рефлюкс тощо).

Результати

У дослідження включили 811 пацієнтів. Адекватні для аналізу зразки мокротиння були наявні у 291 (35,9%) пацієнта; у цих хворих частіше визначали гнійне мокротиння та симптоми з боку нижніх дихальних шляхів (табл. 1).

Мікробіологічні дані. Серед пацієнтів з адекватними зразками мокротиння віруси були ідентифіковані у 36,1%, найчастіше – риновірус (25,9%) і коронавірус (3,8%). Коінфекція більше ніж 1 вірусом визначалась у 16 (5,5%) пацієнтів, зазвичай це були поєднання риновірусу з ентеровірусом або аденовірусом. Віруси ідентифікувалися переважно восени та взимку (рис.1).

Атипові патогени (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* та *Bordetella pertussis*) були визначені у 15,1% пацієнтів, типові бактерії (загалом 165 різних штамів) – у 43,3%. Серед типових бактерій найчастіше ідентифікувалися *Haemophilus influenzae* (13,4%) і *Streptococcus pneumoniae* (10,3%). Коінфекція більше ніж 1 типовою бактерією спостерігалась у 6,2% пацієнтів (табл. 2, рис. 2).

Змішані інфекції (принаймні 1 типова чи атипова бактерія + принаймні 1 вірус) були присутні у 18,9% пацієнтів.

Таблиця 1. **Клінічні симптоми у 811 пацієнтів з гострим бронхітом**

Характеристики	Усі пацієнти (n=811)	Пацієнти з адекватним для аналізу зразком мокротиння* (n=291)
Тривалість кашлю, дні	8,06±6,49	6,98±5,15
Кількість мокротиння (помірна або велика), n (%)	335 (41,3)	156 (53,6)
Гнійне мокротиння, n (%)	389 (48,0)	165 (56,7)
Ринорея, n (%)	283 (34,9)	111 (38,1)
Біль у горлі, n (%)	272 (33,5)	108 (37,1)
Задишка, n (%)	89 (11,0)	33 (11,3)
Лихоманка, n (%)	32 (3,9)	16 (5,5)
Біль у грудній клітці, n (%)	94 (11,6)	32 (11,0)
Свистяче дихання, n (%)	64 (7,9)	34 (11,7)
Крепітація, n (%)	74 (9,1)	35 (12,0)
Хрипи, n (%)	240 (29,6)	108 (37,1)
Стридор, n (%)	16 (2,0)	10 (3,4)

** Зразки мокротиння вважали адекватними, якщо вони відповідали IV або V ступеню за класифікацією Мюррея – Вашингтона.*

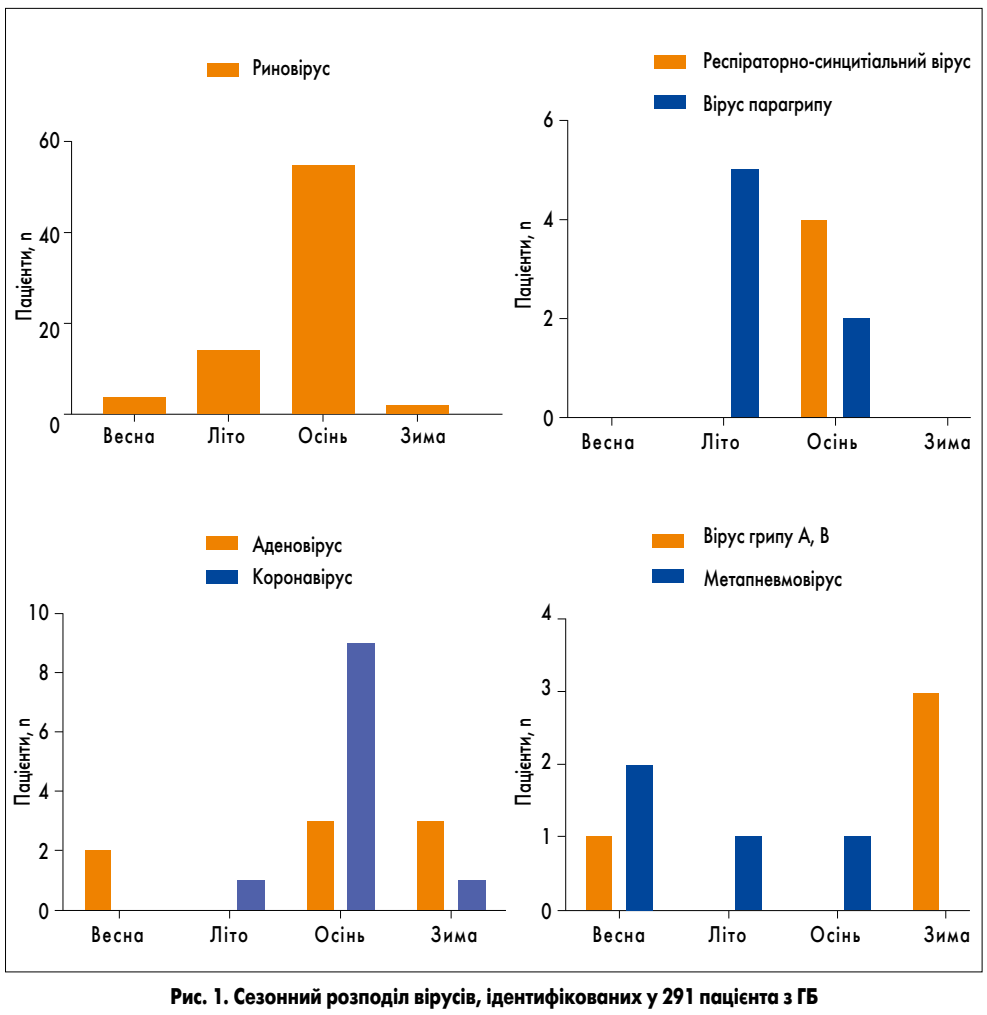


Рис. 1. Сезонний розподіл вірусів, ідентифікованих у 291 пацієнта з ГБ

Чисті бактеріальні або вірусні інфекції визначались у 33,7 та 17,2% відповідно. Понад 50% пацієнтів з вірусними інфекціями мали супутню інфекцію принаймні 1 бактеріальним патогеном. Серед вірусів з бактеріями найчастіше поєднувався риновірус (72,7%).

Мікроорганізми залежно від наявності хронічної легеневої патології. Загальна поширеність вірусних інфекцій була подібною в пацієнтів з хронічними захворюваннями легенів (ХЗЛ) та в пацієнтів без ХЗЛ.

Обговорення

Проведене дослідження є одним з найбільших проспективних багатоцентрових досліджень з вивчення мікробіології ГБ.

Результати показали, що приблизно 50% пацієнтів з ГБ і адекватним для аналізу зразком мокротиння мають бактеріальну інфекцію (типову чи атипову), і в >50% пацієнтів з вірусною інфекцію також визначається бактеріальна інфекція.

У деяких рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях антибіотики демонстрували лише мінімальну користь у лікуванні ГБ. Це дало підстави вважати, що ГБ є переважно вірусним захворюванням. Відповідно, попередні дослідження зазвичай фокусувалися на вірусній етіології ГБ й не передбачали бактеріологічного аналізу мокротиння або у них застосовували лише серологічні тести, через що роль бактерій при ГБ могла бути недооціненою. Creer і співавт. (2006) виявили бактерії та віруси у 26 і 63% пацієнтів з ГБ відповідно, через що дійшли висновку про відносну рідкість бактеріальної інфекції. Проте зразки мокротиння в цьому дослідженні були наявні лише в незначної частки пацієнтів; у більшості хворих аналізували мазки або назальний аспірат на наявність вірусів. Натомість в обговорюваному дослідженні зразки мокротиння отримували в усіх пацієнтів для одночасного визначення вірусних, типових та атипових бактеріальних збудників.

Незначна користь від антибіотикотерапії в попередніх дослідженнях може мати декілька пояснень. По-перше, пацієнти, які брали участь у цих дослідженнях, являли собою неоднорідну популяцію, і значна частка хворих могла мати лише гостру інфекцію верхніх дихальних шляхів. По-друге, використання терміна «бактеріальна інфекція в нижніх дихальних шляхах» не обов'язково передбачає потребу в антибіотикотерапії. Багато цих інфекцій можна лікувати без антибіотиків. По-третє, навіть якщо бактеріальні інфекції лікували із застосуванням антибіотиків, суб'єктивні симптоми, наприклад післяінфекційний кашель або синдром кашлю верхніх дихальних шляхів, могли зберігатися. Цікаво, що в рандомізованому контрольованому дослідженні в пацієнтів з інфекціями верхніх дихальних шляхів антибіотики були клінічно ефективними в підгрупі хворих, в яких носоглотковий секрет містив респіраторні бактерії (Kaiser et al., 1996). Хоча наявність бактеріальних агентів не завжди свідчить про хворобу, у деяких таких пацієнтів антибіотикотерапія може мати клінічну користь. Об'єктивними маркерами, що дозволяють відібрати пацієнтів – кандидатів на призначення антибіотиків, можуть бути рівні С-реактивного білка та прокальцитоніну.

У попередніх дослідженнях поширеність вірусної інфекції при ГБ становила 9,2-61,3%, найчастіше визначались риновірус і вірус грипу. Важливо, що далеко не всі дослідження проводилися протягом усього року; зазвичай спостереження обмежувалися зимовим сезоном, коли зростає захворюваність на грип. В обговорюване дослідження пацієнтів включали протягом всього року, при цьому взимку було відібрано менше хворих через намагання виключити осіб з типовими проявами грипу в епідемічний сезон (грудень – лютий).

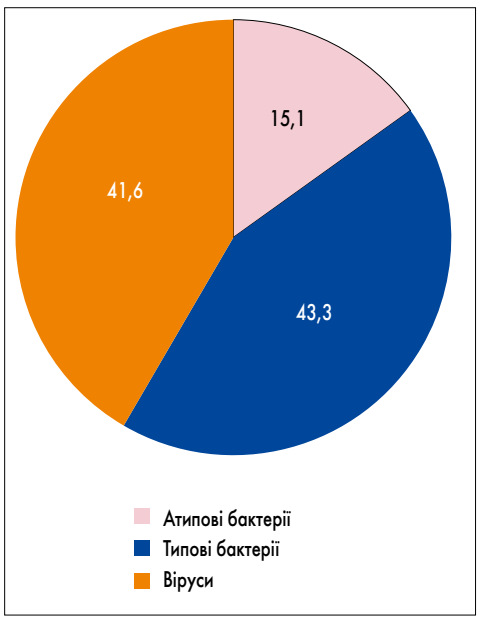


Рис. 2. Розподіл мікроорганізмів, ідентифікованих у пацієнтів з ГБ

Таблиця 2. **Мікроорганізми, ідентифіковані у 291 пацієнта з ГБ та адекватним для аналізу зразком мокротиння**

Етіологічний агент	n (%)
Вірусні патогени (n = 105/291)	
Rhinovirus	75 (25,8)
Coronavirus	11 (3,8)
Adenovirus	8 (2,7)
Parainfluenza virus	7 (2,4)
Enterovirus	6 (2,1)
Human metapneumovirus	4 (1,4)
Respiratory syncytial virus	4 (1,4)
Influenza A	3 (1,0)
Human bocavirus	2 (0,7)
Influenza B	1 (0,3)
Множинна вірусна коінфекція	16 (5,5)
Атипові бактеріальні патогени (n = 44/291)	
Mycoplasma pneumoniae	18 (6,2)
Legionella pneumophila	15 (5,2)
Bordetella pertussis	11 (3,8)
Chlamydophila pneumoniae	1 (0,3)
Типові бактеріальні патогени (n = 126/291)	
Haemophilus influenzae	39 (13,4)
Streptococcus pneumoniae	30 (10,3)
Klebsiella pneumoniae	20 (6,9)
Moraxella catarrhalis	17 (5,8)
Staphylococcus aureus	14 (4,8)
Pseudomonas aeruginosa	8 (2,7)
Haemophilus parainfluenzae	5 (1,7)
Group B β-hemolytic Streptococcus	3 (1,0)
Group A β-hemolytic Streptococcus	2 (0,7)
Stenotrophomonas maltophilia	2 (0,7)
Streptococcus agalactiae	1 (0,3)
Інші грамнегативні палички	5 (1,7)
Множинна типова бактеріальна інфекція	18 (6,2)

У проведеному дослідженні найчастішим бактеріальним патогеном була гемофільна паличка (*H. influenzae*), другу позицію посідав пневмокок (*S. pneumoniae*), що загалом відповідає даним попередніх робіт. Частота виявлення *S. pneumoniae* могла б бути ще вищою за умови визначення пневмококових антигенів у мокротинні й сечі (у дослідженні аналізували лише мокротиння бактеріологічно). Примітно, що *S. pneumoniae* частіше ізолювали в пацієнтів старшого віку (≥60 vs <40 років: 15,0 vs 7,3%; p=0,075).

Змішані інфекції були діагностовані у 18,9% пацієнтів з ГБ (у попередніх дослідженнях – у 22-32% хворих на інфекції нижніх дихальних шляхів). Найбільш типовою комбінацією було поєднання бактеріальної та вірусної інфекції; серед вірусів у мікст-інфекціях найчастіше був присутній риновірус. Можливо, риновірусна інфекція діє як тригер розвитку вторинної бактеріальної інфекції.

Таким чином, типові та атипові бактеріальні інфекції як етіологічний чинник були виявлені у 58% пацієнтів з позалікарняним ГБ, які мали адекватний для аналізу зразок мокротиння. Крім того, понад 50% пацієнтів з вірусною інфекцію мали принаймні 1 супутню інфекцію бактеріальним патогеном. Отримані результати можуть змінити усталені рекомендації щодо рутинного непризначення антибіотиків пацієнтам з ГБ. У подальших дослідженнях доцільно визначити категорії пацієнтів з ГБ, які з більшою ймовірністю отримають користь від антибіотикотерапії.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується у скороченні.

Park J.Y. et al. Microorganisms Causing Community-Acquired Acute Bronchitis: The Role of Bacterial Infection. PLoS One. 2016 Oct 27; 11 (10): e0165553.

Підготував ***Андрій Малацківський***

Від редакції

На гострий бронхіт (ГБ) щорічно хворіють близько 5% осіб, і 90% з них звертаються по медичну допомогу. Найвища захворюваність на ГБ спостерігається в дітей першого року життя (250 випадків на 1000 дітей на рік). Антибіотики пацієнтам з клінічним діагнозом ГБ призначають приблизно у 70% випадків (M.L. Barnett et al., 2010).

Загальнопоширеною є думка, що лише 10% епізодів ГБ спричинені бактеріальними патогенами, а 85-95% – вірусами, попри те що в більшості хворих віруси не ідентифікуються. Цікаво, що в роботах, де наводяться ці цифри, зазвичай відсутні посилання на першоджерела – реальні дослідження з етіології ГБ.

Переважна вірусна етіологія ГБ вважається аксіомою, але насправді масштабні дослідження етіології ГБ із застосуванням сучасних мікробіологічних методів дотепер не проводилися. Дослідження, які вказують на провідну роль вірусів у розвитку ГБ, мають суттєві методологічні недоліки, як-то малий розмір вибірки, залучення пацієнтів з узагальненим діагнозом «інфекція нижніх дихальних шляхів», нетривалий період включення тощо.

Натомість перевагами обговорюваного дослідження Park і співавт. (2016), яке спонукає переглянути роль бактерій в етіології ГБ, є багатоцентровий проспективний дизайн, відносно велика кількість залучених пацієнтів, застосування сучасних методів ідентифікації збудників, включення пацієнтів протягом всіх сезонів року, а головне – чіткі критерії включення/виключення. Отже, результати дослідження засвідчили, що в дорослих пацієнтів з позалікарняним ГБ та адекватним для аналізу зразком мокротиння у 58% випадків ідентифікуються бактерії, зокрема, **у 15% випадків – атипові бактеріальні збудники.**

Оскільки мокротиння збирали звичайним способом (не за допомогою бронхоскопії), не можна виключити, що у зразки не потрапили коменсальні мікроорганізми з ротоглотки. Але проти цього свідчить те, що найчастішими ідентифікованими збудниками були гемофільна паличка та пневмокок, здатні викликати в людини тяжкі інвазивні інфекції.

У Кокранівському метааналізі порівнювали ефективність азитроміцину та амоксициліну або амоксициліну/клавуланату стосовно клінічної невдачі, мікробної ерадикації та частоти побічних ефектів у хворих на інфекції нижніх дихальних шляхів (M. Laopaiboon et al., 2015). Загалом препарати показали подібні результати, проте в підгрупі пацієнтів з ГБ імовірність клінічної невдачі була на 37% нижчою при лікуванні азитроміцином. Крім того, азитроміцин значно рідше викликав побічні ефекти.

Як вже згадувалося, антибіотики при ГБ застосовуються у понад 2/3 випадків, при цьому 87,0% усіх призначень становлять макроліди (L. Grigoryan et al., 2017). Звичайно, відповідаючи на запитання про доцільність проведення антибіотикотерапії в конкретного пацієнта з ГБ, доводиться зважати, з одного боку, на потенційний ризик зростання резистентності патогенів і можливі побічні ефекти препарату, а з іншого – на очікувану користь, і не лише для пацієнта (прискорення одужання, запобігання ускладненням і зайвим витратам на подальше лікування), а й для інших людей (зменшення циркуляції респіраторних патогенів тощо). Але якщо пацієнту з ГБ й призначати антибіотик, то це має бути препарат, активний проти *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* і атипових бактерій. Серед препаратів першої лінії такими є азитроміцин і доксициклін. Проте в педіатричній практиці застосування доксицикліну є обмеженим, дітям до 12 років він взагалі протипоказаний.

Натомість спектр дії азитроміцину включає всі основні бактеріальні патогени (типові й атипові), які були ідентифіковані в дослідженні Park і співавт. у дорослих пацієнтів. Щодо дітей, то, як відомо, атипові збудники в них виявляються значно частіше, ніж у дорослих. Наприклад, Wu і співавт. (2014) проаналізували 10 435 зразків сироватки, отриманих від госпіталізованих дітей з гострими респіраторними симптомами, і встановили, що найчастішим патогеном була *M. pneumoniae* (56,9% випадків).

Звісно, дослідження Park і співавт. навряд чи змінить рекомендації з лікування ГБ, проте воно є підставою для подальшого вивчення етіології захворювання та визначення груп пацієнтів, які з найвищою імовірністю отримають користь від антибіотикотерапії.

Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України

20 квітня
2018 року

ГЕНЕРАЛЬНИЙ СПОНСОР ЗАХОДУ:
SANOFI

Науково-практична конференція
АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ
ДИТЯЧОЇ НУТРИЦІОЛОГІЇ

Конференція внесена
до офіційного Реєстру
МОЗ 2018 року

ДЕПО
КОНФЕРЕНЦ-ХОЛ
м. Київ, вул. Антоновича, 50,
Конференц-хол "ДЕПО"
(м. Олімпійська)

Початок реєстрації о 9:00, початок заходу о 9:30
Попередня реєстрація дає право безкоштовної участі у Конференції. Реєструйтесь на сайті www.gastrokids.com.ua,
за телефоном: (044) 469-11-40, або ж надіславши листа на електронну пошту: org@gastrokids.com.ua

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки: Президента України; Кабінету Міністрів України
Офіційна підтримка: Міністерства охорони здоров'я України; Київської міської державної адміністрації
Генеральний партнер: Canon
Під патронатом: Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
Організатори: Національна академія медичних наук України; НМАПО імені П. Л. Шупика; Компанія LMT
Офіційний партнер: Medical School

IMF IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
НСМ МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

25–27 квітня
2018 року

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б
Київ Експо Плаза

35 КРАЇН | 60 НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
400 ЕКСПОНЕНТІВ | 750 ДОПОВІДАЧІВ
15000 ВІДВІДУВАЧІВ | 100 ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я
PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

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

З питань участі у виставках:
+380 (44) 206-10-16
med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99
congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2018 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28:

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

Передплатний індекс – 37638
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 280,00 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
  р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005,
  код ЄДРПОУ 38419785
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України»,
03035,м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Телефон відділу передплати (044) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com

Повідомлення

Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»; ПАТ «УкрСиббанк»
Код ЄДРПОУ: 38419785
Розрахунковий рахунок: 26007628853200
МФО банку: 351005
Призначення та період платежу:
Платник:
Контролер:
Касир:
Бухгалтер:

Квитанція

Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»; ПАТ «УкрСиббанк»
Код ЄДРПОУ: 38419785
Розрахунковий рахунок: 26007628853200
МФО банку: 351005
Призначення та період платежу:
Платник:
Контролер:
Касир:

Л.Г. Кирилова, д. мед. н., науковий керівник відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, **О.О. Мірошников**, **О.О. Юзва**, **Л.П. Михайлець**, відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»; **О.В. Радзіховська**, НДСЛ «ОХМАТДИТ», медико-генетичний центр, м. Київ; **А.Л. Горб**, КП «Херсонська дитяча обласна клінічна лікарня»

Л.Г. Кирилова

О.О. Мірошников

О.О. Юзва

Клінічні маски лейкодистрофій у дитячому віці

Хвороба Канаван та метахроматична лейкодистрофія

Лейкодистрофії становлять групу нейродегенеративних захворювань, які уражують переважно білу речовину головного мозку та можуть викликати тяжкі неврологічні розлади у дітей. Важливим методом для підтвердження діагнозу є магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, проте, незважаючи на існування сучасних методів нейровізуалізації, своєчасна діагностика цих захворювань залишається складною проблемою. Лейкодистрофії часто перебігають під клінічними масками інших неврологічних і психіатричних розладів. Від початку клінічних проявів до постановки правильного діагнозу пацієнти зазвичай проходять довгий шлях. Для своєчасного розпізнавання цих станів необхідне знання клінічних особливостей їх перебігу, а також можливостей інструментальної, лабораторної та генетичної діагностики, результати яких можуть бути вирішальними у встановленні правильного діагнозу. Ми наводимо приклади з власного досвіду щодо діагностичного шляху постановки діагнозу в дітей із двома формами лейкодистрофій – хворобою Канаван та метахроматичною лейкодистрофією (МЛД).

