Здоров'я України
Видавничий дім

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

№ 3 (50) 2019 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37638

Педіатрія

Член-кореспондент НАМН України
Олена Гречаніна

Сучасні погляди експертів на особливості діагностики орфанних захворювань, нові генетичні варіанти спадкової патології

Читайте на сторінці **54**

Доктор медицинских наук, профессор
Вячеслав Бережной

Проблемные подходы к стафилококковой инфекции у детей

Читайте на сторінці **14**

Доктор медичних наук, професор
Ольга Бєлоусова

Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології: актуальні питання та відповіді

Читайте на сторінці **34**

Доктор медичних наук, професор
Тетяна Марушко

Ювенільний дерматоміозит

Читайте на сторінці **48**

Доктор медичних наук, професор
Юрій Марушко

Артеріальна гіпотензія

Читайте на сторінці **52**

ОРАСЕПТ®

ПОТРІЙНА* ДОПОМОГА ПРИ

БОЛЮ В ГОРЛІ

*антисептична, пом'якшуюча, анестезуюча

Реклама лікарського засобу. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Повну інформацію про лікарський засіб наведено в інструкції для медичного застосування.

ТОВ «Байєр», 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б. Реєстраційне посвідчення № UA/7397/01/01 від 29.11.2017 L.UA.MKT.CH.05.2019.0546

Тактика педіатра при лікуванні дітей із гострим тонзилофарингітом

Однією з найчастіших скарг пацієнтів у практиці лікарів первинної ланки (сімейних лікарів і педіатрів) є біль у горлі на тлі гострої респіраторної інфекції (ГРІ). Сьогодні важко переоцінити актуальність проблеми ГРІ для педіатрії: з одного боку, ГРІ є найпоширенішою інфекційною патологією серед усіх вікових категорій населення, з іншого – інфекційні ураження дихальних шляхів найчастіше стають причиною необґрунтованого призначення антибактеріальних засобів. В еру глобальної антибіотикорезистентності лікар має застосовувати диференційований підхід до ведення пацієнтів з ГРІ та обирати терапевтичну тактику, яка буде раціональною з погляду етіологічного чинника та патогенезу захворювання.

Актуальні для педіатрії проблеми ГРІ

ГРІ – це група інфекційно-запальних захворювань дихальних шляхів (від носової порожнини до бронхіол). В Україні на ГРІ щорічно хворіють 10-14 млн осіб, що становить 25-30% усієї та близько 75-90% інфекційної захворюваності у країні. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я відзначають, що поширеність цих найчастіших в людській популяції хвороб в останні роки характеризується постійною тенденцією до зростання. Найбільш сприйнятливими до ГРІ є діти, що зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями будови дихальної та незрілістю імунної системи.

Одним із найчастіших проявів ГРІ є гострий фарингіт. Проте сьогодні більшість авторів схиляються до діагнозу гострий тонзилофарингіт (ГТФ), що зумовлено анатомічною близькістю та гістологічною подібністю будови слизової оболонки глотки і мигдаликів (Н.А. Геппе и соавт., 2014; Г.Н. Никифорова, 2013). Цей діагноз є повністю правомірним: відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції», схваленого наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 16 липня 2014 № 499, у випадках, коли респіраторна патологія включає процеси більш ніж однієї локалізації і не виділена як самостійна в рубриках класифікації, тоді вона має класифікуватися за ознакою нижче розташованої анатомічної локалізації (гострий тонзилофарингіт – шифр J03, гострий трахеобронхіт – шифр J40 тощо).

Вибір етіотропного лікування при ГТФ

Ротоглотка – це відкритий біотоп, що постійно контактує із зовнішнім середовищем. У цьому аспекті верхні дихальні шляхи виконують функцію своєрідного фільтра, який перешкоджає потраплянню чужорідних тіл, у тому числі інфекційних збудників, до нижніх відділів респіраторного тракту. За певних умов (зниження загальної опірності організму внаслідок переохолодження, вірусної інфекції тощо) контакт інфекційного агента зі слизовою оболонкою дихальних шляхів супроводжується розвитком запалення.

Раціональне лікування при ГРІ, у тому числі ГТФ, у дітей є важливою проблемою сучасної педіатрії, адже саме цей діагноз є одним з наріжних каменів у «фундаменті» антибіотикорезистентності. Відповідно до актуальних міжнародних і вітчизняних рекомендацій, показанням до призначення антибіотиків пацієнтам з ГРІ є наявність переконливих даних щодо участі бактеріального збудника у патологічному процесі. Найпершим і найважливішим показанням до призначення антибіотиків є ГТФ, викликаний бета-гемолітичним стрептококом групи А (БГСА). Із цим збудником пов'язують близько 10-15% усіх випадків ГТФ у дорослих і 20-30% – у дітей (С.В. Рязанцев, 2014). Відтермінування антибіотикотерапії при БГСА-асоційованому ГТФ пов'язане з розвитком тяжких ускладнень. Виділяють ранні та пізні ускладнення стрептококового ГТФ. До ранніх ускладнень належать паратонзилярний, бічноглотковий, заглотковий абсцеси, гнійний лімфаденіт. Виникнення пізніх ускладнень спричинене активацією імунопатологічного процесу та розвитком гострої ревматичної лихоманки, гломерулонефриту, бактеріального ендокардиту.