Проблема діагностики та лікування орфанних захворювань є важливим викликом для сучасного суспільства. Так, P.A. Engel і співавт. [1] звертають увагу на те, що середній час від появи перших симптомів орфанного захворювання до встановлення точного діагнозу – близько 4,8 років.

У цій публікації ми наводимо власний досвід діагностики двох різних форм лейкодистрофій – фатальних орфанних захворювань центральної нервової системи (ЦНС): хвороби Канаван та МЛД, кожна з яких має власні особливості клінічного перебігу, результатів нейровізуалізації, біохімічних і генетичних тестів, а також сучасні дані світової літератури про ці захворювання. Особливістю вказаних захворювань є те, що вони перебігають у дитячому віці під масками таких станів, як гідроцефалія, макроцефалія, дитячий церебральний параліч або психіатричні захворювання (зокрема, шизофренія), однак мають злоякісний прогресуючий перебіг і несприятливий кінець.

Лейкодистрофії є групою генетично детермінованих захворювань, що характеризуються переважним ураженням білої речовини нервової системи. Більшість лейкодистрофій мають тяжкий прогресуючий перебіг і фатальний кінець, причому їх лікування не завжди є ефективним.

З кінця XIX століття у науковій літературі почали з'являтися описи пацієнтів, які мали прогресуючі ураження нервової системи, у яких на аутопсії виявлявся дифузний склероз головного мозку, викликаний дегенерацією білої речовини. Ці захворювання протиставлялися дослідниками розсіяному склерозу, описаному у 1868 р. Ж-М. Шарко. Починаючи з 1899 р. протягом наступних 30 років були описані хвороби Пеліцеуса – Мерцбахера (1899 та 1910 рр.), Краббе (1916 р.), Канаван (1928 та 1931 рр.) та МЛД [2].

Сучасні підходи до класифікації лейкодистрофій засновані на особливостях патогенезу окремих форм, а саме переважного ураження певного компоненту білої речовини [3]. За цим принципом виділяють мієлінопатії, які виникають унаслідок дефекту мієліну або олігодендроцитів (лейкодистрофії з гіпо- або демієлінізацією, лейкодистрофії з вакуолізацією мієліну), астроцитопатії, лейко-аксонопатії, мікрогліопатії та лейко-васкулопатії (табл.). Новітню класифікацію лейкодистрофій запропонувала данський невролог Marjo van der Knaap, ім'ям якої, зокрема, названа мегаленцефалічна лейкодистрофія з субкортикальними кістами.

Хвороба Канаван

Хвороба Канаван є класичною формою генетично детермінованої лейкодистрофії – мієлінопатії з переважанням у патогенезі вакуолізації мієліну. Хвороба Канаван відома також під такими назвами, як лейкодистрофія Канаван – ван-Богарта – Бертранда, спонгіозна дегенерація ЦНС, інфантильна спонгіозна дегенерація, дефіцит аспартоацилази та N-ацетиласпартатова ацидурія [4].

Уперше це захворювання описали Globus та Straussy 1928 року, а пізніше, у 1931 р., відома американська паталогоанатом Міртель Канаван (1879-1953) (рис. 1) описала летальний випадок захворювання дитини з прогресуючою макроцефалією, у якої на аутопсії була виявлена спонгіозна дегенерація білої речовини головного мозку [5].

Тільки у 1988 р. було встановлено етіологічний чинник хвороби Канаван, коли Matalonetal і співавт. виявили підвищений рівень N-ацетиласпартату у сечі хворих дітей, а у 1993 р. було виявлено ген-регулятор ферменту аспартоацилази (ASPA), мутації якого викликають це захворювання [6].

На сьогодні виділяють дві клінічні форми хвороби Канаван – неонатальну та ювенільну [7]. У більшості випадків спостерігається саме неонатальна, або інфантильна форма хвороби Канаван. Діти народжуються клінічно здоровими, після чого триває період благополуччя, однак у віці 3-5 міс починає розвиватися макроцефалія і затримка психомоторного розвитку. Затримка розвитку прогресує з віком. У новонароджених порушується функція смоктання, фіксація погляду та контроль за триманням голови. У подальшому у дітей із хворобою Канаван вповільнюється моторний розвиток – відсутні навички сидіння, вставання та ходи, також додається затримка домовленнєвого розвитку у вигляді відсутності гуління та лепету. Відмічаються порушення соціальної взаємодії у вигляді відсутності фіксації погляду та усмішки, однак деякі діти можуть взаємодіяти з оточуючими, усміхатися та слідкувати за предметами. М'язовий тонус на початку захворювання знижений, однак із часом змінюється на спастичний. У хворих дітей розвивається атрофія зорового нерва, що зумовлює відсутність реакції стеження та фіксації погляду. Ураження слуху не характерне. З віком симптоми захворювання прогресують, у термінальних стадіях пацієнти переважно не можуть рухатися та ковтати, розвиваються епілептичні напади. Прогноз при хворобі Канавана несприятливий, більшість пацієнтів не доживає до другого десятиріччя [8].

Таблиця. **Сучасна класифікація лейкодистрофій (за van der Knaap, Bugiani, 2017)**

Мієлінопатії 1) з гіпомієлінізацією: а) хвороба Пеліцеуса – Мерцбахера; б) периферична невропатія з центральною гіпомієлінізацією Варденбурга – Гіршпрунга; в) *Cx47*-зв'язана хвороба Пеліцеуса – Мерцбахера; г) Х-зчеплена гіпомієлінізація структур, що рано мієлінізуються (HEMS-синдром); 2) з демієлінізацією: а) МЛД; б) множинний дефіцит сульфатази; в) глобоїдно-клітинна лейкодистрофія (хвороба Краббе); г) Х-зчеплена адренолейкодистрофія	Лейко-аксонопатії 1) гіпомієлінізація з атрофією базальних ганглій та мозочка; 2) гіпомієлінізація з вродженою катарактою; 3) нейродегенеративні захворювання з раннім початком: а) ганліозидози GM1 та GM2; б) інфантильний нейрональний цероїдний ліпофусциноз; в) *AGC1*-зв'язане захворювання; г) *AIMP1*-зв'язане захворювання; д) *HSPD1*-зв'язане захворювання; 4) *Pol III*-зв'язана лейкодистрофія; 5) лейкоенцефалопатія із залученням стовбура мозку та спинного мозку й підвищенням лактату; 6) лейкоенцефалопатія із залученням стовбура мозку та спинного мозку і спастичністю у нижніх кінцівках; 7) гігантська аксональна невропатія
Лейкодистрофії з вакуолізацією мієліну 1) мітохондріальні захворювання з лейкоенцефалопатією; 2) фенілкетонурія; 3) хвороба Канаван; 4) інші порушення обміну амінокислот; 5) *Cx32*-зв'язана (Х-зчеплена) хвороба Шарко – Марі – Тута	Мікрогліопатії 1) *CSF1R*-зв'язане захворювання: а) спадкова дифузна лейкоенцефалопатія зі сфероїдами; б) пігментна ортохроматична лейкодистрофія; 2) хвороба Насу – Хакола
Астроцитопатії 1) хвороба Александера; 2) мегаленцефалічна лейкодистрофія з субкортикальними кістами; 3) *ClC-2*-зв'язана хвороба; 4) хвороба «зникаючої» білої речовини; 5) синдром Айкарді – Гутьєрес; 6) окулодентодигітальна дисплазія (*Cx43*) (синдром Мейер – Швикерата – Вейерса); 7) гігантська аксональна невропатія	Лейко-васкулопатії 1) церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія із субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією; 2) церебральна аутосомно-рецесивна артеріопатія із субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією; 3) катепсін-А-зв'язана артеріопатія з інсультами та лейкоенцефалопатією; 4) церебральна амілоїдна ангіопатія; 5) лейкоенцефалопатія з кальцифікатами та кістами

Рис. 1. Міртель Канаван — відома американська патолог, автор першого наукового опису хвороби Канаван

На аутопсії зазвичай відмічається субкортикальна спонгіозна дегенерація білої речовини. При електронній мікроскопії виявляються набряклі астроцити, які містять вакуолі та ушкоджені мітохондрії [9].

Залежно від типу генетичної мутації гена ASPA можуть бути різні клінічні прояви хвороби Канаван. Діти з гомозиготною мутацією *Tyr231Ter* (з відсутністю ферментної активності) клінічно відрізняються від осіб із гомозиготною мутацією *Glu285Ala* (залишкова ферментна активність) відсутністю різкого прогресування захворювання.

Діти з ювенільною формою хвороби Канаван, як правило, народжуються без ознак захворювання, ростуть та розвиваються з мінімальною затримкою психомоторних навичок. При обстеженні таких дітей часто виявляється підвищений рівень N-ацетил-аспартату в сечі. На МРТ головного мозку за цієї форми захворювання можуть бути виявлені зміни у вигляді підвищеного сигналу в базальних гангліях. Для ювенільної форми хвороби Канаван характерні одиничні мутації (*Tyr288Cys*, *Arg71His* або *Pro257Arg*) із залишковою активністю ферменту аспартоацилази, що зумовлює «м'який» перебіг захворювання. У таких випадках може бути виявлений підвищений рівень ацетиласпартату в сечі та відсутність змін на МРТ головного мозку [10-12].

Мутація виникає в гені ASPA, що бере участь у метаболізмі N-ацетиласпартату. Ця мутація має аутосомно-рецесивний тип успадкування. Клінічні прояви хвороби Канаван виникають при успадкуванні аномального гена від кожного з батьків за менделевським типом. Якщо людина отримує один нормальний ген і один мутантний, вона буде носієм цієї хвороби, але, як правило, клінічні прояви відсутні.

Ген хвороби Канаван був картований на 17 хромосомі (*17pter-P13*). Цей ген ASPA кодує аспартоацилазу – фермент, який метаболізує N-ацетиласпарагінову кислоту. N-ацетиласпарагінова кислота є сполукою, яка відіграє важливу роль у функціонуванні білої речовини мозку. У результаті ураження аспартоацилази відбувається накопичення N-ацетил-аспарагінової кислоти в тканині головного мозку. Ознакою хвороби Канаван є аномально високий рівень N-ацетил-аспарагінової кислоти, що може бути виявлений при проведені МР-спектроскопії. Відповідно до однієї з теорій патогенезу важлива роль відводиться N-ацетиласпарагіновій кислоті як компоненту регуляції водного метаболізму у білій речовині головного мозку. При порушенні функції аспартоацилази виникає хронічний набряк з утворенням кістоподібних порожнин (спонгіозна вакуолізація) у білій речовині мозку, а також утворення аномальних мітохондрій в астроцитах [13, 14].

Хвороба Канаван не має статевої вибірковості, частота ураження осіб чоловічої та жіночої статі є однаковою. Виявлена висока частота носійства мутантного гена у популяції євреїв-ашкеназі (близько 1 на 40-58 осіб). Ризик народження хворої дитини серед євреїв-ашкеназі становить 1 на 6400-13456 випадків. Загальна поширеність і захворюваність на сьогодні не відома [15].

Діагноз в осіб із неонатальною формою хвороби Канаван спирається на показники високої концентрації N-ацетил-аспарагінової кислоти (NAA) в сечі. За ювенільної форми хвороби Канаван показник N-ацетиласпарагінової кислоти сечі може бути злегка підвищений. Отже, аналіз сечі є відносно дешевим та інформативним методом для скринінгової діагностики цього захворювання. Остаточно для підтвердження діагнозу необхідна молекулярно-генетична діагностика мутації гена ASPA, що кодує фермент аспартоацилазу [16, 17]. Також проводиться визначення активності аспартоацилази у культурі фібробластів, причому зниження її активності підтверджує діагноз навіть за відсутності мутації гена ASPA. Електроенцефалограма може бути корисною у виявленні епілептиформної активності, при цьому фонова активність зазвичай є дифузно уповільненою [8].

Пренатальна генетична діагностика може бути здійснена шляхом вимірювання концентрації N-ацетиласпарагінової кислоти в амніотичній рідині [18]. Проте остаточний діагноз виставляється після проведення молекулярно-генетичного дослідження.

МРТ дозволяє виявити дифузну дегенерацію білої речовини переважно у субкортикальних відділах. Водночас центральні ділянки білої речовини, такі як перивентрикулярна зона та внутрішня капсула, часто залишаються інтактними на початку захворювання. У подальшому до патологічного процесу залучаються бліда куля й таламус, однак хвостате ядро та лушпина не уражуються [19].

На сьогодні ефективного патогенетичного й етіологічного лікування немає, використовується тільки симптоматична терапія. Проте проводяться клінічні випробовування нових методів лікування, описані методики втручання в генетичну поломку гена ASPA для усунення дефектного гена [20]. Інший напрям – це метаболічна терапія з використанням цитрату літію, що має здатність зменшувати рівень N-ацетил-аспарагінової кислоти в головному мозку [21]. Також виявлено здатність гліцерил триацетату зменшувати рівень N-ацетиласпарагінової кислоти у мозку хворих мишей і поліпшувати моторні функції. Сьогодні терапія гліцерил триацетатом (у дозі до 4,5 г/кг) використовується при лікуванні дітей, у тому числі новонароджених, із хворобою Канаван [22]. Серед інших метаболічних засобів, ефективність яких зараз досліджується, – тригептатоїн, здатний знижувати оксидантний стрес, збільшувати кількість мієліну в мозку [23].

Переважно застосовується симптоматична терапія у вигляді антиконвульсантів при епілептичних нападах або сечогінних засобів при підвищенні внутрішньочерепного тиску [8].

Клінічний випадок

Хлопчик М., 1 р. 8 міс, поступив у відділення психоневрології нашого інституту зі скаргами матері на наявність у дитини затримки стато-кінетичного і психомовленнєвого розвитку, порушень ковтання та епілептичних нападів в анамнезі.

Дитина народилася від першої вагітності, що перебігала на фоні загрози передчасного переривання на 7 та 16 тижнях гестації, мати отримувала лікування. Зі слів мами, при проведенні ультразвукової діагностики (УЗД) на 23, 36 та 40 тижнях патологічних змін не було виявлено. Пологи термінові, шляхом екстреного кесаревого розтину у зв'язку зі слабкістю пологової діяльності. Маса при народженні – 3560 г, довжина тіла – 55 см, окружність голови – 37 см, оцінка за шкалою Апгар 7/7 балів. На 3-й день дитина була виписана з пологового будинку.

Перші прояви хвороби виникли у віці 1 міс. У дитини спостерігалися порушення ковтання, підвищена збудливість. Отримував лікування у районній лікарні за місцем проживання з діагнозом синдром м'язового гіпертонусу, афект-респіраторний синдром унаслідок гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. При проведенні нейросонографії (НСГ) виявлено розширення передніх рогів бічних шлуночків, розширення судинних сплетень на рівні каудоталамічної вирізки. Діагностовано страбізм унаслідок парезу окорухового нерва справа. У 5 міс було встановлено затримку хлопчика у розвитку – не тримав голову, не перевертався, не брав іграшки, не фіксував погляд. Проведена аксіальна комп'ютерна томографія – виявлено ознаки виражених дифузних енцефалопатичних змін, дифузної кортикальної атрофії з переважним ураженням лобної та скроневої частин мозку, помірне симетричне розширення елементів шлуночкової системи мозку. Встановлено діагноз змішаної гідроцефалії, затримки передмовленнєвого та статокінетичного розвитку, псевдобульбарного синдрому. У 8 міс під час гіпертермії з'явилися клоніко-тонічні судоми. За даними електроенцефалографії (ЕЕГ) виявлено дифузні зміни біоелектричної активності мозку на фоні підвищеної збудливості. В 11 міс встановлено діагноз дитячий церебральний параліч, спастичний тетрапарез, субкомпенсована внутрішня та зовнішня гідроцефалія, псевдобульбарний синдром, симптоматична епілепсія з генералізованими тоніко-клонічними нападами (на фоні терапії депакіном, адренокортикотропним гормоном (АКТГ) напади припинилися).

Неврологічний статус при надходженні. Дитина притомна, реагує на звернену мову, усміхається. Експресивна мова відсутня. Відмічається вимушена поза – голову не тримає, верхні кінцівки у флексорному гіпертонусі, нижні кінцівки в екстензорному гіпертонусі, не перевертається, самостійне жування відсутнє, ковтає, однак захлинається рідиною. Голова гідроцефальної форми, окружність 52 см (>3SD), велике тім'ячко – 0,5 0,5 см, не напружене, відмічається напруженість потиличних м'язів. Очні щілини симетричні, зіничні рефлекси ослаблені, симетричні. Страбізм справа внаслідок парезу окорухового нерву. За предметом не слідкує. Обличчя симетричне, міміка присутня, відмічається високий рефлекс з м'якого піднебіння, рухи голови обмежені. Тонус м'язів у верхніх і нижніх кінцівках підвищений за пірамідним типом, сухожилкові рефлекси з розширенням рефлексогенних зон, пожвавлені, з елементами клонусу, D=S. Тактильна і больова чутливість збережена. При підтримці опора на передню частину стоп. Крокові рухи не виконує. Функції тазових органів не контролює. У соматичному статусі патології не виявлено.

Проведено обстеження: ЕЕГ – виражені дифузні неспецифічні зміни біоелектричної активності головного мозку, уповільнення фонової активності, пароксизмальної епілептичної активності не виявлено. УЗД – ознаки помірних реактивних змін паренхіми печінки. НСГ – підвищення ехогенності мозкової паренхіми, вентрикулодилатація II ст.

За даними МРТ головного мозку виявлено підвищену інтенсивність сигналу від білої речовини, розширення шлуночкової системи, імовірно, зумовлені захворюванням із групи генетично детермінованих токсичних і метаболічних енцефалопатій (рис. 2). Консультація офтальмолога – виявлено атрофію дисків зорових нервів. Консультативний висновок медичного генетика – у дитини не виключається спадкове дегенеративне захворювання ЦНС: лейкодистрофія Канаван, аутосомно-рецесивний тип успадкування. При молекулярно-генетичному дослідженні ДНК, виділеної з крові пацієнта, у гені ASPA виявлена мутація p. Ala305Glu, що дало можливість остаточно підтвердити діагноз.

Рис. 2. МРТ головного мозку дитини з хворобою Канаван. Підвищення інтенсивності сигналу від білої речовини великих півкуль, зумовлене її дифузною дегенерацією, розширення шлуночкової системи. Аксіальні зрізи у режимах T1 (А), T2 (Б) та FLAIR (В)

Рис. 3. Вілібальд Оскар Шольц (на фото зліва) зі співробітниками Інституту психіатрії м. Мюнхен, 1932 р. (L. Zeidman і співавт., 2012)

Метахроматична лейкодистрофія

Метахроматична лейкодистрофія є типовим захворюванням з ураженням мієліну у вигляді демієлінізації. МЛД – збірна назва гетерогенної групи фатальних захворювань, які характеризуються накопиченням сульфатидів у центральній і периферичній нервовій системі, що призводить до дифузної демієлінізації. Накопичення метахроматично-реагуючої

Продовження на стор. 56.

Л.Г. Кирилова, д. мед. н., науковий керівник відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями,
О.О. Мірошников, **О.О. Юзва**, **Л.П. Михайлець**, відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»; **О.В. Радзіховська**, НДСЛ «ОХМАТДИТ», медико-генетичний центр, м. Київ;
А.Л. Горб, КП «Херсонська дитяча обласна клінічна лікарня»

Клінічні маски лейкодистрофій у дитячому віці

Хвороба Канаван та метахроматична лейкодистрофія

Продовження. Початок на стор. 54.

ліпідної субстанції відбувається у гліальних клітинах, макрофагах, нейронах блідого шару, зубчастого ядра мозочка, ядрах черепних нервів, а також клітинах внутрішніх органів (нирок, жовчного міхура, підшлункової залози, наднирників, печінки). МЛД викликається дефіцитом ферменту арилсульфатази А (ARSA: ЕС3.1.6.8) та відноситься до групи сфінголіпідозів – лізосомних хвороб накопичення, які характеризуються накопиченням у тканинах органів-мішеней сфінголіпідів. Інші відомі назви захворювання: сульфатидний ліпідоз, синдром Грінфілда, хвороба Шольца, хвороба Геннеберга, синдром Шольца – Більшовскі – Геннеберга [24].

Одну зі своїх назв – хвороба Шольца – МЛД отримала на честь німецького невропатолога та психіатра Вілібальда Оскара Шольца (рис. 3), який у 1925 р. описав сімейний випадок ювенільної форми цього захворювання. У 1928 р. німецькі неврологи Макс Більшовскі (1869-1940) та Ричард Геннеберг (1868-1962) описали те саме захворювання й уперше запропонували термін «лейкодистрофія» для нейродегенеративних захворювань білої речовини. Також у 1928 р. ці дослідники запропонували першу класифікацію лейкодистрофій, засновану на клінічних, патоморфологічних і гістохімічних критеріях. Зокрема, за гістохімічним критерієм усі лейкодистрофії були поділені на ортохроматичні та метахроматичні. Термін «ортохроматичний» застосовується для опису зразків тканини, які фарбуються в той же колір, що і використовуваний для цього барвник, а «метахроматичний» означає фарбування гістологічних структур у колір, невластивий цьому барвнику. На честь цих учених ювенільна МЛД отримала одну зі своїх назв – «хвороба Шольца – Більшовскі – Геннеберга» [25]. Макс Більшовскі також є співавтором опису пізньої інфантильної форми нейронального цероїдного ліпофусцинозу, відомого як хвороба Більшовскі – Янського.

На цей час епонім «хвороба Шольца» майже не використовується, що, на нашу думку, пов'язано з деякими фактами біографії цього дослідника.

Вілібальд Шольц (1889-1971) отримав ступінь доктора 1914 року в Йені, пізніше очолив клініку нервових і психічних хвороб у м. Лейпциг. З 1935 по 1961 рр. він очолював Науково-дослідний інститут психіатрії в м. Мюнхен. Під час Другої світової війни В. Шольц опублікував не менше 11 робіт на основі дослідження мозку 194 осіб – жертв нацистських програм евтаназії «Т-4», яке проводилося в Науково-дослідному інституті психіатрії м. Мюнхен. Програма умертвіння «Т-4» («Акція Тіргартенштрассе 4») – офіційна назва євгенічної програми німецьких нацистів зі стерилізації, а в подальшому і фізичного знищення душевнохворих, розумово відсталих і спадково хворих осіб. В інституті м. Мюнхен його колегою був відомий лікар Юліус Галлеворден, який, використовуючи препарати головного мозку жертв програми «Т-4», вивчав причини атрофії мозочка, розсіяного склерозу та хорея Гентінгтона. Відомо, що Галлеворден особисто був присутній при знищенні деяких жертв і самостійно вилучав головний мозок після «евтаназії». Натомість Шольц цікавився переважно пошуками етіології хвороби Літля, психозів і сенільної деменції. У 1956 р. Шольц став головним редактором та автором неврологічного розділу фундаметального «Посібника зі спеціальної патологічної анатомії та гістології», куди увійшли описи деяких його спостережень, зроблені за часів нацизму [25, 27].

У 1964 р. американський невролог Джеймс Остін зі співавторами встановив наявність при МЛД дефекту лізосомального ферменту арилсульфатази А, який призводить до накопичення кислих ліпідів у тканинах пацієнтів і зумовлює ефект метахромазії [28].

Поширеність МЛД становить 1:40 000 – 1:100 000 осіб. Значно вищою є захворюваність у деяких ізольованих популяціях, зокрема у євреїв Хаббана, популяції євреїв, які іммігрували з Йемену до Ізраїлю, поширеність становить близько 1,3% [29]. Поширеність пізньої інфантильної форми оцінюється у 1:400 000 – 1:170 000 новонароджених [30].

Причиною МЛД є дефіцит ферменту арилсульфатази А, який відповідає за гідроліз сульфатидів, таких як цереброзид-3-сульфат або 3-О-сульфогалактозілцерамід, до галактоцереброзиду та сульфату. Усього відомі 3 типи арилсульфатази – А, В (лізосомальна) і С (мікросомальна). Патологічне накопичення сульфатидів у нервовій системі (мієліні, нейронах і глії) призводить до ураження білої речовини центральної та периферичної нервової систем, що викликає прогресуючу деменцію, неврологічні відхилення і сліпоту. Метахроматичні гранули, які накопичуються у ЦНС, є високотоксичними, призводять до дегенерації мієліну та втрати аксонів [31].

Дифузна демієлінізація відбувається переважно у півкулях великого мозку, при цьому сіра речовина не уражується. Також відбувається сегментарна демієлінізація периферичних нервів і накопичення метахроматичних гранул у шванівських клітинах, що викликає сенсомоторну поліневропатію, порушення ходи й атаксію.

При МЛД розвивається дифузна симетрична демієлінізація півкуль великого мозку і мозочка в результаті руйнування олігодендроглії, що призводить до аксонального ушкодження, дегенерації пірамідних шляхів з ізоморфним гліозом і демієлінізуючою полінейропатією. Збереженими залишаються лише субкортикальні U-волокна.

Також метахроматичні гранули, які містять сульфатиди, накопичуються в інших тканинах організму, зокрема жовчовивідних протоках печінки, жовчному міхурі, печінці, підшлунковій залозі, яєчниках, лімфатичних вузлах, очах, зубній пульпі та дистальних канальцях нирок. Підвищений рівень цих сполук також виявляється у сечі [32].

Дефектний ген при МЛД розташований на довгому плечі 22-ї хромосоми (22q13.31-qter) або при недостатності білка-активатора сфінголіпідів – на короткому плечі 10-ї хромосоми (10q21-q22); тип спадкування – аутосомно-рецесивний [33].

Клінічна картина МЛД може бути істотно варіабельною в різних пацієнтів, що пов'язано зі значним поліморфізмом гена ARSA.

Усього до групи метахроматичних лейкодистрофій входять 5 алельних форм.

1. Пізня інфантильна (синдром Грінфілда) – найбільш поширена та тяжка форма, яка відмічається у 50-60% випадків і дебютує в 1-2 роки (частіше у віці 12-18 міс), рідше – у 2-4 роки. Після періоду нормального розвитку починається регрес моторних навичок і мовлення. Дитина стає дратівливою, погано їсть, порушується хода, з'являється і наростає гіпотонія м'язів, відмічаються часті падіння, нечіткість мовлення, втрата рефлексів (на ранніх стадіях), косоокість, ністагм, мозочкові порушення, атрофія зорових нервів. Перші прояви захворювання можуть з'являтися після перенесеної інфекції або застосування наркозу, після чого зникають на кілька тижнів і потім знову повертаються. У більшості випадків характерним є швидке прогресування захворювання з приєднанням таких неврологічних ускладнень, як спастичність (у поєднанні з ознаками ураження периферичних нервів), втрата здатності ходити та стояти, епілептичні напади (міоклонічні, парціальні або генералізовані), кіркова сліпота, зниження інтелекту та слуху, псевдобульбарний синдром; на фоні децеребраційної ригідності з опістотонусом настає смерть (зазвичай через 2-4 роки після дебюту).

2. Ювенільна форма (хвороба Шольца) виникає у 20-30% випадків. Дебютує у віці 4-16 років, починаючись із порушень ходи, емоційних і поведінкових розладів. Прояви полінейропатії менш виражені, однак відзначається поява прогресуючої глухоти і сліпоти, афазії, згодом з'являються і посилюються ознаки слабоумства, нетримання сечі та калу, спастичність м'язів, атаксія, мимовільні рухи; іноді виникають судомні напади; середній термін життя складає 7 років, більшість пацієнтів помирають протягом перших 10 років життя, однак відомі випадки, коли тривалість життя таких пацієнтів складала 20 років і більше.

3. Форма дорослих (синдром ван Богарта – Ніссена – Пфайффера) зустрічається рідко. Дебютує у віці 16-60 років. Характеризується повільно прогресуючою деменцією, психозами, атрофією зорових нервів, атаксією, пірамідно-екстрапірамідною симптоматикою, полінейропатією. У літературі є повідомлення про випадки, що проявляються виключно полінейропатією.

4. Часткова недостатність цереброзидсульфатази.

5. Псевдонедостатність арилсульфатази А – синдром, що характеризується вираженим зниженням активності арилсульфатази А за відсутності клінічних проявів.

МЛД може бути запідозреною у пацієнтів із прогресуючими неврологічними порушеннями та з ознаками дегенерації білої речовини за даними МРТ. У типових випадках на МРТ виявляються дифузні симетричні гіперінтенсивні вогнища переважно у тім'яно-потиличних ділянках білої речовини, які згодом поширюються у напрямку лобних ділянок, комісуральних волокон мозолистого тіла та перивентрикулярної білої речовини. Мірою прогресування захворювання аномалії МРТ стають усе більш вираженими при ростально-каудальній прогресії; розвивається атрофія мозку. Ураження передніх відділів мозку переважно характерне для пацієнтів із пізнім початком захворювання [34].

Гіпоінтенсивні радіальні смужки сигналу між гіперінтенсивними ділянками білої речовини формують МР-симптом «тигрової шкіри» на Т 2-зважених аксіальних зрізах. Збережені периваскулярні ділянки білої речовини перивентрикулярних зон і напівовального центру формують гіпоінтенсивні плями, які нагадують шкіру леопарда [35].

Важливим для встановлення діагнозу є виявлення зниження активності ARSA менше ніж на 10% від норми у лейкоцитах крові або культурі фібробластів шкіри. Однак при використанні лише оцінки активності ARSA можливі помилки у діагностиці, оскільки трапляються пацієнти з псевдодефіцитом цього ферменту. При таких станах активність ARSA знижена на рівні 5-20% від норми, проте клінічні прояви МЛД відсутні. Також рівень активності ARSA не може бути використаним як предиктор тяжкості перебігу МЛД, тому що не завжди виражений дефіцит ферменту супроводжується тяжкими клінічними проявами.

Остаточно діагноз МЛД повинен бути підтверджений за допомогою молекулярно-генетичного тестування, яке виявляє мутацію гена, що кодує ARSA. Також можлива верифікація діагнозу шляхом виявлення екскреції сульфатидів з сечею методами шарової хроматографії або мас-спектроскопії, також можливе виявлення метахроматичних ліпідних гранул у біоптатах нервової тканини, що є патогномонічним для МЛД [36].

Сьогодні МЛД вважається невиліковним захворюванням із фатальним перебігом. Існує декілька підходів до терапії, які переважно ще на стадії розроблення, зокрема трансплантація кісткового мозку, введення рекомбінантного ферменту ARSA (препарат для замісної терапії «Метазим») або мезенхімальних стовбурових клітин, застосування варфаріну, а також генна терапія [22].

Клінічний випадок

Хлопець К., 16 р., поступив на обстеження до відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями зі скаргами на наявність епілептичних нападів генералізованого характеру, що виникають 1-2 рази на півроку, а також прогресуюче зниження когнітивних функцій.

З анамнезу відомо, що хлопець народився, коли матері було 19 років, від першої вагітності, яка перебігала на фоні раннього гестозу (нудоти) протягом перших тижнів. Пологи термінові, фізіологічним шляхом, ускладнені тугим обвиттям пуповини навколо шиї. Навколоплідні води меконіальні. Маса тіла при народженні – 3850 г, зріст – 54 см, обвід голови – 36 см, обвід грудної клітини – 35 см. За шкалою Апгар отримав 7/8 балів. Закричав одразу, прикладений до грудей відразу. Виписаний із пологового будинку на 4-ту добу. На 1-шу добу життя був неспокійним. Грудне вигодовування до 1 міс. Ранній розвиток без особливостей: голову тримав у 3 міс, сидів у 6 міс, пішов у 1 рік. У 1-й клас пішов у віці 6 років, на той момент вмів читати, рахувати, писати. Сімейний анамнез не обтяжений, має здорову молодшу сестру.

У віці 8-9 років у дитини почалися порушення логічного мислення та дрібної моторики, замкненість, соціальна дезадаптація, порушення поведінки, важко було виконувати домашні завдання, перестав самостійно розбирати шкільні завдання. Стан погіршився після 13 років – знизилася шкільна успішність, з'явилася байдужість до занять, зниження пам'яті та уваги,

забував розклад уроків, дні тижня, назви місяців, відмічалося уповільнення мислення. Поступово приєдналася інфантильна поведінка, у їдальні доїдав та допивав після інших учнів, рився у смітті. У класі був ізольованим, майже не спілкувався з однолітками, ставився до соціальної ізоляції у класі байдуже. Обстежений в обласній психіатричній лікарні, де встановлено діагноз проста шизофренія. У відділенні був пасивним, байдужим, отримував терапію арипіпразолом, на фоні якого був загальмований. Після виписки з відділення оформлено соціальну допомогу з приводу шизофренії. У подальшому кількаразово отримував курси рисперідону без суттєвого позитивного ефекту. У жовтні 2015 р. вперше у житті виник генералізований епілептичний напад. Другий епілептичний припадок виник у березні 2016 р., після чого призначено вальпроком 750 мг 2 рази на день. Після проведення МРТ головного мозку був направлений до відділення психоневрології ДУ «ІПАГ НАМН» для уточнення діагнозу. За період спостереження МРТ головного мозку проводилася тричі: 2014 р. (1 Т) – МР-картина гіпоплазії мозолистого тіла, постгіпоксичних перивентрикулярних вогнищ гліозу, мовновентрикулярної внутрішньої гідроцефалії; 2015 р. (1,5 Т) – ознаки перивентрикулярної лейкомаляції, гіпоплазії мозолистого тіла, помірно вираженої зовнішньої гідроцефалії; 2017 р. (1,5 Т) – МР-картина дисмієлогенного захворювання, гіпоплазії мозолистого тіла, помірна зовнішня регіонарна гідроцефалія. Після проведення третього МРТ головного мозку був направлений до відділення психоневрології ДУ «ІПАГ НАМН» з діагнозом «Симптоматична епілепсія з вторинно генералізованими нападами. Шизофренія, проста форма. Лейкодистрофія?» для уточнення діагнозу.

Під час огляду загальний стан дитини задовільний. Соматичний статус без істотних відхилень.

Контакту доступний, відповідає на запитання, підтримує формальний діалог. Мислення уповільнене, пам'ять знижена. Знижені когнітивні функції. Обвід голови – 57 см. На шкірі спини та плеча справа значних розмірів пігментний невус. Зіниці округлої форми, симетричні. Фотореакція жива, співдружня. Ністагм відсутній. Мімічна інервація симетрична. Ковтання, фонація не порушені. М'язовий тонус задовільний, симетричний. Хода не порушена. Сухожилкові рефлекси нижніх кінцівок живі, D=S, з верхніх – живі, симетричні. Моторна незграбність, хода з елементами атаксії. Патологічні стопні рефлекси відсутні. Черевні рефлекси живі. Координаторні проби виконує. Розлади чутливості відсутні. Порушень функцій тазових органів немає.

МРТ головного мозку з в/в контрастуванням (рис. 4) – білатерально, симетрично у білій речовині півкуль мозку, дещо більше у лобних і тім'яних частках, а також у всіх відділах мозолистого тіла, візуалізуються поширені зони підвищення МР-сигналу на Т 2 та FLAIR без ознак об'ємної дії та накопичення контрасту. Мозолисте тіло нерівномірно стоншене по всій довжині (мінімально до 2 мм). МР-картина відповідає ознакам метаболічної лейкодистрофії, імовірно, метахроматичної, гіпогенезії мозолистого тіла.

УЗД органів черевної порожнини – реактивні зміни паренхіми печінки.

ЕКГ: синусовий ритм, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. ЕКГ-ознаки ваготонії, частота серцевих скорочень – 62 уд./хв.

ЕЕГ-висновок: епілептиформна активність не виявлена. Виражені зміни біоритміки у вигляді гіперсинхронизації з періодичним уповільненням кіркової ритміки.

Висновок медичного психолога: при огляді орієнтується правильно у місці, часі та власній особистості. Увага нестійка, важко концентрується та переключається, швидко виснажується. Мислення уповільнене, операції аналізу та синтезу ослаблені. Йому складно виділяти основні ознаки та простежувати логічні зв'язки між явищами. Пам'ять знижена переважно за рахунок запам'ятовування. Вербальний інтелект знижений (за даними тесту Векслера). Таким чином, на перший план виступають порушення когнітивних функцій.

При ферментному дослідженні виявлено різке зниження активності арилсульфатази А – 10,2 нмоль/год/мг білка (норма >71 ± 1 нмоль/год/мг білка).

Ураховуючи скарги, анамнез, перебіг захворювання, дані МРТ головного мозку та генетичного дослідження (зниження активності арилсульфатази) встановлено діагноз метахроматична лейкодистрофія, ювенільна форма, аутосомно-рецесивний тип успадкування.

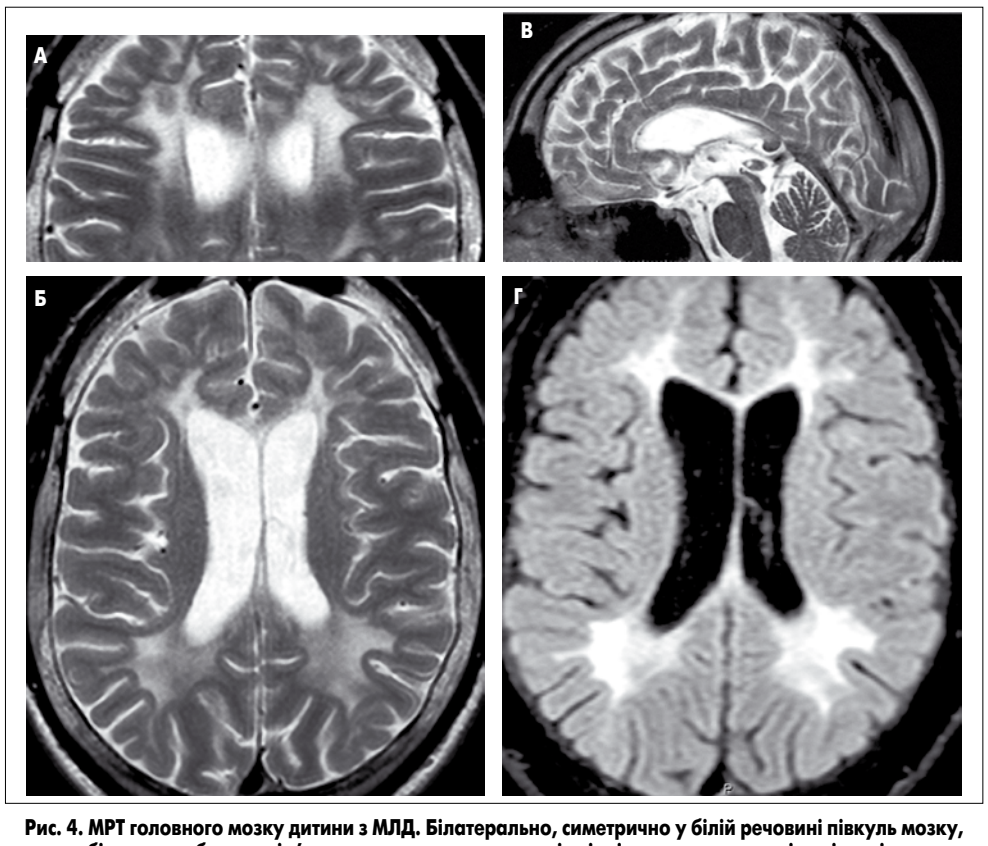


Рис. 4. МРТ головного мозку дитини з МЛД. Білатерально, симетрично у білій речовині півкуль мозку, дещо більше у лобних та тім'яних частинах, а також у всіх відділах мозолистого тіла візуалізуються поширені зони підвищення МР-сигналу без ознак об'ємної дії та накопичення контрасту: коронарний (А), аксіальний (Б), сагітальний (В) зрізи в режимі Т2, аксіальний зріз у режимі FLAIR (Г)

Висновки

Лейкодистрофії, до яких належить згадана вище хвороба Канаван, являють собою одне з найбільш некерованих і прогредієнтних захворювань, що описані в дитячій неврології. Встановлення у дитини цього діагнозу, безумовно, є тяжкою подією не тільки для родини, але і для медичних працівників, що опікуються нею. Рівень розвитку сучасної медицини, на превеликий жаль, не дозволяє відносити це захворювання до курабельних. Неухильно прогресуючий перебіг з ураженням основних функцій нервової системи з часом призводить до фатальних наслідків. Завданням лікаря є перш за все запідозрити прогресуюче захворювання в дитини з нетиповою картиною органічного ураження нервової системи та своєчасно розпочати діагностичний пошук у цьому напрямі. Встановлення адекватного діагнозу необхідне для родини, щоб позбавити її від марного витрачання часу в пошуках «правильного» діагнозу та проведення необґрунтовано дорогого лікування, а ресурси направити на догляд за дитиною та проведення симптоматичного лікування, яке може істотно подовжити її життя. Вважаємо за доцільне звернути увагу на те, що нашому пацієнту необхідно було б провести МР-спектроскопію для визначення рівня N-ацетиласпартату в речовині головного мозку, але це дослідження не було проведене у зв'язку з матеріальною неспроможністю батьків (вказане дослідження проводиться в приватних медичних центрах). Хотілося б акцентувати увагу на необхідності створення простору для обміну досвідом між лікарями та родинами пацієнтів, активного їх залучення до обговорення проблем дітей з орфанними захворюваннями на державному рівні.