В Уніфікованому клінічному протоколі первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції», затвердженому наказом МОЗ України від 16 липня 2014 № 499, щодо стратегії раціональної антибіотикотерапії зазначено, що антибіотики слід негайно призначати пацієнтам у тяжкому стані, які мають симптоми й ознаки серйозної хвороби та/або ускладнення (пневмонія, мастоїдит, паратонзилярний абсцес, паратонзилярна флегмона, внутрішньоочні або внутрішньочерепні ускладнення); які входять до групи високого ризику розвитку тяжких ускладнень через вже наявні супутні хвороби, дітям віком до 2 років з двобічним середнім отитом; дітям з отореєю, що стала наслідком гострого середнього отиту; пацієнтам з гострим болем у горлі/гострим тонзилітом та трьома або більше критеріями Сентора (набряклість мигдаликів і наявність на них ексудату; збільшені та болючі передньошийні лімфатичні вузли; температура тіла вище 38 °С в анамнезі; відсутність кашлю).

Отже, у дітей з ГРІ застосування антибактеріальних засобів обмежене чіткими показаннями. Проте ГТФ – це поліетіологічне захворювання, яке спричиняють віруси, бактерії, найпростіші, гриби, мікст-інфекція (табл. 1). Знання основних клінічних відмінностей ГРІ різної етіології, застосування сучасних діагностичних критеріїв дозволить обрати правильну терапевтичну схему у кожному конкретному випадку.

Диференційна діагностика ГТФ

Найперше, що має зробити педіатр при зверненні хворої дитини з болем у горлі, – підтвердити або виключити бактеріальний генез захворювання. Зручною для використання є шкала Мак-Айзека (табл. 2).

При БГСА-асоційованому ГТФ початок захворювання гострий на тлі вираженого інтоксикаційного синдрому (лихоманка, загальна слабкість, головний біль). При огляді зіва виявляють гіперемію слизової оболонки, набряк мигдаликів, більш ніж у половині випадків наявний білий або жовтуватий наліт. Шийні лімфатичні вузли збільшені, болючі при пальпації.

Вірусні збудники спричиняють близько 70% усіх випадків тонзилофарингіту. У таблиці 3 представлені характерні симптоми ГТФ, викликаного різними мікроорганізмами.

У пацієнтів з інфекційним мононуклеозом запалення слизової оболонки має певну стадійність: на початку захворювання візуалізується гіперемія зіва без нальоту, далі на мигдаликах з'являється білий наліт, мигдалики та язичок набрякають; пізніше острівці нальоту зливаються та формують товсті білі бляшки. У таких пацієнтів також виявляють лімфаденопатію, збільшення печінки та селезінки, виражений інтоксикаційний синдром.

ГТФ може бути одним із проявів ентеровірусної інфекції. Для захворювання характерний гострий початок з лихоманкою, болем у горлі, який посилюється при ковтанні, міалгії, при ураженні шлунково-кишкового тракту – біль у животі, розлади травлення. При огляді зіва візуалізується гіперемія слизової оболонки, везикули з червоним обідком. Пізніше везикули перетворюються на виразки, які зазвичай не перевищують 2 мм у діаметрі.

Частим збудником ГТФ є аденовірус. Для аденовірусної інфекції властивий гострий початок із вираженими катаральними явищами та поступовим підвищенням температури тіла. Іноді захворювання супроводжується розладами з боку шлунково-кишкового тракту (болем у животі, нудотою, блюванням). Перебіг аденовірусної інфекції часто супроводжується фарингокон'юнктивальним синдромом. При огляді зіва такого пацієнта виявляють помірну гіперемію слизової оболонки, набряк передніх дужок, піднебінних мигдаликів, набряк і гіперемію задньої стінки глотки, гіперплазію фолікулів. При вираженому ексудативному компоненті запалення на збільшених фолікулах з'являється ніжний білуватий наліт і густий слиз.

Слід зазначити, що при ГТФ можливий варіант мікст-інфекції, що продемонстровано у дослідженні S. Esposito та співавт. (2004). При вивченні етіологічного спектра ГТФ у 127 дітей виявлено ізольоване вірусне ураження дихальних шляхів у 29,1% пацієнтів, ізольоване бактеріальне ураження – у 22,0% хворих, два вірусних збудники – у 4,7% дітей, два бактеріальних збудники – у 4,7%, вірусно-бактеріальну асоціацію – у 20,5% пацієнтів (у 18,9% хворих не вдалося встановити етіологічний фактор захворювання). Наявність мікст-інфекції, а також індивідуальні особливості пацієнта можуть ускладнити діагностичний пошук збудника захворювання та призначення етіотропного лікування, спрямованого на конкретний мікроорганізм.

Принципи терапії ГТФ у дітей

Слід визнати, що сьогодні немає чітких національних і міжнародних рекомендацій щодо лікування дітей з ГТФ (винятком є стрептококова ангіна, за якої обов'язковим є призначення системної антибіотикотерапії).

Основними завданнями медикаментозного лікування дітей з ГТФ є вплив на широкий спектр мікроорганізмів, що могли спричинити захворювання, усунення запалення та симптомів захворювання. Для вирішення цих завдань традиційно застосовують місцеві антисептичні засоби. Пропонуємо педіатрам звернути увагу на дієвий місцевий антисептик Орасепт® (фармацевтична компанія Bayer). Діюча речовина препарату – водно-гліцериновий розчин фенолу (1,4%), відомого людству ще з середини XIX ст.

Переваги спрею