Література

1. Engel P.A., Bagal S., Broback M., Boice N. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: The need for stronger educational initiatives for physicians. J Rare Dis. 2013; 1: 1-15.
2. Barkovich J. Magnetic resonance neuroimaging. Malden, Mass: Blackwell; 2011.
3. Van der Knaap M.S., Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. Acta Neuropathol. 2017 Sep; 134 (3): 351-382.
4. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. The metabolic and molecular bases of Inherited disease, 8nd. New York 2001; 28: 5799-5807.
5. Canavan M.M. Schilder's Encephalitis PeriaxialisDiffusa. Report of a Case in a Child Aged Sixteen and One-Half Months. Archives of Neurology and Psychiatry. 25 (2): 299-308. doi:10.1001/archneurpsyc.1931.02230020085005.
6. Kaul R., Balamurugan K., Gao G.P., Matalon R. Canavan disease: genomic organization and localization of human ASPA to 17p13-ter and conservation of the ASPA gene during evolution. Genomics. 1994a; 21: 364-70.
7. Breitbach-Faller N., Schrader K., Rating D., Wunsch R. Ultrasound findings in follow-up investigations in a case of aspartoacylase deficiency (canavan disease). Neuropediatrics. 2003; 34: 96-9.
8. Hoshino H. Canavan disease: Clinical features and recent advances in research Pediatrics International (2014) 56, 477-483.
9. Zeng B.J., Wang Z.H., Torres P.A., Pastores G.M., Leone P., Raghavan S.S., Kolodny E.H. Rapid detection of three large novel deletion of the aspartoacylase gene in non-jewish patients with Canavan disease. Mol Genet Metab. 2006; 89: 156-63.
10. Yalcinkaya C., Benbir G., Salomons G.S., Karaarslan E., Rolland M.O., Jakobs C., van der Knaap M.S. Atypical MRI findings in Canavan disease: a patient with a mild course. Neuropediatrics. 2005; 36: 336-9.
11. Kurczynski T.W., Victorio M.C. Atypical Canavan disease associated with a p.A305E mutation and a p.P257R novel variant in the aspartoacylase gene. Abstract 312. Vancouver, Canada: American College of Medical Genetics Annual Clinical Genetics Meeting; 2011.
12. Michals K., Matalon R. Canavan disease. In: Raymond GV, Eichler F., Fatemi A., Naidu S., eds. Leukodystrophies. London: Mac Keith Press, 2011: 156-69.
13. Matalon R.M., Michals-Matalon K. Spongy degeneration of the brain, Canavan disease: biochemical and molecular findings. Front Biosci. 2000; 5: D307-11.
14. Kaul R., Balamurugan K., Gao G.P., Matalon R. Canavan disease: genomic organization and localization of human ASPA to 17p13-ter and conservation of the ASPA gene during evolution. Genomics. 1994a; 21: 364-70.
15. Sugarman E.A., Allitto B.A. Carrier testing for seven diseases common in the Ashkenazi Jewish population: implications for counseling and testing. Obstet Gynecol. 2001; 97: S38-S39.
16. Traka M., Wollmann R.L., Cerda S.R., Dugas J., Barres B.A. PopKo B2008Nur7 is a nonsense mutation in the mouse aspartoacylase gene that causes spongy degeneration of the CNS. J Neurosci 2011; 537-49.
17. Michals K., Matalon R. Canavan disease. In: Raymond G.V., Eichler F., Fatemi A., Naidu S., eds. Leukodystrophies. London: Mac Keith Press, 2011: 156-6.
18. Al-Dirbashi O.Y., Kurdi W., Imtiaz F., Ahmad A.M., Al-Sayed M., Tulbah M., Al-Nemer M., Rashed M.S. Reliable prenatal diagnosis of Canavan disease by measuring N-acetylaspartate in amniotic fluid using liquid chromatography tandem mass spectrometry. PrenatDiagn. 2009; 29: 477-80.
19. Van der Knaap M.S. Canavan Disease, Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders, 3rd edn. Springer, Berlin, 2005; 326-33.
20. McPhee S.W., Janson C.G., Li C., Samulski R.J., Camp A.S., Francis J., Shera D., Lioutermann L., Feely M., Freese A., Leone P. Immune responses to AAV in a phase I study for Canavan disease. J Gene Med. 2006; 8: 577-88.
21. Assadi M., Janson C., Wang D.J., Goldfarb O., Suri N., Bilaniuk L., Leone P. Lithium citrate reduces excessive intra-cerebral N-acetyl aspartate in Canavan disease. Eur J Paediatr Neurol. 2010; 14: 354-9.
22. Anikster Y., Zevin S. et al. A safety trial of high dose glyceryl triacetate for Canavan disease. Mol. Genet. Metab.2011; 103: 203-6.
23. Francis J.S., Markov V., Leone P. Dietary triheptanoin rescues oligodendrocyte loss, dysmyelination and motor function in the nur7 mouse model of Canavan disease. J. Inherit. Metab. Dis. 2014; 37: 369-81.
24. Metachromatic Leukodystrophy Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. Latest Findings in Intellectual and Developmental Disabilities Research [Internet]. InTech; 2012 [cited 12 February 2012]. p. 251-360. Available from: http://cdn.intechopen.com/pdfs/28171/InTech-Metachromatic_leukodystrophy_clinical_biological_and_therapeutic_aspects.pdf
25. Zeidman L. RE: Neuroscience in Nazi Europe Part I: Eugenics, Human Experimentation, and Mass Murder. The Canadian Journal of Neurological Sciences. 2012; 39 (03): 400.
26. Bazelon E. Nazi Science Is Still Haunting Anatomy and Fueling Conservatives' Worst Anti-Abortion Arguments [Internet]. Slate Magazine. 2017 [cited 19 November 2017]. Available from: http://www.slate.com/articles/life/history/2013/11/nazi_anatomy_history_the_origins_of_conservatives_anti_abortion_claims_that.html?src=longreads
27. Kolodny E.H., Fluharty L. Metachromatic leukodystrophy and multiple sulfatase deficiency: sulfatide lipidosis. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill, New York, 1995, pp. 2693-739.
28. AUSTIN J. Metachromatic Form of Diffuse Cerebral Sclerosis. Archives of Neurology. 1966; 14 (3): 259.
29. MLD 101: Genetics. www.mldfoundation.org. January 6, 2017. Retrieved January 6, 2017.
30. Turpin J.C., Gray F., Baumann N. Leucodystrophies. Encyclopédie MédicoChirurgicale, Neurologie, Elsevier, 1994, 17-076-D-10. Paris.
31. Deconinck N., Messaaoui A., Ziereisen F. Metachromatic leukodystrophy without arylsulfatase A deficiency: a new case of saposin-B deficiency. Eur J Paediatr Neurol, 2008. Vol.12, pp. 46-50.
32. Adam M., Ardinger H., Pagon R. GeneReviews. University of Washington, Seattle; 2017.
33. Горовенко Н.Г., Пічкур Н.О., Ольхович Н.В. Метахроматична лейкодистрофія: особливості діагностики, лікування та медико-генетичного консультування: Методичні рекомендації. – Київ, 2010. – 23 с.
34. Colsch B., Afonso C., Turpin J.C. Sulfogalactosylcer amides in motor and psycho-cognitive adult metachromatic leukodys trophy: relations between clinical, biochemical analysis and molecular aspects. Biochim Biophys Acta, 2008. Vol.1780, pp. 434-40.
35. Krivit W., Saphiro E., Peters C. Adult metachromatic leukodystrophy treated bybone marrow transplantation in 18 patients. SSIEM 39th Annual SymposiumPargue, Czech Republic, 4-7 september. J Inheri Dis, 2001. Vol. 24, p. 103.
36. Martino S., Consiglio A., Cavalieri C., Tiribuzi R., Costanzi E., Severini G.M., Emiliani C., Bordignon C., Orlacchio A. Expression and purification of a human, soluble Arylsulfatase A for Metachromatic Leukodystrophy enzyme replacement therapy. J Biotechnol. 2005 May 25; 117 (3): 243-51.
37. Dali C., Lund A.M. Thérapie enzymati que substitutive par intraveineuse pour la leukodystrophie metachromatique (MLD). Congrés«Annual Clinical Genetics Meeting», Tampa, Floride (USA), 2009. 25-29 mars.

Хвороба Гоше: сучасні проблеми лікування і діагностики та перспективи покращення якості життя пацієнтів

16 лютого 2018 року за підтримки Громадської організації «Всеукраїнська орфанна метаболічна академія» та Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ)«ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України відбулась науково-практична конференція з міжнародною участю «Хвороба Гоше: новий вимір – якість життя та нові можливості». Цей захід мав на меті врегулювати організацію надання медичної допомоги та моніторингу стану пацієнтів із хворобою Гоше.
На сьогодні проблема діагностики та лікування орфанних захворювань в Україні, до яких належить ця патологія, стоїть дуже гостро. Питання, які виникають у процесі ведення пацієнтів із хворобою Гоше, слід детально розглядати на заходах саме такого формату. У рамках науково-практичної конференції проведено нараду-семінар за участю представників МОЗ України, Державного експертного центру МОЗ України, мультидисциплінарної групи фахівців НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, представників професійних громадських організацій. Власним досвідом ведення пацієнтів із хворобою Гоше з вітчизняними лікарями поділились іноземні колеги з Польщі та Ізраїлю, що свідчить про високий рівень організації заходу. Учасники семінару мали можливість прослухати інформативні лекції, взяти участь у майстер-класах, дискусіях та розгляді клінічних випадків.

Доповідь, присвячену ранній діагностиці, лікуванню та моніторингу пацієнтів із хворобою Гоше в Україні, представила **завідуюча Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, кандидат медичних наук Наталія Олександрівна Пічкур.**

– Лізосомальні захворювання – це одна з найбільш поширених нозологічних груп у структурі спадкової патології метаболізму. Згідно з МКХ-10 хвороба Гоше належить до класу IV «Захворювання ендокринної системи, розлади травлення та порушення обміну речовин» (E00-E90), а саме:

E70-E90 – порушення обміну речовин;

E75 – порушення обміну сфінголіпідів та інші захворювання накопичення ліпідів;

E75.2 – інші сфінголіпідози.

У загальній структурі сфінголіпідозів, діагностованих в Україні за період із 1996 до 2017 року, на хворобу Гоше припадає 39,38% усіх випадків (Н.О. Пічкур, 2017). Оскільки практично всі клітини людського організму (окрім еритроцитів) містять лізосоми, для клінічної картини цієї патології характерна мультисимптомність. Найчастіше трапляються ураження структур ретикулоендотеліальної системи, що проявляються гепатомегалією (у 87% пацієнтів), спленомегалією (у 95% пацієнтів), анемією (у 40%), тромбоцитопенією (у 50%) (P. Kaplan, 2006).

Що ж стосується класифікації та епідеміології хвороби Гоше, то I тип (хронічний ненейропатичний) в європейській популяції зустрічається рідко (до 1:40 000), він більш поширений у турецькій популяції та серед євреїв ашкеназі (1:1000). У цієї категорії пацієнтів клінічна маніфестація захворювання не залежить від віку хворого. Хвороба Гоше II типу (гострий невропатичний) – панетнічна форма захворювання, частота якої становить 1:100 000. Тип III (хронічний нейропатичний) маніфестує у дитячому віці, його частота – 1:100 000.

Діагностика хвороби Гоше, як і будь-якого орфанного захворювання, – це дуже складний та багатоетапний процес. До встановлення правильного діагнозу пацієнта можуть проконсультувати до 8 лікарів різної спеціалізації (P. Mistry et al., 2007). На етапі встановлення попереднього діагнозу хворобу Гоше, найімовірніше, запідозрять педіатри та гематологи (D. Elstein et al., 2015). Ситуація в Україні дещо відрізняється: лізосомальні захворювання діагностують переважно гематологи та генетики, а педіатри у структурі діагностики цієї патології посідають лише 4-те місце: такі дані були отримані на базі Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ».

Важлива проблема діагностичного процесу у цих випадках – це затримка верифікації діагнозу хвороби Гоше. Згідно із даними зарубіжних джерел, середня тривалість терміну від появи перших симптомів хвороби Гоше I типу до встановлення остаточного діагнозу становить 2 роки. У 19% пацієнтів затримка верифікації діагнозу сягає 5 років (As. Thomas et al., 2013). В Україні термін від появи перших симптомів хвороби Гоше до верифікації діагнозу значно довший і в середньому становить 5 років, а у 27% пацієнтів затримка діагностування становить близько 7 років. Пізня діагностика орфанних захворювань асоційована з недостатньою обізнаністю лікарів про цю нозологічну групу. Майстерність сучасного педіатра полягає у вмінні зіставляти всі дані про стан пацієнта та розглядати орфанне захворювання як можливий варіант діагнозу у конкретного хворого. Затримка верифікації діагнозу також пов'язана з поліморфністю клінічних проявів захворювання, появою неспецифічних симптомів та легким перебігом хвороби у деяких хворих (A. Mehta et al., 2015). Часто пацієнтам із хворобою Гоше спершу встановлюють гематологічний діагноз (лейкемія, лімфома, множинна мієлома, імунна тромбоцитопенічна пурпура, анемія хронічного захворювання). Діагностичні помилки призводять до проведення необґрунтованих інвазивних маніпуляцій та лікування: призначення глюкокортикоїдної терапії, біопсії печінки та кісткового мозку, спленектомії.

Правильний алгоритм діагностики хвороби Гоше включає клінічне обстеження, а також морфологічне, біохімічне та молекулярно-генетичне дослідження.Перші симптоми відображають гематологічні прояви захворювання: часта кровотеча з носа та ясен вказує на тромбоцитопенію, хронічна втома – на анемію, біль і дискомфорт у животі – на спленомегалію та гепатомегалію (D. Hughes et al., 2007). Діагностично важливою ознакою при хворобі Гоше є гіперферитинемія, яка зустрічається у 87% пацієнтів із хворобою Гоше. Підвищення рівня феритину у крові може стати причиною помилкового встановлення діагнозу гемохроматозу. З метою виключення цього захворювання потрібно визначити рівень насичення трансферитину сироватки крові.

Лабораторними тестами для виявлення хвороби Гоше є оцінка активності глюкоцереброзидази (проводиться у зразку лімфоцитів периферичної крові або в культурі фібробластів) та ДНК-аналіз. У результаті аналізу історій хвороби 25 пацієнтів у віці до 18 років із цим захворюванням було виявлено такі помилки у діагностиці: збільшення об'єму живота як важливу клінічну ознаку захворювання часто не брали до уваги; 98% пацієнтам не призначали аналіз крові на феритин, у 87% дітей було виявлено гіпохромну анемію у віці до 1 року, що також не враховували спеціалісти.

Оптимальне лікування хвороби Гоше включає проведення специфічної патогенетичної терапії (ферментна замісна терапія (ФЗТ), субстрат-редукційна терапія), а також купірування симптомів (знеболення, ортопедичні операції, призначення препаратів кальцію, заліза, біфосфонатів). В Україні ФЗТ вперше було застосовано у 2002 році. На сьогодні за підтримки компанії Sanofi Genzyme ФЗТ іміглюцеразою отримують 25 дітей та 39 дорослих пацієнтів із хворобою Гоше.

Вкрай важливе значення у веденні пацієнтів із хворобою Гоше має регулярний моніторинг, який поряд із відповідальним ставленням самого пацієнта до свого здоров'я є запорукою успішного лікування. Пацієнт систематично має проходити планове обстеження, передбачене чинним клінічним протоколом. За його результатами лікар оцінює перебіг захворювання та за необхідності коригує дозу ферментного препарату. Створення в Україні єдиної системи стандартизованого клінічного моніторингу пацієнтів із хворобою Гоше, яка об'єднає первинний, вторинний та високоспеціалізований рівні надання медичної допомоги, дозволить суттєво покращити її якість та оптимізувати ранню діагностику цього орфанного захворювання. Ведення таких пацієнтів потребує цільового та індивідуального підходу з обов'язковим залученням різних фахівців, які входять до складу єдиної мультидисциплінарної команди.

Незважаючи на те що хвороба Гоше – це рідкісне захворювання, яке часто перебуває поза увагою педіатрів та лікарів сімейної медицини, питання ранньої діагностики цієї патології та вибору оптимального лікування є актуальними не тільки в Україні, а й в інших державах. Значний інтерес учасників конференції викликала доповідь **професора Арі Зімрана (м. Єрусалим, Ізраїль)**, який докладно розповів про десятирічний досвід застосування ФЗТ препаратами таліглюцерази.

Почесним гостем науково-практичної конференції стала **професор Меморіального інституту дитячого здоров'я Анна Тилкі-Шиманська (м. Варшава, Польща)**, яка поділилася з вітчизняними фахівцями світовим досвідом діагностики хвороби Гоше та висвітлила положення сучасних міжнародних протоколів лікування цього захворювання.

– Основним тестом у діагностиці хвороби Гоше є визначення рівня β-глюкозидази. Проте за даними лише цього аналізу неможливо оцінити ступінь тяжкості захворювання. Тому рекомендовано додатково проводити оцінку генотипу та інших біохімічних маркерів. Сьогодні в Польщі існує можливість безоплатного виконання тесту «сухої краплі крові», і цей аналіз поки що є основним методом верифікації діагнозу хвороби Гоше. Сучасним біомаркером хвороби Гоше є глюкозилсфінгозин Lyso GI1 – специфічний субстрат, який накопичується у різних клітинах організму, а не тільки в макрофагах (V. Murugesan et al., 2016). Окрім чутливих та специфічних маркерів захворювання, при встановленні діагнозу враховують також гематологічні ознаки, а саме: зниження рівня гемоглобіну, тромбоцитів, дефіцит факторів згортання крові IX, X та XI, підвищення вмісту феритину у сироватці крові. Біохімічними маркерами хвороби Гоше є підвищений рівень глюкозилсфінгозину Lyso GI1, хітотріозидази, кислої фосфатази, знижений рівень холестерину та дефіцит вітамінів E, D і B_{12}.

Метою лікування цього генетичного захворювання є досягнення стану, найбільш наближеного до гомеостазу, шляхом модифікації порушеного біохімічного процесу. За результатами клінічних досліджень, проведених лікарем Narman Barton, була доведена ефективність трьох доз препаратів для ФЗТ (15, 30 і 60 одиниць на 1 кг маси тіла), які були схвалені Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських препаратів (FDA) США та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA). Моніторинг результатів лікування виявив те, що через високу вартість препаратів велика кількість медичних закладів у країнах Європи стали використовувати менші дози, які є ефективними тільки у пацієнтів із легким перебігом захворювання. Така практика є небезпечною, адже невідповідність дози ферментного препарату ступеню тяжкості захворювання досить часто призводить до погіршення його клінічного перебігу та розвитку серйозних ускладнень. Отже, дозу препарату для ФЗТ необхідно підбирати індивідуально відповідно до результатів моніторингу стану пацієнта.

Створення оновленої клінічної настанови «Хвороба Гоше» та уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам із хворобою Гоше потребує синтезу положень міжнародних керівництв та вітчизняного досвіду, комісійного обговорення та прийняття рішення щодо створення єдиної системи діагностики, лікування та моніторингу пацієнтів із хворобою Гоше від первинного до високоспеціалізованого рівня за єдиними уніфікованими стандартами. Встановлення діагнозу цього орфанного захворювання має включати консенсусну мультидисциплінарну експертну оцінку стану пацієнта за єдиним стандартизованим алгоритмом на підставі ретельного зіставлення даних клінічного обстеження, біохімічного та молекулярно-генетичного досліджень.

***

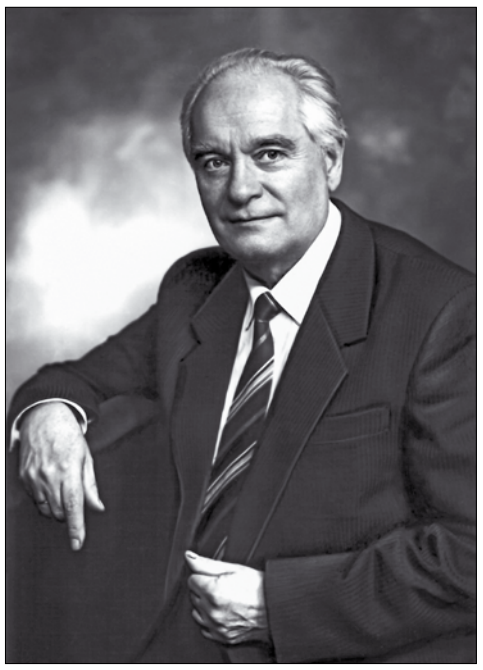
Заключним етапом науково-практичної конференції стало обговорення проекту другої, оновленої, версії клінічної настанови «Хвороба Гоше», в якій було враховано останні зміни у світі. Затвердження цього документа має на меті об'єктивну оцінку стану пацієнта шляхом визначення ступеня тяжкості захворювання для початку проведення ФЗТ. Створення єдиної системи діагностики та моніторингу, стандартизація надання медичної допомоги пацієнтам із хворобою Гоше дозволить підвищити якість життя орфанних хворих, що відкриє для них «новий вимір» для реалізації власного потенціалу.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
О.П. Мощич, д. мед. н., професор кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Професор Петро Степанович Мощич – корифей української педіатрії

Сторінки життя і діяльності лікаря, вченого, педагога, патріота України



Петро Степанович Мощич (27.04.1928-10.02.2006) – доктор медичних наук, професор, лауреат Державної премії України, заслужений діяч науки і техніки України, почесний доктор (Doctor Honoris Causa) Ужгородського національного університету, академік Академії наук вищої школи України, Нью-Йоркської академії наук, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб, завідувач кафедри факультетської педіатрії, педіатрії № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, головний дитячий інфекціоніст Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, головний педіатр МОЗ України.

П.С. Мощич народився 27 квітня 1928 року на Лемківщині, в селі Волосате Ліського повіту Львівського воєводства (тепер – Польща) у заможній сім'ї хліборобів – Степана Антоновича (1887-1969) і Марії Миколаївни (1900-1967).

Село Волосате (перша офіційна згадка датована 1557 роком) розташоване у високогір'ї Карпат поблизу Словаччини, на захід від річки Сяну. Волосате (звідси простежується родовід І. Франка по батьковій лінії) завжди було «королівським селом», мешканці якого мали навіть князівське походження, володіли всією землею, що підтверджувала грамота короля Стефана Баторія від XVI ст. Роди Прядків, Біганичів, Леньків та Мощичів навіть у середині XX ст. земляки називали «князями». Прадід Петра Мощича по лінії матері був солтисом (головою) Волосатого понад 50 років, за що нагороджений «Хрестом за заслуги», який йому в 1928 р. на 96-му році життя вручив особисто прем'єр-міністр Польщі.

П.С. Мощич навчився читати в п'ять із половиною років вдома, потім продовжив навчання у священика Василя Ковальчика, який викладав українською мовою. Петро Мощич закінчив 3 класи церковної школи. Після успішного підтвердження знань за програмою 4-го і 5-го класу перед комісією школи в м. Лютовиських успішно склав вступні екзамени і був зарахований до української гімназії в м. Перемишлі. Після того, як гімназію через воєнні дії переведено в м. Ярослав (60 км від Перемишля), отець Василь Ковальчик відвіз Петра Мощича разом із його родичем Лукою Біганичем (у майбутньому він став знаменитим скульптором) на навчання до української гімназії м. Ярослава. П. Мощич як один із найкращих гімназистів за виняткову успішність був занесений до «книги пошани».

Завдяки старанності та працелюбству за час навчання в гімназії П.С. Мощич опанував десятьма мовами, серед яких латина, старогрецька, англійська, німецька, польська, угорська та інші, що давало йому можливість у подальшому житті спілкуватися з викладачами закордонних медичних університетів та фахівцями з інших країн, а також вільно опрацьовувати іншомовну літературу.

У 1946 році Петро Степанович Мощич вступив на медичний факультет Ужгородського державного університету, який закінчив із відзнакою у 1952 році. Три роки він працював у педіатричній секції студентського наукового гуртка.

Трудовий шлях П.С. Мощич розпочав у 1952 році в санаторії № 3 курорту Моршин (Стрийський район), де він активно працював, підвищував власний професійний рівень, набув досвіду організаторської роботи і згодом був відзначений керівництвом курортного управління і рекомендований до вступу до аспірантури комісією МОЗ.

У 1953 році П.С. Мощич вступив до аспірантури Київського медичного інституту (зараз – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця), на кафедру факультетської педіатрії (тепер – кафедра педіатрії № 3 медичного факультету № 4). У ті роки кафедрою завідувала професор В.Г. Балабан.

П.С. Мощич з 1956 року працював асистентом, а з 1960 року після успішного захисту кандидатської дисертації – доцентом.

Кандидатська дисертація Петра Степановича Мощича на тему «Особливості клініки та церебральної рідини при комплексному лікуванні туберкульозного менінгіту у дітей» виконувалась під керівництвом професора В.Г. Балабан та була захищена в 1958 році. У цьому дослідженні вперше проведено порівняльний аналіз ефективності різних комплексів лікування туберкульозного менінгіту.

Ґрунтуючись на результатах багаторічних спостережень, П.С. Мощич довів, що у результаті впровадження у клінічну практику фтивазиду (з 1954 року) та інших препаратів гідразиду ізонікотинової кислоти (ГІНК) змінилася клініка туберкульозного менінгіту. Так, перебіг тяжких форм захворювання полегшився, а частота ускладнень та рецидивів значно зменшилась. Хронічні форми туберкульозного менінгіту стали траплятися значно рідше. Скоротилось число летальних наслідків – до 1-3%.

Застосування фтивазиду у лікуванні туберкульозного менінгіту значно покращило клініку та лабораторні показники ліквору пацієнтів порівняно з тими хворими, які отримували стрептоміцин та парааміносаліцилову кислоту (ПАСК). Проведені спостереження показали, що комплексне лікування хворих із включенням фтивазиду значно скорочує кількість ендолюмбальних пункцій, ефективно зменшує запальний процес та сприяє більш швидкому та повному одужанню та санації ліквору, а також запобігає ускладненням.

П.С. Мощич був унікальним і талановитим лектором і педагогом, дуже любив викладати студентам педіатрію, при цьому часто використовув ілюстративний матеріал, детально розбираючи найскладніші випадки з власної клінічної практики.

У 1960-х рр. значно зріс науковий інтерес клініцистів до малосимптомних форм ревматизму, що стало предметом дисертаційного дослідження доцента кафедри факультетської педіатрії П.С. Мощича. Докторська дисертація «Особливості ревматизму з млявим перебігом у дітей (матеріали з клініки, діагностики та диференційної діагностики)», науковими консультантами якої були професор І.М. Руднев та професор В.Г. Балабан, виконувалась протягом 8 років та була захищена в 1967 році. Після захисту докторської дисертації з 1967 року П.С. Мощич працював професором кафедри факультетської педіатрії.

Петро Степанович першим із педіатрів порушив питання складності діагностики у дітей первинного ревматизму з мінімально вираженими клінічними симптомами (з млявим та латентним перебігом). За результатами його досліджень, особливості клініки, даних гематологічних, імунологічних та біохімічних досліджень дітей з ревматизмом, особливо з млявим перебігом, пов'язані з послабленим ексудативним компонентом запального процесу. Наявність ознак кардиту (ендоміокардиту або міокардиту) чи його наслідків (мітральної недостатності та міокардіосклерозу) підтверджують діагноз.

У дисертації представлені критерії 3 різновидів латентної форми ревматизму, а також 3 типи наслідків цього перебігу захворювання. Результати порівняльного аналізу лабораторних та інструментальних показників Петро Степанович пропонував широко використовувати для диференційної діагностики.

У своїй роботі докторант П.С. Мощич вперше у вітчизняній літературі вивчив та описав особливості вібраційних систолічних шумів серця, які були частою причиною помилкового діагнозу недостатності мітрального клапана. Він запропонував пробу з амілнітратом, за допомогою якої проводять диференціацію функціональних систолічних шумів серця від органічних.

За оцінками представників педіатричної спільноти, Петро Степанович Мощич у своїй дисертаційній роботі ґрунтовно вивчив малосимптомні форми ревматизму та особливості його перебігу, а також розробив методи диференційної діагностики ревматичного та неревматичного кардиту.

З 1969 року П.С. Мощич працював у МОЗ України головним дитячим інфекціоністом. Його подальша робота була пов'язана з кафедрою дитячих інфекційних хвороб.

П.С. Мощич завідував кафедрою дитячих інфекційних хвороб протягом 12 років (1970-1983 рр.). Петро Степанович як обдарована особистість поєднував високий професіоналізм та широку клінічну ерудицію, талант педагога та неабиякі організаторські здібності. П.С. Мощич створив українську школу дитячих інфекціоністів, підготував цілу плеяду фахівців цієї галузі – професорів, доцентів, докторів і кандидатів медичних наук, висококваліфікованих науковців і клініцистів (серед них такі знані авторитети, як професори Л.А. Тришкова, С.О. Крамарев, Л.І. Чернишова, В.О. Дорошенко та багато інших), опублікував велику кількість монографій та підручників, статей з найбільш актуальних питань дитячих інфекційних захворювань. Його найкращі учні і сьогодні очолюють кафедри дитячих інфекційних хвороб та службу дитячих інфекціоністів в Україні.

Блискучі лекції професора П.С. Мощича назавжди закарбовувались у пам'яті студентів та були для лікарів-педіатрів у повсякденній практиці орієнтиром у складних випадках диференційної діагностики.

Продовження на стор. 62.

Колектив кафедри дитячих інфекційних хвороб із завідувачем П.С. Мощичем

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
О.П. Мощич, д. мед. н., професор кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Професор Петро Степанович Мощич – корифей української педіатрії

Сторінки життя і діяльності лікаря, вченого, педагога, патріота України

Продовження. Початок на стор. 61.

Завдяки активній роботі кафедра стала однією з найкращих в Україні. У клініку, що слугувала базою кафедри дитячих інфекційних хвороб, направляли при підозрі на інфекційну патологію дітей з усіх куточків України. На базі клініки з ініціативи та завдяки величезним зусиллям П.С. Мощича було відкрито перше в Україні реанімаційне відділення для дітей з інфекційною патологією.

З 1972 року професор П.С. Мощич призначений головним педіатром МОЗ України та очолював цю службу майже двадцять років. У 1971 році обраний головою Київського наукового товариства дитячих лікарів. У період з 1970-х до початку 1990-х років Петра Степановича обирали членом правління наукових товариств – всесоюзного і республіканського – дитячих лікарів, членом правління республіканського товариства кардіологів і членом правління республіканського товариства інфекціоністів УРСР.

У 1982 році професор П.С. Мощич був обраний завідувачем кафедри факультетської педіатрії, яку очолював понад 20 років. З 2003 року, передавши керівництво кафедрою своєму учневі професору Ю.В. Марушку, П.С. Мощич продовжував працювати до останніх днів життя на посаді професора кафедри.

діагностики, впровадженню сучасних інструментальних методів, новітніх методів і напрямів ефективної медикаментозної та немедикаментозної терапії. На кафедрі були організовані курси для підвищення кваліфікації лікарів, навчання інтернів, удосконалення викладання студентам. Періодично на кафедрі проводилися наради та конференції викладачів вищих медичних закладів України.

За той час, протягом якого П.С. Мощич завідував кафедрою, він дуже багато зробив для удосконалення викладання педіатрії, адже кафедра стала однією з найавторитетніших в Україні.

У 1992 році у м. Києві розпочалася підготовка до відкриття нового медичного інституту (тепер – Київський медичний університет) Української асоціації народної медицини. У ньому була відкрита кафедра педіатрії, яку Петро Степанович організував і очолював до 2003 року, після чого продовжував працювати на посаді професора кафедри.

За 53 роки активної роботи в Київському медичному інституті імені О.О. Богомольця, потім – у Національному медичному університеті, професор П.С. Мощич створив авторську наукову школу педіатрів, став фундатором національної

Життя – служіння людям

школи педіатрії, дитячої кардіології, ревматології, заснував українську школу дитячих інфекціоністів, підготував 26 кандидатів і 8 докторів медичних наук (його учні сьогодні очолюють цілі напрями педіатричної, інфекційної, кардіологічної, ревматологічної служб в Україні та інших державах), брав участь як головний редактор, автор і співавтор у виданні 50 монографій, підручників та навчальних посібників з актуальних питань педіатрії, кардіології, ревматології, інфекційних хвороб, фтизіатрії; опублікував понад 2 тисячі друкованих робіт, із них понад 500 журнальних статей. Петро Степанович є автором 15 винаходів (патентів), 63 методичних рекомендацій та 56 інформаційних листків. Понад 100 разів він виступав офіційним опонентом на захисті кандитатських і докторських дисертацій.

Колектив кафедри педіатрії № 3 (2004 р.)

П.С. Мощич постійно виступав на конференціях, конгресах, нарадах з навчального процесу, а також на з'їздах педіатрів як в Україні, так і за кордоном. За цими виступами опубліковано понад 1260 матеріалів і тез наукових праць. Визнанням високого авторитету професора П.С. Мощича серед науковців, клініцистів і організаторів охорони здоров'я було його обрання членом правління Всесоюзного наукового товариства педіатрів, заступником голови Українського товариства педіатрів, членом правління наукових товариств ревматологів і кардіологів, членом Всесвітньої асоціації педіатрів.

Наукові праці П.С. Мощича присвячені найбільш важливим і складним питанням дитячої інфекційної патології та захворювань серця у дітей, дитячої пульмонології, гастроентерології, медичного обслуговування дитячого населення, а також питанням вдосконалення викладання педіатрії у вищих медичних навчальних закладах.

Значний внесок зробив П.С. Мощич у вивчення менінгококової інфекції, дифтерії, епідемічного паротиту, методів удосконалення діагностики ускладнень цих хвороб. Цій проблематиці присвячено низку його монографій. Результати наукових праць Петра Степановича експонувалися на Виставці досягнень народного господарства (ВДНГ) СРСР. Спосіб профілактики грипу, запропонований професором П.С. Мощичем у співавторстві зі співробітниками кафедр інфекційних захворювань і дитячих інфекцій, був нагороджений бронзовою медаллю ВДНГ СРСР.

Важливе практичне значення мали праці П.С. Мощича, в яких розглянуто питання лікування і профілактики імунодефіцитних та дисбіотичних станів у дітей.

Дослідження фізіологічних процесів адаптації немовляти до мікробного світу дало змогу розробити спосіб профілактики бактеріальних інфекцій у дітей, які належать до груп ризику, максимально наближений до природних механізмів захисту дитини в ранній неонатальний період. Метод спрямованої колонізації немовлят спеціально підібраними за антагоністичною активністю ацидофільними паличками визнано винаходом (П.С. Мощич, Л.І. Чернишова). Цей метод впроваджений МОЗ УРСР і включений у наказ МОЗ СРСР.

Проведено низку досліджень з оцінки застосування контактної термографії за допомогою термоіндикаторних плівок у діагностиці низки захворювань у дітей (П.С. Мощич, Н.С. Бойко, Л.І. Чернишова).

Особливе значення мають ті праці Петра Степановича, в яких він із нових позицій висвітлив питання диференційної діагностики ревматизму, неревматичного кардиту, набутих і вроджених вад серця та легеневої гіпертензії.

П.С. Мощич активно співпрацював із співробітниками Науково-дослідного інституту кардіології та Науково-дослідного інституту серцево-судинної хірургії АМН України, що дало можливість досліджувати вроджені та набуті вади серця, аритмії, проводити діагностику та лікування аритмічних станів у дітей.

Високу оцінку здобули наукові праці, присвячені методам діагностики ревматизму за показниками імуноглобулін-антитіл, наявністю гіпертрофії передсердь і шлуночків, а також легеневої гіпертензії за даними диференційно підсиленої електрокардіографії.

Для дитячої кардіології дуже важливе значення має метод диференційно підсиленої електрокардіографії. Апарат був привезений з Вільнюса за сприяння професора Жвіронайте. Під час запису цей апарат дає можливість встановити діагноз легеневої гіпертензії, яка часто прогресує та спричиняє смерть дітей із вродженими вадами серця. Він дає чіткі відомості для виявлення гіпертрофії відділів серця – передсердь та шлуночків – уже на ранній стадії (П.С. Мощич, О.В. Чабанович). Це дозволяє виявити вади серця ще на початку їх формування. За допомогою цього методу під керівництвом професора П.С. Мощича були вивчені питання розвитку та ранньої діагностики легеневої гіпертензії (Г.Г. Шеф), аритмії у дітей (Т.В. Гищак).

Під керівництвом Петра Степановича було розроблено нові методи діагностики ревматизму, зокрема такий, як визначення вмісту імуноглобулін-антитіл (В.Л. Дембіцький).

П.С. Мощичем та М.І. Борисенко встановлена роль хронічної вогнищевої інфекції носоглотки, імунної системи та ліпідного обміну в патогенезі функціональних розладів гастродуоденальної зони, хронічного гастродуоденіту у дітей, доведена ефективність у лікуванні цих хвороб модуляторів системного та місцевого імунітету, а також комбінованого лікування із застосуванням імуномодуляторів та проведенням корекції порушень ліпідного обміну.

У науковій роботі значна увага приділялася проблемі дітей, які часто хворіють (П.С. Мощич, Ю.В. Марушко). Вперше на достатньому клінічному матеріалі було вивчено особливості формування групи дітей, які часто хворіють, на тлі хронічного тонзиліту, фарингіту, аденоїдиту з використанням клінічних, сучасних методів бактеріологічного, імунологічного, мікроморфологічного та інструментального досліджень. Вперше встановлено, що у таких дітей залежно від ступеня запальних змін у мигдаликах погіршується стан колонізаційної резистентності. Вперше було визначено рівень молочнокислих бактерій, що становлять основу колонізаційної резистентності мигдаликів, у здорових дітей та дітей із хронічним тонзилітом, які часто хворіють.

Розроблено новий підхід до вивчення проблеми лікування та реабілітації пацієнтів із частими респіраторними захворюваннями верхніх дихальних шляхів, що дозволяє, враховуючи клініку, стан колонізаційної резистентності мигдаликів, показники імунітету, виділити клінічні, етіологічні та патогенетичні варіанти частих респіраторних інфекцій у дітей, у тому числі з хронічним тонзилітом, і сприяє індивідуальному лікуванню цих пацієнтів. Уперше розроблено метод корекції дисбіозу мигдаликів.

Удосконалено диференційований підхід до лікування дітей, які часто хворіють, у тому числі на тлі хронічного тонзиліту, з використанням імуномодулювальних препаратів, антибіотиків, інформаційно-хвильової терапії, концентратів лактобактерій, що достовірно полегшує клінічні прояви, поліпшує стан колонізаційної резистентності мигдаликів, показники імунітету, запобігає рецидивам хронічного тонзиліту, сприяє переведенню більшості таких пацієнтів без та з хронічним тонзилітом у групу дітей, які хворіють епізодично.

Розроблена та впроваджена у практику охорони здоров'я схема диференційованого підходу до лікувально-реабілітаційних заходів у дітей із хронічним тонзилітом, які часто хворіють, з урахуванням клініки, активності та етіології вогнища інфекції, стану колонізаційної резистентності мигдаликів, показників імунітету. З метою впливу на порушений стан колонізаційної резистентності мигдаликів та запобігання рецидивам хронічного тонзиліту показано додатково застосовувати у схемах лікувально-реабілітаційних заходів у дітей, які часто хворіють, концентрат лактобактерій. Використання останніх покращує стан колонізаційної резистентності мигдаликів, сприяє стійкій ремісії хронічного тонзиліту протягом 6 місяців та більше.

Розроблено та впроваджено у практику охорони здоров'я спосіб лікування тонзилогенної міокардіодистрофії за допомогою гранул кверцетину у поєднанні з корекцією порушень імунітету та стану колонізаційної резистентності мигдаликів.

Професор П.С. Мощич багато разів представляв Україну за кордоном. У 1986 році П.С. Мощич у складі медичної делегації відвідав Таїланд, де взяв участь у роботі Всесвітнього конгресу дитячих кардіологів у Бангкоці, виступивши з доповіддю англійською мовою.

Неодноразово Петро Степанович здійснював поїздки до Берліна, Мюнхена (Баварія, Німеччина), де він, досконало володіючи німецькою мовою, детально ознайомився з викладанням педіатрії студентам, брав участь у випускному іспиті студентів із педіатрії.

Багато разів П.С. Мощич відвідував Польщу. Добре знання польської мови дало йому можливість активно спілкуватися, обмінюватись досвідом з польськими вченими, педіатрами-клініцистами.

Організаторські здібності та високий професіоналізм дозволили професору П.С. Мощичу майже 20 років працювати в МОЗ України, спочатку – на посаді головного дитячого інфекціоніста, потім – головним педіатром МОЗ України. На цих посадах професор П.С. Мощич проявив себе як талановитий організатор, вміло поєднуючи наукові та практичні інтереси, що позитивно впливало на стан педіатричної служби в Україні.

Підтвердженням плідної наукової діяльності професора П.С. Мощича є доробок, який налічує 50 монографій, підручників і посібників. З-поміж них найважливіші такі монографії: «Кардіологія дитячого віку» (1986), «Практична кардіологія дитячого віку» (1969), «Малосимптомні форми ревматизму» (1975), «Інфекційно-алергічні поліадикулоневрити у дітей» (1978), «Профілактичні щеплення у дітей» (1978) та інші серії посібників та підручників. За перший вітчизняний підручник «Дитячі хвороби» П.С. Мощич та його співавтори, провідні українські вчені-педіатри, були нагороджені Державною премією України в галузі науки і техніки.

В історію педіатрії увійшов 6-томний посібник «Медицина дитинства» за редакцією професора П.С. Мощича, перший том якого вийшов друком у 1994 році. Це унікальне в Україні та в світі енциклопедичне видання з педіатрії набуло великої популярності серед педіатрів, сімейних лікарів та інших фахівців, які щоденно користуються ним як важливим джерелом сучасної інформації про всі можливі порушення стану здоров'я дітей, їх діагностику, профілактику і лікування.

У 2004 році виданий навчальний посібник «Неонатологія» за редакцією професорів П.С. Мощича та О.Г. Сулими. У книзі подано матеріали 46 співавторів.

Останні роки життя П.С. Мощич присвятив своїй книзі «Кардіологія дитячого та підліткового віку» (у створенні якої взяли участь 36 співавторів, у тому числі 18 професорів), роботу над редагуванням якої він завершував разом із професором Ю.В. Марушком і яка, на жаль, вийшла друком у 2006 році через півтора місяці після смерті Петра Степановича.

Петро Степанович у родинному колі

Професор П.С. Мощич разом зі своїм учнем і наступником на посаді завідувача кафедри педіатрії професором Ю.В. Марушком

Професор П.С. Мощич був не лише активним членом Асоціації педіатрів України, його обрано також членом Асоціації інфекціоністів, Асоціації кардіологів та Асоціації ревматологів. Він активно працював як член редколегій багатьох науково-практичних журналів: «Педіатрія, акушерство і гінекологія», «Лікарська справа», «Ревматологічний журнал», «Інфекційні хвороби», «Мистецтво лікування», «Український науково-медичний молодіжний журнал» та інших видань.

Петро Степанович – учасник Другої світової війни.

П.С. Мощич брав участь в організації Академії наук вищої школи України, її медичного відділення. За вагомий внесок у розвиток педагогічної та медичної науки П.С. Мощич був обраний академіком цієї академії (1992), майже 8 років очолював відділення фундаментальних проблем медицини, залишався до останніх днів життя почесним головою відділення. Професор П.С. Мощич був обраний академіком Української академії оригінальних ідей (1993), дійсним членом Нью-Йоркської академії наук (1996).

Про видатного вченого України професора П.С. Мощича йдеться у книзі «Хто є хто в Європі» (2002), «Хто є хто в світі» (1999), «Хто є хто в Україні» (1997) та інших виданнях.

П.С. Мощич – заслужений діяч науки і техніки, ветеран праці, лауреат Державної премії України, має почесні звання європейських інституцій за науковий внесок у європейську педіатрію. Міжнародний бібліографічний інститут (Кембридж, Велика Британія) в 1998 році включив П.С. Мощича у групу 2000 видатних людей світу XX століття, в 2001 році він визнаний «Людиною року», а в 2003 році за особистий внесок у розвиток європейської педіатрії зарахований до групи 2000 видатних людей Європи. У 2003 році Американським бібліографічним інститутом нагороджений «Світовою медаллю пошани» (World medal of honor).

За заслуги у сфері науки та охорони здоров'я дітей пожиттєвого «Президентського стипендіата» професора П.С. Мощича було відзначено урядовими нагородами: орденами «Знак пошани», «За заслуги» III ступеня, Святого Рівноапостольного князя Володимира, Ярослава Мудрого, відзнакою Президента України – медаллю «Захиснику Вітчизни», медаллю ім. академіка М.Д. Стражеска, медаллю «Ветеран праці», трьома медалями «Изобретатель СССР», відзнакою «Відмінник охорони здоров'я», Асоціацією навчальних закладів України – нагрудним знаком «За розбудову освіти».

Майже півстоліття Петро Степанович прожив у злагоді та любові з дружиною – Мощич (Прухницькою) Юлією Федорівною, яка була йому не тільки вірним другом, а й помічником і порадником у професійній діяльності, берегинею Роду. Батьки багато любові та праці вклали у своїх синів: старшого – Володимира (кандидата медичних наук, доцента) і молодшого – Олександра (доктора медичних наук, професора), які продовжили справу батька. Улюбленцями Петра Степановича та Юлії Федорівни стали онуки: старший Остап – продовжувач медичної династії та менший – Андрій Юліан.

Багато десятиліть квартира Мощичів на Хрещатику збирала багато чудових людей – як усіх учнів і колег по кафедрі, які завжди були як у себе вдома, бажаними членами «кафедральної родини», знаходили мудру пораду і підтримку, так і друзів ще з часів аспірантури та гуртожитку.

Колеги, земляки, сусіди, знайомі, учні неодмінно ставали часткою сім'ї Мощичів. Навіть у часи суворих релігійних заборон і контролю в ній завжди дотримувалися традицій національних і релігійних свят, тож вертеп, Різдво, Йордан, Великдень – незмінна складова життя цієї родини. У домі Мощичів часто лунали чудові музика і співи широкого кола друзів у виконанні визнаних неперевершених майстринь голосу – сестер Байко, Ніли Крюкової, Галини Менкуш, Діани Петриненко, Ніни Матвієнко та багатьох інших незабутніх вірних друзів, які давно вже стали родичами, які були завжди бажаними у цьому домі та яких сприймали як невід'ємну частку духовної родини Мощичів. Музика лунала також у виконанні професора Петра Мощича, який з дитинства чудово опанував гру на скрипці, грав на піаніно, губній гармоніці, мандоліні, акордеоні.

«Бог, Україна, гідність!» – життєве кредо Петра та Юлії Мощичів. А ще любов до ближнього, вміння підтримати у скрутні часи, подати руку допомоги кожному, хто її потребував, незалежно від національності чи віросповідання. У цьому була сутність буття світлого сімейства Петра Степановича та Юлії Федорівни. За своє життя їхні діти бачили вдома лише добро і любов, відчували постійну турботу і вимогливість, потребу пошановувати та плекати любов до рідної мови, історії, роду, народу, Батьківщини.

Скільки незабутніх зустрічей з чудовими людьми, непересічними особистостями, народними артистами чи з тими, які згодом стануть гордістю України, художниками визнаними та невизнаними, які потім піднімуться на вершини визнання! Усі тут знаходили розуміння, підтримку, допомогу, визнання, перші оплески, людську симпатію і любов. Когось ознайомлювали з азами науково-дослідницької роботи (учні ставали не тільки професорами, а й членами родини, вірними друзями дітей на десятки років), комусь допомагали заробити на життя, організувати концерт чи виставку, продати картину, щоб було як жити і творити, а квартира часом ставала залом для репетицій чи виставковою галереєю. Письменники, поети, науковці – початківці чи маститі визнані таланти та авторитети – всі були у цьому домі справжніми, простими, розкутими, рідними, зрозумілими та любими і, звичайно, визнаними та шанованими.

Пам'ять про чудових і порядних людей, скромних і працьовитих, відданих справі та жертовних хранителів духовних скарбів України та народних українських традицій, про невтомного будівничого української національної школи педіатрії – професора Петра Степановича Мощича і справжню берегиню Роду – Юлію Федорівну – залишиться назавжди в серцях усіх тих, кого десятиліттями збирав дім Мощичів.

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти, **Т.В. Гищак**, д. мед. н., доцент кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Інструментальні методи дослідження в дитячій кардіології: електрокардіографія

Ю.В. Марушко

Т.В. Гищак

Продовження. Початок у № 3 (42), 2017 р., стор. 51-54 та у № 4 (43), 2017 р., стор. 64-67.

На сторінках цього тематичного номера ми продовжуємо знайомити педіатрів із практичними аспектами та діагностичними можливостями методу електрокардіографії (ЕКГ). У цій публікації буде докладно, з наведенням прикладів, розглянута ЕКГ-діагностика порушень серцевої провідності у дітей.

Порушення серцевої провідності

Порушення провідності серцевого імпульсу призводить до виникнення блокад, які значно погіршують гемодинаміку, можуть спричинити асистолію та зупинку кровообігу.

Усі блокади залежно від вираженості поділяють на 3 ступені:

I ступінь – сповільнення утворення або проведення імпульсів;

II ступінь – періодичне «випадання» імпульсів;

III ступінь – цілковита відсутність проведення імпульсів.

За локалізацією блокади поділяють на шість видів, наведених нижче.

1. Синоатріальна (САБ).
2. Внутрішньопередсердні.
3. Атріовентрикулярні.
4. Блокади пучка Гіса і його гілок (повні й неповні):

а) блокада правої ніжки пучка Гіса;

б) блокада лівої ніжки пучка Гіса (двопучкова, або біфасцикулярна):

– блокада передньоверхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса;

– блокада задньонижньої гілки лівої ніжки пучка Гіса.

5. Периферичні (фокальні) блокади – у системі волокон Пуркіньє або вогнищеві внутрішньошлуночкові блокади.
6. Комбіновані блокади.

Синоатріальна блокада

За САБ імпульси або не виробляються в синусовому вузлі, або є дуже слабкими і не збуджують передсердь, або передсердя не сприймає імпульсів.

Синоатріальну блокаду I та III ступенів діагностувати за ЕКГ неможливо.

ЕКГ-ознаки синоатріальної блокади II ступеня (рис. 46):

- періодичне випадання *PQRST*;
- тривалість паузи дорівнює сумі 2 або декількох нормальних комплексів *R-R* основного ритму;
- під час пауз можуть з'являтися замісні скорочення з AV-з'єднання або шлуночків.

Синоатріальна блокада II ступеня 1-го типу (Венкебаха): поступове вкорочення *P-P*, після найкоротшого інтервалу виникає пауза в результаті блокування одного імпульсу в СВ. Ця пауза коротша, ніж подвоєний інтервал *P-P*, що передує паузі. При повторенні періодів Венкебаха встановлюються регулярні співвідношення між кількістю синусових імпульсів і кількістю зубців *P* – 3:2, 4:3 і т.д.

Рис. 46. Синоатріальна блокада II ст.

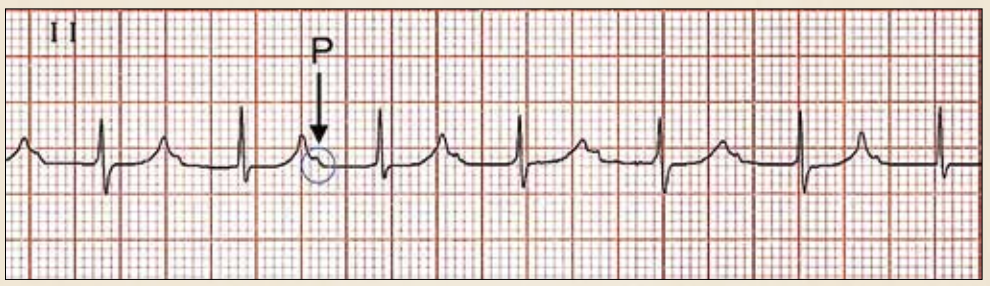


Рис. 47. Атріовентрикулярна блокада I ст.

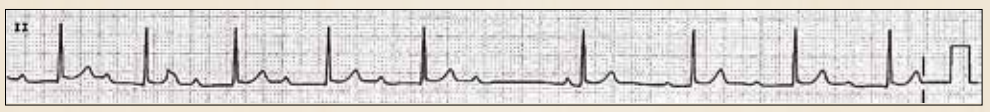


Рис. 48. AV-блокада II ст. Тип Мобітца I

Рис. 49. AV-блокада II ст. Тип Мобітца II

Рис. 50. Повна AV-блокада. Передсердя збуджуються з частотою 100 імп./хв, шлуночки – з частотою 40 імп./хв

Синоатріальна блокада II ступеня 2-го типу (Мобітца)

Синоатріальна блокада II ступеня 2-го типу (Мобітца): інтервали *P-P* однакові перед виникненням блокади синусового імпульсу. За цієї САБ теж може встановлюватися певне співвідношення між загальною кількістю синусових імпульсів і кількістю імпульсів, що проводяться до передсердь, – 2:1, 3:1, 3:2, 4:3 тощо. Подовжений інтервал *P-P* дорівнює подвоєному або потроєному інтервалу *P-P*.

Частіше зустрічається і легше діагностується САБ II ступеня 2:1 (тобто випадає кожний другий *PQRST*).

Внутрішньопередсердна блокада

Загальні прояви: *P* >0,10 с, *P* – зазубрений, розщеплений або роздвоєний. Вказана блокада не впливає на стан гемодинаміки.

Атріовентрикулярна блокада

AV-блокада I ст. (рис. 47) проявляється сповільненням проведення імпульсів від передсердь до шлуночків.

ЕКГ-ознаки атріовентрикулярної блокади I ст.:

- *P-Q* >0,20 с (за деякими даними, для дітей раннього віку >0,15 с);
- зубець *P* і комплекс *QRS* не відрізняються від синусових.

AV-блокада II ст. – це періодичне припинення проведення окремих імпульсів від передсердь до шлуночків.

Розрізняють два типи AV-блокади II ст.: тип Мобітца I (з періодами Самойлова – Венкебаха) і тип Мобітца II.

Тип Мобітца I (рис. 48):

- поступове від циклу до циклу подовження *P-Q* з наступним випаданням комплексу *QRST*;
- однакові за тривалістю інтервали *P-P*;
- після випадання комплексу *QRST* на ЕКГ знову реєструється нормальний або подовжений інтервал *P-Q* і цикл повторюється.

Тип Мобітца II (рис. 49):

- *P-Q* постійної тривалості (подовжений або нормальний) з окремим випаданням комплексу *QRS*;
- однакові за тривалістю інтервали *P-P*.

AV-блокада II ступеня залежно від співвідношення зубців *P* і відповідних їм комплексів *QRS* записують як AV-блокада II ступеня зі співвідношенням 3:2, 4:3, 2:1 або 5:4 й ін.

При повній AV-блокаді спостерігається «незалежна діяльність» передсердь і шлуночків, оскільки жоден імпульс не проводиться через AV-з'єднання; передсердя скорочується від СВ (1-й водій ритму), шлуночки – від атріовентрикулярного (2-й водій ритму, проксимальний тип – ЧСС 40 уд./хв) або ідіовентрикулярного (дистальний тип – ЧСС <40 уд./хв) водія ритму.

ЕКГ-ознаки атріовентрикулярної блокади III ст. – повної або поперечної (рис. 50):

- інтервали *P-P* і *R-R* постійні, але кількість *P* завжди більша кількості *QRS*;
- відсутність взаємозв'язку між зубцями *P* і шлуночковими комплексами;
- постійно змінюється довжина *P-Q*, зубці *P* потрапляють у різні місця і можуть нашаровуватися на інші елементи ЕКГ;
- кількість шлуночкових скорочень менше 60 на хвилину.

Таблиця 10. **Диференційно-діагностичний алгоритм при брадиаритміях (ЧСС <60 ударів за 1 хв)**

QRS, с	*R-R*	Додаткові діагностичні ознаки	Діагноз
<0,10	Регулярні	Співвідношення *P-QRS* 1:1	Синусова брадикардія
		Співвідношення *P-QRS* 2:1	AV-блокада II ступеня
		AV-дисоціація	AV-блокада III ступеня
		P інвертовані або не визначаються	AV (вузловий) ритм
	Нерегулярні	Численні нерегулярні невеликі зубці (хвилі f)	Миготіння передсердь*
		P нормальні, синусні, *P-R* стабільні	Синусова аритмія*
		Зростаюче подовження *P-R*	AV-блокада типу Мобітц 1*
>0,10	Регулярні	AV-дисоціація, зубці *P* хвиль *F*, *f* або відсутність активності передсердь	Ідіовентрикулярний ритм
		P нормальні, синусні, співвідношення *P-QRS* 1:1	Блокада ніжок пучка Гіса*
	Нерегулярні	Численні невеликі передсердні зубці (хвилі f)	Миготіння передсердь з аберантним проведенням на шлуночки

**Зазначені ЕКГ-діагнози можуть бути поставлені і при ЧСС 60-100 за 1 хв.*

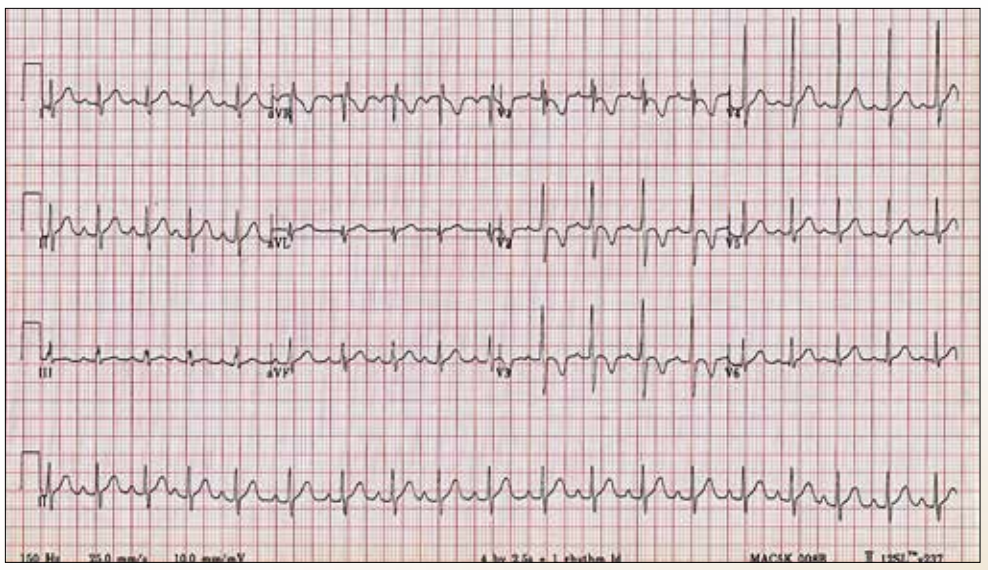


Рис. 51. Варіант норми ЕКГ у дитини 2 років. Швидкість запису 25 мм/с. Форма шлуночкового комплексу у V1 у вигляді *RSR'*. Ширина шлуночкового комплексу не перевищує норму

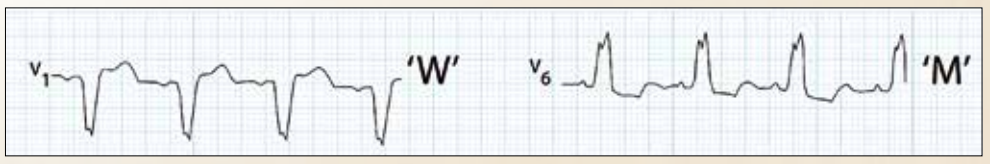


Рис. 52. Вигляд комплексу *QRS* у правих і лівих грудних відведеннях при блокаді лівої ніжки пучка Гіса

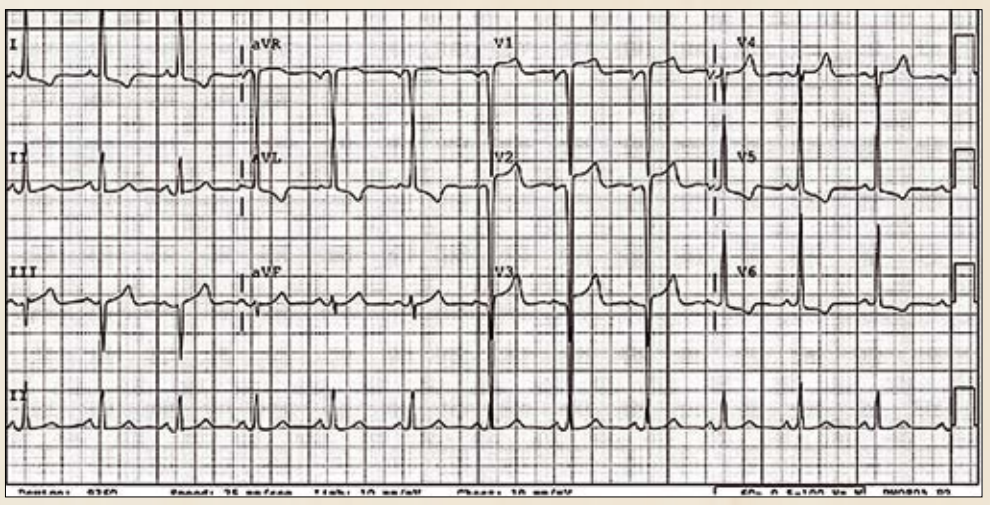


Рис. 53. ЕКГ у пацієнта з блокадою лівої ніжки пучка Гіса

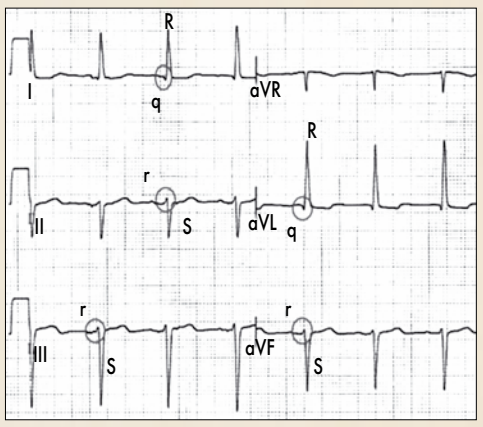


Рис. 54. Блокада передньоверхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса. *QRS* у відведеннях I, aVL типу qR, в III, aVF типу rS

Рис. 55. Блокада передньоверхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса. Час внутрішнього відхилення в aVL >45 мс

Якщо АВ-блокада I ступеня і II ступеня типу Мобітца I можуть бути функціональними, то АВ-блокада II ступеня типу Мобітца II і III ступеня завжди розвиваються на тлі виражених органічних змін міокарда, тому мають гірший прогноз.

Синоаурикулярні й атріовентрикулярні блокади можуть супроводжуватися зменшенням частоти скорочень шлуночків <30 уд./хв з розвитком синдрому Морганьї – Адамса – Стокса (Morgagni-Adams-Stokes) – синкопальний стан (унаслідок значного зниження ударного об'єму з ішемією мозку).

У таблиці 10 представлено алгоритм диференційної діагностики при брадиаритміях.

Блокади ніжок пучка Гіса

Блокада ніжок і гілок пучка Гіса – це сповільнене (неповна блокада) або повне припинення проведення збудження (повна блокада) по одній, двох або трьох гілках пучка Гіса. Спочатку збуджується один шлуночок, а тоді через систему волокон Пуркіньє – інший, тому виникає деформація комплексу *QRS*:

- неповна блокада – *QRS* <0,10 с;
- повна блокада – *QRS* >0,10 с.

ЕКГ-ознаки неповної блокади правої ніжки пучка Гіса:

- комплекс *QRS* у правих грудних відведеннях має М-подібний вигляд типу rsR, rSR, RR', rR, деформований, але не розширений (*QRS* <0,10 с);
- у лівих відведеннях (I, aVL, V5, V6) розширений, часто зазубрений зубець *S*;
- сегмент *ST* у правих грудних відведеннях не змінений;
- ЕВС вертикальна, рідко відхилена праворуч.

Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса є варіантом норми для дитячого віку (рис. 51).

ЕКГ-ознаки повної блокади правої ніжки пучка Гіса:

- комплекс *QRS* у правих грудних відведеннях має М-подібний вигляд типу rsR, rSR, RR', rR, деформований, аберантний і розширений (*QRS* >0,10 с);
- у лівих відведеннях (I, aVL, V5, V6) розширений, часто зазубрений зубець *S*;
- збільшення часу внутрішнього відхилення в правих грудних відведеннях ≥0,06 с;
- у V1 може бути депресія *ST*;
- ЕВС вертикальна або відхилена вправо.

ЕКГ-ознаки блокади лівої ніжки пучка Гіса – ЛНПГ (рис. 52, 53):

- широкий і розщеплений *R* у лівих відведеннях (*Q* і *S* відсутні);
- час внутрішнього відхилення у V5-V6 >0,06 с;
- розширений зазубрений *S* або *QS* у правих відведеннях;
- зміщення сегмента *ST* з негативною асиметричною хвилею *T* у лівих відведеннях;
- ЕВС горизонтальна або відхилена вліво.

При блокаді передньоверхньої гілки ЛНПГ порушене проведення збудження до передньої стінки лівого шлуночка. Таким чином, збудження міокарда лівого шлуночка відбувається поетапно: спочатку збуджується міжшлуночкова перетинка й нижні відділи задньої стінки, а потім передньобічна стінка лівого шлуночка.

ЕКГ-ознаки блокади передньоверхньої гілки ЛНПГ (рис. 54, 55):

- різке відхилення ЕВС вліво, кут α ≤-30°;
- ширина *QRS* нормальна;
- *QRS* у відведеннях I, aVL типу qR, в III, aVF типа rS;
- час внутрішнього відхилення в aVL >45 мс;
- глибокі SV5-V6.

При блокаді задньонижньої гілки ЛНПГ збудження спочатку охоплює міокард передньої стінки лівого шлуночка і тільки після цього розповсюджується на міокард задньонижніх відділів лівого шлуночка.

ЕКГ-ознаки блокади задньонижньої гілки ЛНПГ (рис. 56, 57):

- різке відхилення ЕВС вправо, кут α = +120°;
- форма комплексу *QRS* у відведеннях I і aVL типу rS, у відведеннях III, aVF – типу qR;
- час внутрішнього відхилення у aVF >45 мс.

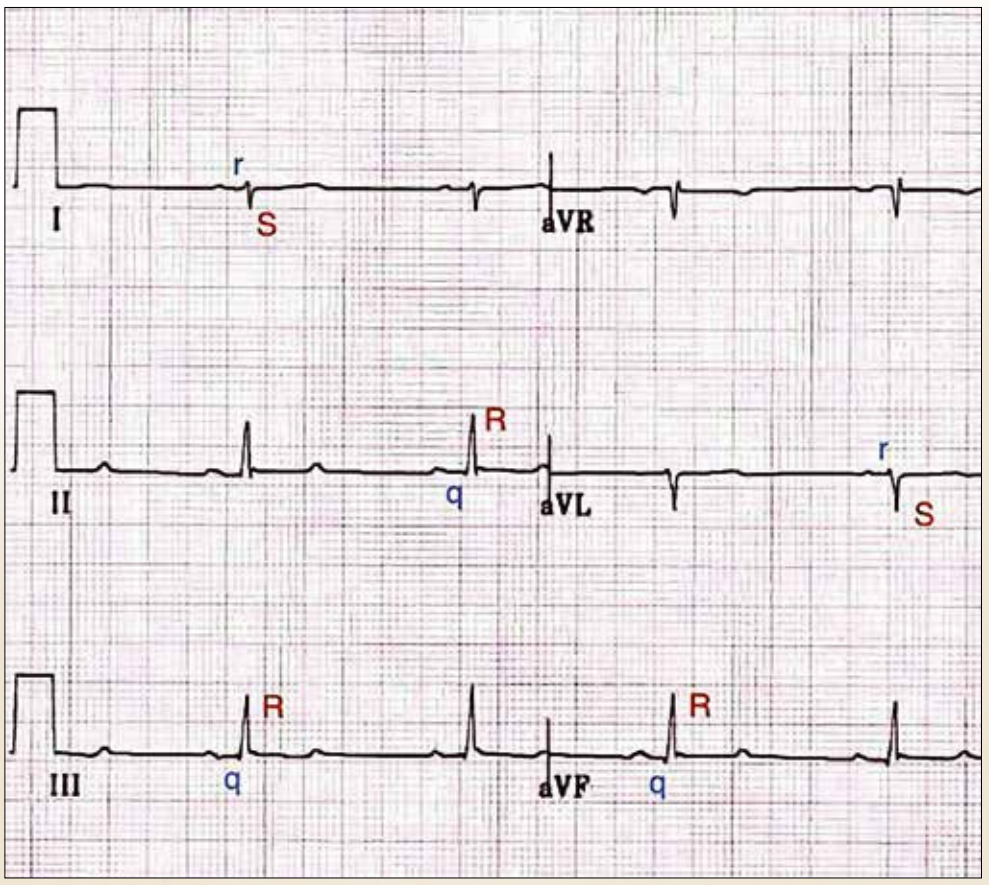


Рис. 56. Блокада задньо-нижньої гілки лівої ніжки пучка Гіса. Форма комплексу QRS у відведеннях I і aVL типу rS, у відведеннях III, aVF – типу qR

Необхідною умовою для ЕКГ-діагностики є відсутність клінічних даних про гіпертрофію і перевантаження правого шлуночка (захворювання легень, тромбоемболія легеневої артерії тощо).

Залежно від комбінацій порушення провідності по окремих гілках і ніжках пучка Гіса диференціюють моно-, бі- і трифасцикулярні блокади.

Периферичні блокади

ЕКГ-ознаки місцевої (вогнищевої, фокальної внутрішньошлуночкової) блокади: зазубрені або розщеплені зубці *R*, *S* в 1-2 ЕКГ-відведеннях за відсутності розширення *QRS*. При цьому амплітуда шлуночкового комплексу >5 мм і відсутні ознаки блокади ніжок пучка Гіса.

Синдром слабкості синусового вузла (СССВ) – це поєднання електрокардіографічних ознак, що відображають структурні ураження СВ, його нездатність нормально виконувати функцію водія ритму серця і/або забезпечувати регулярне проведення автоматичних імпульсів до передсердь.

ЕКГ-ознаки синдрому слабкості СВ (рис. 58):

- постійна синусова брадикардія. При пробі з фізичним навантаженням або після введення атропіну відсутнє адекватне збільшення ЧСС;
- зупинка СВ (синусові паузи більше 2-2,5 с);
- САБ;
- чергування синусової брадикардії з пароксизмами фібриляції передсердь або передсердної тахікардії (синдром брадикардії-тахікардії).

Синдром ранньої реполяризації шлуночків (рис. 58, 59):

- косовисхідний сегмент *ST* у грудних відведеннях;
- високий, дещо асиметричний зубець *T*.

У дітей синдром ранньої реполяризації шлуночків не є патологічним станом.

Диференціальна ЕКГ-діагностика синдрому ранньої реполяризації шлуночків і перикардиту: на рисунку 60

Продовження на стор. 66.

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти,
Т.В. Гищак, д. мед. н., доцент кафедри педіатрії післядипломної освіти
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Інструментальні методи дослідження в дитячій кардіології: електрокардіографія

Продовження. Початок на стор. 64.

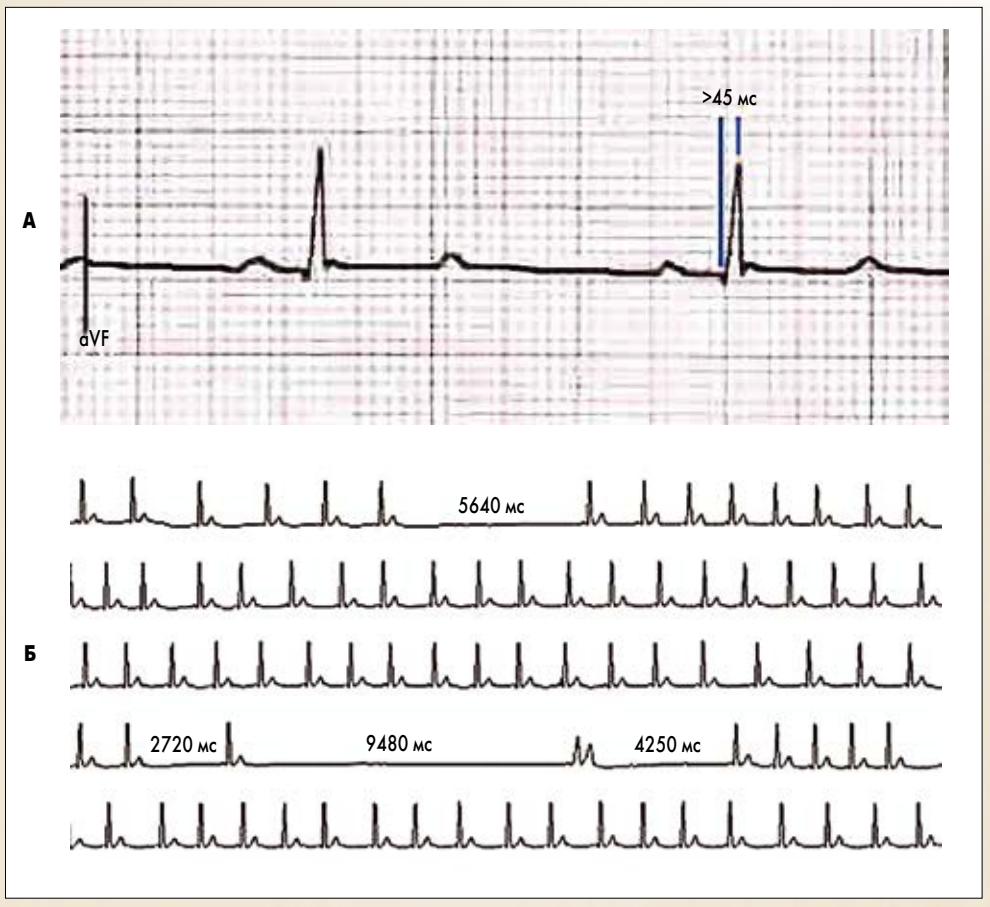


Рис. 57. А. Блокада задньонижньої гілки лівої ніжки пучка Гіса. Час внутрішнього відхилення у aVF >45 мс. Б. Синдром слабкості СВ. Великі паузи серцевого ритму

подано фрагменти ЕКГ у пацієнта з синдромом ранньої реполяризації шлуночків (А) і перикардитом (Б). Критерієм диференціальної діагностики є співвідношення ступеня елевації сегмента *ST* і зубця *T*. Критерієм перикардиту є *ST/T* >0,25.

Порушення фази реполяризації лівого шлуночка

Під цим терміном розуміють зміни сегмента *ST* (елевація або депресія), подовження інтервалу *Q-T*, зниження вольтажу й інверсію зубця *T* у лівих відведеннях.

Порушення фази реполяризації ЛШ можуть бути первинними (безпосередньо зумовлені змінами в міокарді) і вторинними (при порушенні процесів розповсюдження збудження в шлуночках). Вторинні зміни фази реполяризації завжди супроводжують гіпертрофію або дилатацію шлуночків і WPW-синдром, повну блокаду ніжок пучка Гіса.

Порушення фази реполяризації у дітей інколи може проявлятись у вигляді «коронарного» синдрому. Незважаючи на відсутність в дитячому віці ішемічної хвороби серця, інфаркти міокарда у дітей бувають при аномалії коронарних судин, тяжких запальних захворюваннях із залученням коронарних судин (кардити), тоді з'являється графіка ЕКГ, подібна до інфарктів у дорослих (рис. 61).

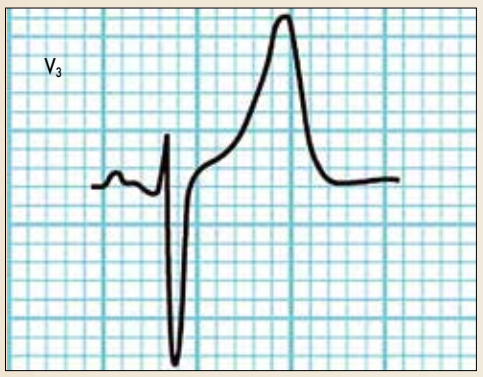


Рис. 58. Типова графіка комплексу *QRST* при синдромі ранньої реполяризації шлуночків

Ураження коронарних судин зазвичай супроводжуються ішемічними змінами, але рідко – некротичними, тому виявляються передусім в елевації або депресії сегмента *ST* і загостреному («коронарному») зубці *T*. Загострені зубці *T* без зміщення сегмента *ST* часто інтерпретують як ознаки гіпоксії міокарда. Наприклад, при пневмоніях, обструктивному синдромі міокард може реагувати гострими зубцями *T* на загальну гіпоксію в організмі.

ЕКГ-ознаки метаболічних змін у міокарді (рис. 62):

- подовження *Q-T* більш ніж на 0,05 с;
- збільшення систолічного показника більше ніж на 5%;
- зниження вольтажу зубців у стандартних відведеннях.

Метаболічні зміни в міокарді спостерігаються при електролітних порушеннях (гіпокаліємія), інтоксикаціях різного походження (тонзилогенна кардіоміопатія, гострі інфекційні захворювання), при порушенні засвоєння поживних речовин за хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, ендокринної патології (гіпотиреоз, цукровий діабет) тощо. Минущі метаболічні зміни в міокарді можна виявити після фізичного і значного психоемоційного навантаження.

Деякі електролітні порушення мають специфічні ознаки на ЕКГ. Наприклад, для гіпокаліємії характерними змінами ЕКГ є тахікардія, подовження інтервалу *Q-T*, порушення фази реполяризації. Ознаками гіперкаліємії вважають брадикардію, подовження *P-Q*, високі зубці *T*.

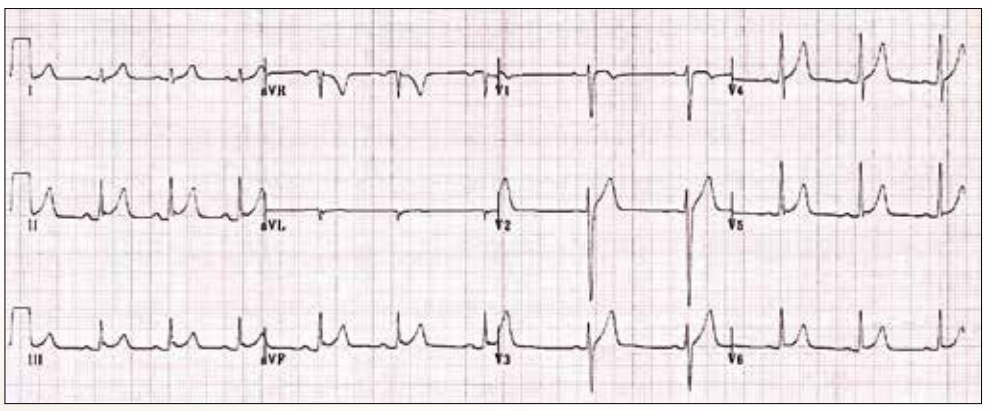


Рис. 59. ЕКГ пацієнта з синдромом ранньої реполяризації шлуночків

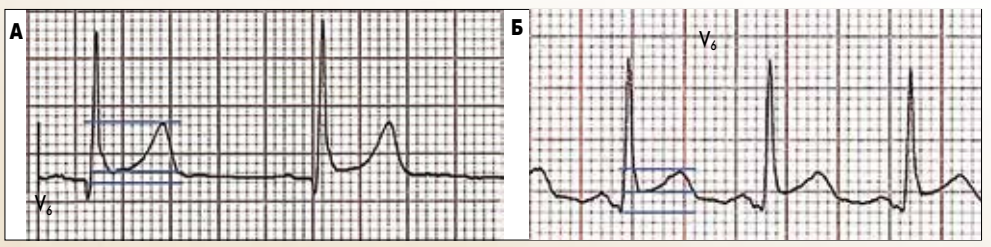


Рис. 60. Диференційна діагностика синдрому ранньої реполяризації шлуночків і перикардиту. А. Синдром ранньої реполяризації шлуночків: елевація *ST* – 1 мм, амплітуда *T* – 6 мм, *ST/T*=0,16. Б. Перикардит: елевація *ST* – 2 мм, амплітуда *T* – 4 мм, *ST/T*=0,5

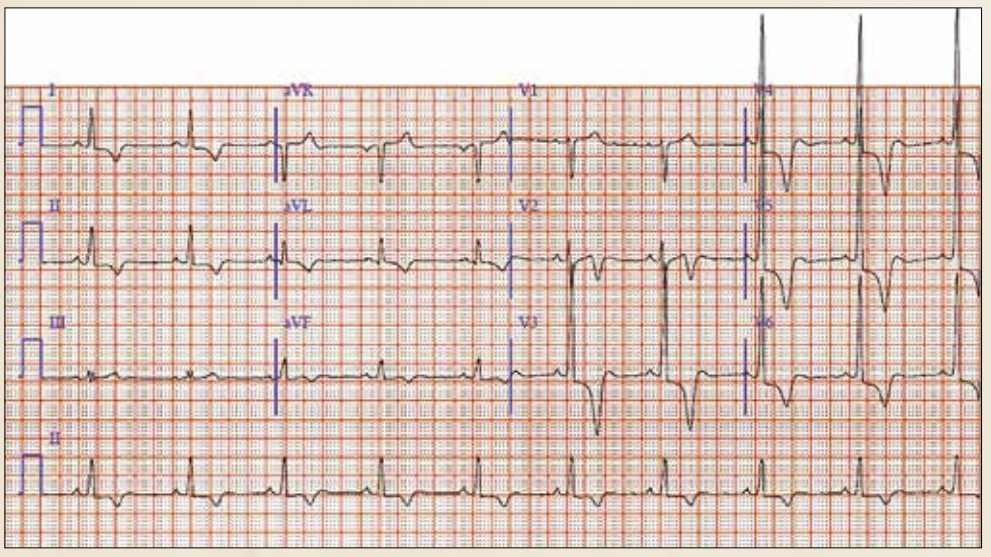


Рис. 61. Ознаки субендокардіальної ішемії міокарда: депресія *ST*, коронарний синдром (загострені, негативні *T*)

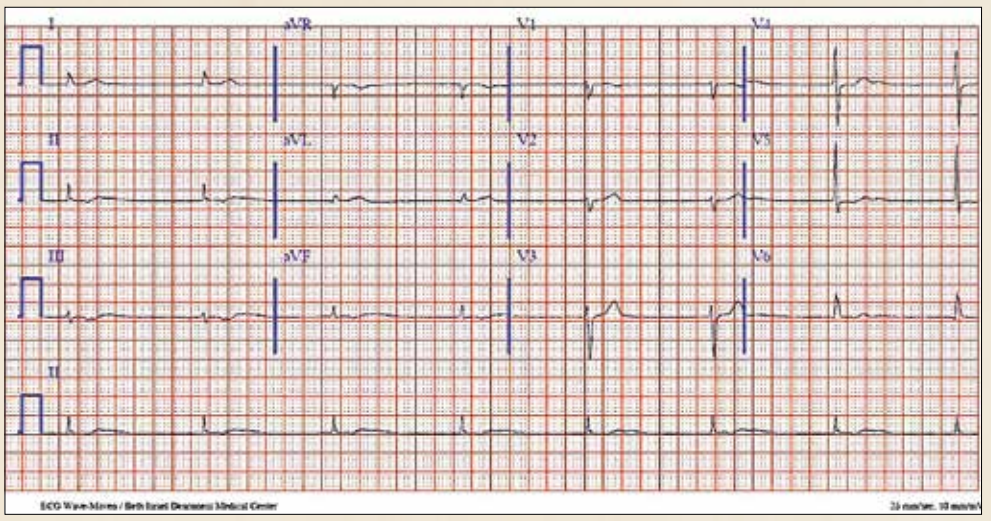
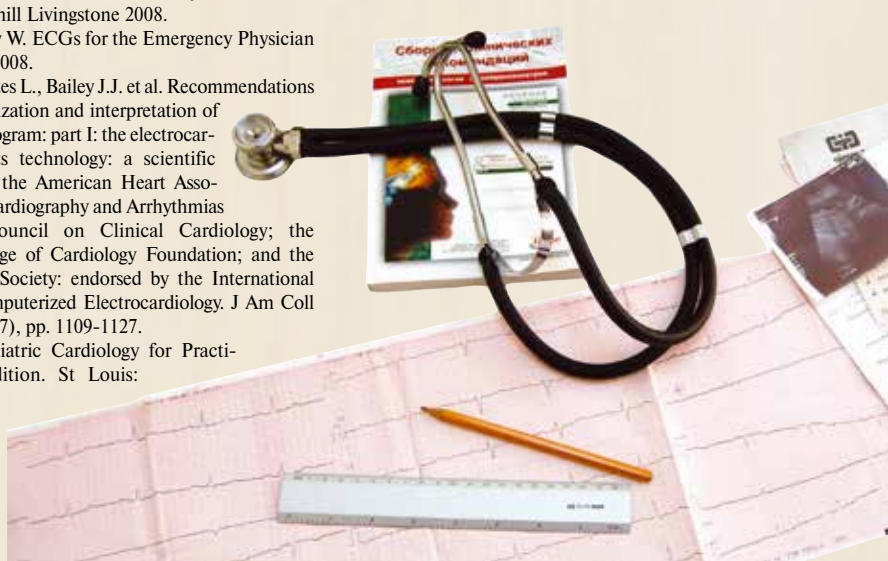


Рис. 62. Зниження вольтажу зубців у стандартних відведеннях, амплітуда зубця *T* в V5-V6 менше амплітуди зубця *R*

Література

1. Кардіологія дитячого та підліткового віку: вибрані питання / За ред. проф. С.С. Казак. – Донецьк, 2004. – 224 с.
2. Chan T.C., Brady W.J., Harrigan R.A., Ornato J.P., Rosen P. ECG in Emergency Medicine and Acute Care. Elsevier Mosby 2005.
3. Davis M., Davis P., Ross D. Expert Guide to Sports Medicine, American College of Physicians 2003.
4. Hampton J.R. The ECG Made Easy. 7th edition. London: Churchill Livingstone 2008.
5. Mattu A., Brady W. ECGs for the Emergency Physician 2, BMJ Books 2008.
6. Kligfield P., Gettes L., Bailey J.J. et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. J Am Coll Cardiol, 49 (2007), pp. 1109-1127.
7. Park M.K. Pediatric Cardiology for Practitioners. 5th edition. St Louis: Mosby 2007.
8. Phibbs B.P. Advanced ECG: Boards and Beyond (2nd Edition), Saunders Elsevier 2006.
9. Meek S., Morris F. ABC of clinical electrocardiography. Introduction. I-Leads, rate, rhythm, and cardiac axis. BMJ. 2002 Feb 16; 324 (7334): 415-418.
10. Surawicz B., Knilans T.K. Chou's Electrocardiography in Clinical Practice. 6th Edition. Saunders Elsevier 2008.
11. Wagner G.S. Marriott's Practical Electrocardiography (11th edition), Lippincott Williams & Wilkins 2007.



Ін'єкційна ефективність в таблетках[1]

при респіраторних інфекціях

Супракс® Солютаб®

цефіксим

Пероральний цефалоспорин III покоління, до спектру дії якого входять основні збудники інфекцій респіраторного тракту/ЛОР-органів[2]

Забезпечує високий рівень ерадикації H.influenzae та довготривалу ремісію при загостренні ХОЗЛ[3]

Р.П. № UA/11912/01/01 від 22.11.2016

1. Антибіотики в лікарській формі таблетки, що диспергуються, демонструють «ін'єкційну ефективність», тобто ефективність, яку можна порівняти з такою парентеральних лікарських форм препаратів. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. № 6, 2014. С. 4-6. **2.** Козлов Р.С., Голуб А.В. Цефиксим при инфекциях дыхательных путей в амбулаторной клинической практике. Поликлиника, 3/2016, с.54-57 **3.** Цой А.Н., Гучев И.А., Сафонова Е.В. Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания. Открытое проспективное несравнительное исследование. Лечащий врач, 2011. № 1. С. 86-90.

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
СУПРАКС® СОЛЮТАБ®

Склад: *діючі речовини:* цефіксим; 1 таблетка містить 400 мг цефіксиму (у вигляді цефіксиму тригідрату); *допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, ароматизатор полуничний (FA 15757 та PV 4284), магнію стеарат, сахарин кальцію, барвник оранжево-жовтий S (E 110). **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. *Основні фізико-хімічні властивості:* довгаста таблетка блідо-оранжевого кольору з рискою з обох боків, із запахом полуниці. **Фармакотерапевтична група.** Антибіотик групи цефалоспоринів III покоління. Код АТХ J01D D08. ***Фармакологічні властивості.*** *Фармакодинаміка. Механізм дії.* Напівсинтетичний антибіотик із групи цефалоспоринів III покоління для прийому внутрішньо. Має бактерицидну дію. Механізм дії пов'язаний із пригніченням синтезу клітинної стінки бактерій. Цефіксим стійкий до дії бета-лактамаз, що продукуються багатьма грампозитивними і грамнегативними бактеріями. Спектр активності. Грампозитивні бактерії: *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae. Грамнегативні бактерії: Neisseria gonorrhoeae, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Pasteurella multocida, Providencia spp., Salmonella spp., Shigella spp., Citrobacter amalonaticus, Citrobacter diversus. До препарату стійкі Pseudomonas spp., Enterococcus spp., Listeria monocytogenes, більшість стафілококів (у т.ч. метицилінорезистентні штами), Bacteroides fragilis і Clostridium spp. Активність щодо Enterobacter spp. і Serratia marcescens варіабельна.* В умовах клінічної практики цефіксим активний щодо грампозитивних бактерій: *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes; грамнегативних бактерій: Haemophilus influenzae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Neisseria gonorrhoeae. Фармакокінетика. Абсорбція.* При прийомі внутрішньо біодоступність становить 30-50 % і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у дорослих після перорального прийому в дозі 400 мг досягається через 3-4 години і становить 2,5-4,9 мкг/мл, після прийому в дозі 200 мг – 1,49-3,25 мкг/мл. Прийом їжі на абсорбцію препарату із травного тракту істотно не впливає. *Розподіл.* Після разового внутрішньовенного введення 200 мг цефіксиму об'єм розподілу становив 6,7 л, при досягненні рівноважної концентрації – 16,8 л. З білками плазми крові зв'язується приблизно 65 % препарату. Найвищі концентрації препарат утворює в сечі і жовчі. Цефіксим проникає через плаценту. Концентрація в крові пупочного канатика досягала 1/6-1/2 концентрації препарату в сироватці крові матері; у грудному молоці препарат не визначався. *Метаболізм і виведення.* Період напіввиведення у дорослих і дітей становить 3-4 години. Препарат не метаболізується у печінці; 50-55 % від прийнятої дози виводиться із сечею в незміненому вигляді протягом 24 годин. Приблизно 10 % цефіксиму виводиться з жовчю. *Фармакокінетика в особливих клінічних ситуаціях.* У разі наявності у пацієнта ниркової недостатності можна очікувати збільшення періоду напіввиведення, а отже, більш високої концентрації препарату в сироватці крові та уповільнення його елімінації з сечею. У пацієнтів із кліренсом креатиніну 30 мл/хв при прийомі 400 мг цефіксиму період напіввиведення збільшується до 7-8 годин, максимальна концентрація в сироватці крові становить у середньому 7,53 мкг/мл, а виведення із сечею за 24 години – 5,5 %. У пацієнтів із цирозом печінки період виведення зростає до 6,4 години, час досягнення максимальної концентрації – 5,2 години; одночасно збільшується частка препарату, що елімінується нирками. Максимальна концентрація в сироватці крові і площа під фармакокінетичною кривою не змінюються. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: - інфекції дихальних шляхів; - інфекції ЛОР-органів; - гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до цефіксиму або компонентів препарату, інших цефалоспоринів або пеніцилінів (див. розділ «Особливості застосування»). Порфірія. ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.*** Пробенецид (та інші блокатори канальцевої секреції) підвищує максимальну концентрацію цефіксиму в крові, сповільнюючи виведення цефіксиму нирками, що може призвести до симптомів передозування. Саліцилова кислота підвищує концентрацію вільного цефіксиму на 50 % внаслідок переміщення цефіксиму з місць зв´язування з протеїнами; цей ефект є залежним від концентрації. Карбамазепін може спричиняти підвищення цефіксиму концентрації у плазмі крові, тому доцільно контролювати його рівень у плазмі крові. Ніфедипін підвищує біодоступність цефіксиму. Фуросемід, аміноглікозиди підвищують нефротоксичність препарату. Потенційно, подібно до інших антибіотиків, при застосуванні цефіксиму може виникати зменшення реабсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. *Антикоагулянти кумаринового типу.* Цефіксим слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують терапію антикоагулянтами, наприклад варфарином. Оскільки цефіксим може посилювати дію антикоагулянтів, може виникати подовження протромбінового часу з чи без клінічних проявів кровотеч. Інші форми взаємодій: застосування цефалоспоринів може призводити до хибно-позитивної реакції при визначенні глюкози в сечі за допомогою розчинів Бенедикта, Фелінга або при застосуванні таблеток «Клінітест». Під час застосування цефіксиму може виникати хибно-позитивний прямий тест Кумбса. ***Особливості застосування.*** *Тяжкі шкірні реакції* У деяких пацієнтів, які отримували цефіксим, повідомлялося про серйозні побічні реакції шкіри, такі як епідермальний токсичний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та медикаментозний висип на шкірі з еозинофілією і системними проявами (DRESS). У випадках виникнення серйозних шкірних побічних реакцій слід припинити застосування цефіксиму і призначити відповідне лікування та/або вжити необхідних запобіжних заходів. Реакції гіперчутливості Перед застосуванням цефіксиму необхідно ретельно оцінити анамнез пацієнтів щодо наявності у них реакцій гіперчутливості на пеніциліни та цефалоспорини або на інші лікарські засоби. Супракс® Солютаб® слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з алергічними реакціями на пеніциліни. У дослідженнях як in vivo (в організмі людини), так і in vitro було встановлено докази наявності перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами та цефалоспоринами. Дані випадки реєструвалися рідко, виникали за анафілактичним типом, особливо після парентерального застосування. Антибіотики слід застосовувати з обережністю пацієнтам з наявністю в анамнезі будь-яких форм реакцій гіперчутливості, особливо після застосування лікарських засобів. При виникненні алергічної реакції застосування препарату слід негайно припинити. *Зміни мікрофлори кишечнику* Тривале застосування антибактеріальних лікарських засобів може призвести до росту нечутливих мікроорганізмів та порушення нормальної мікрофлори кишечнику, що може призвести до надмірного розмноження Clostridium difficile і розвитку псевдомембранозного коліту. При легких формах псевдомембранозного коліту, спричинених застосуванням антибіотика, може бути достатнім припинення застосування лікарського засобу. Якщо симптоми коліту не зменшуються після відміни, слід призначити пероральний прийом ванкоміцину, який є антибіотиком вибору в разі виникнення псевдомембранозного коліту. При виникненні коліту середнього ступеня тяжкості або тяжкого до лікування необхідно додати електроліти та розчини білків. Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, що зменшують перистальтику кишечнику. Слід призначати з обережністю антибіотики широкого спектра дії пацієнтам із наявністю в анамнезі шлунково-кишкових захворювань, особливо коліту. *Дані лабораторних досліджень* При застосуванні лікарського засобу Супракс® Солютаб® можуть відзначатися зворотні зміни у показниках щодо функції печінки, нирок та крові (тромбоцитопенія, лейкопенія та еозинофілія). Ниркова недостатність У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю та у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, доза препарату Супракс® Солютаб® має бути відповідним чином зменшена (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). *Анемія.* Після застосування цефалоспоринів були описані випадки виникнення гемолітичної анемії, в тому числі тяжкі випадки з летальним наслідком. Також повідомлялося, що мали місце повторні випадки виникнення гемолітичної анемії після застосування цефалоспоринів у пацієнтів, у яких раніше виникала гемолітична анемія після першого введення цефалоспоринів, включаючи цефіксим. Супракс® Солютаб® містить барвник оранжево-жовтий S (E 110) , що може спричиняти розвиток алергічних реакцій. *Застосування у період вагітності або годування груддю.* У період вагітності або годування груддю препарат слід застосовувати у разі крайньої необхідності під наглядом лікаря. Відсутні дані щодо ембріотоксичності, проте в якості запобіжного заходу слід уникати застосування лікарського засобу в I триместрі вагітності. Невідомо, чи проникає цефіксим у грудне молоко. *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Застосування лікарського засобу Супракс® Солютаб® не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У разі виникнення запаморочення слід уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. ***Спосіб застосування та дози.*** Дорослим і дітям віком від 12 років добова доза становить 400 мг за 1 або 2 прийоми. Таблетку можна проковтнути цілою, запиваючи достатньою кількістю води, або розчинити у воді і випити отриманий розчин одразу після приготування. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Таблетку можна розділити на 2 дози. Тривалість лікування залежить від характеру перебігу захворювання і виду інфекції. Після зникнення симптомів інфекції та/або гарячки доцільно продовжувати прийом препарату протягом щонайменше 48-72 годин. З метою запобігання ускладненням застосування цефіксиму при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів або сечовивідних шляхів зазвичай продовжується 5-10 днів, а при інфекціях нижніх дихальних шляхів – протягом 10-14 днів. Лікування запалення середнього вуха зазвичай триває 10-14 днів. При інфекціях, спричинених бета-гемолітичним стрептококом групи А, з метою запобігання виникнення пізніх ускладнень (гострого суглобового ревматизму, гломерулонефриту) лікування повинно тривати не менше 10 днів. При неускладнених інфекціях нижніх сечових шляхів у жінок препарат можна застосовувати протягом 1-3 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю препарат варто призначати з обережністю; при кліренсі креатиніну < 20 мл/хв необхідне зменшення добової дози препарату до 200 мг. Для пацієнтів літнього віку немає застережень щодо дозування, пов'язаних з віком. *Діти.* Супракс® Солютаб® у формі таблеток, що диспергуються, застосовувати дітям віком від 12 років (для дітей меншого віку рекомендуються прийом суспензії для точного дозування). ***Передозування.*** У здорових добровольців було показано, що в дозах до 2 г на добу препарат має такий самий профіль безпеки, як і при застосуванні рекомендованих терапевтичних доз. *Лікування:* промивання шлунка; симптоматична і підтримуюча терапія. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз неефективні. Немає специфічного антидоту. ***Побічні реакції.*** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: *з боку шлунково-кишкового тракту:* глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. У такому випадку слід провести діагностику псевдомембранозного коліту. Якщо даний діагноз підтверджується колоноскопією, застосування будь-яких антибіотиків слід негайно припинити і призначити пероральний прийом ванкоміцину. Протипоказано застосовувати лікарські засоби, які знижують перистальтику кишечнику; *з боку імунної системи:* реакції, що нагадують сироваткову хворобу, анафілаксія, артралгія та медикаментозна гарячка, інтерстиціальний нефрит; з боку системи крові: транзиторна лейкопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, транзиторна нейтропенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія. У пацієнтів, які застосовували цефалоспорини, також відзначалися випадки гемолітичної анемії. Відзначалися ізольовані випадки порушення згортання крові; з боку печінки: жовтяниця, транзиторне підвищення рівня трансаміназ (АСТ, АЛТ), лужної фосфатази, загального білірубіну, ізольовані випадки гепатиту; *з боку сечовидільної системи:* транзиторне підвищення рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові; *з боку органів дихання:* задишка; *з боку шкіри:* кропив'янка, шкірні висипання, свербіж шкіри, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, синдром медикаментозних висипань з еозинофілією та системними проявами (DRESS); *з боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, дисфорія; *з боку органів слуху та вестибулярного апарату:* втрата слуху; *загальні порушення:* підвищення температури тіла, набряк обличчя; *інші:* анорексія, вагініт, спричинений Candida, генітальний свербіж. ***Термін придатності.*** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 1 або 5, або 7 таблеток, що диспергуються, у блістері; по 1 (1 або 5, або 7 таблеток) та 2 (5 таблеток) блістери разом з інструкцією для медичного застосування в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А. Менаріні Меньюфекчуринг Лоджистикс енд Сервісіз С.р.л., Італія. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Віа ді Скандіччі 37, 50143 Флоренція (FI), Італія. **Заявник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди. **Місцезнаходження заявника.** Сильвіусвег, 62, 2333 ВЕ Лейден, Нідерланди. Представництво в Україні: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, оф. 41. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В. на адресу: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел.: 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26. **Дата останнього перегляду 22.11.2016.**

Інформація для фахівців охорони здоровя. Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на http://www.com.kiev.ua

ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел./факс +38 044 490 68 25

SUS/2017/0014/UA/Oct/Logos

СИЛА ЗДОРОВОГО ПОДИХУ

Р. П.: № UA/11435/01/01 від 16.03.16 до 16.03.21;
№ UA/9922/01/01 від 10.07.14 до 10.07.19;
№ UA/9922/01/02 від 15.05.15 до 15.05.20.

Інспірон® – перший генеричний фенспірид в Україні*

- цілеспрямована комплексна протизапальна дія по відношенню до дихальних шляхів[1]
- дозволене застосування у дітей з 2-х років[2]

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

ІНСПІРОН®

Діюча речовина: фенспірид.

1) Інспірон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг: 1 таблетка містить фенспіриду гідрохлориду, у перерахуванні на 100 % речовину, 80 мг.

2) Інспірон®, сироп, 2 мг/мл: 1 мл сиропу містить фенспіриду гідрохлориду у перерахуванні на суху речовину 2 мг.

3) Інспірон®, сироп, 4 мг/мл: 1 мл лікарського засобу містить фенспіриду гідрохлориду у перерахуванні на суху речовину 4 мг.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до фенспіриду гідрохлориду та/або до інших компонентів препарату.

Побічні реакції.

Помірна тахікардія, розлади травлення, нудота, біль у шлунку, діарея, блювання, еритема, висип, кропив'янка, свербіж, сонливість, астенія та ін.

Фармакологічні властивості.

Проявляє антибронхоконстрикторні та протизапальні властивості, зумовлені взаємодією кількох взаємопов'язаних механізмів:

– блокує Н1-гістамінові рецептори та чинить спазмолітичну дію на гладку мускулатуру бронхів;
– чинить протизапальну дію;
– інгібує α1-адренорецептори, які стимулюють секрецію в'язкого слизу.

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

[1] на підставі Інструкцій для медичного застосування лікарських засобів Інспірон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг; Інспірон®, сироп, 2 мг/мл та 4 мг/мл.

[2] дітям препарат застосовують тільки у вигляді сиропу.

* Перший зареєстрований генеричний препарат фенспіриду в Україні.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкціях для медичного застосування лікарських засобів Інспірон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг; Інспірон®, сироп, 2 мг/мл та 4 мг/мл. Міжнародна непатентована назва: Fenspiride. Виробники: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139); ПАТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 30.03.2018 р.

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM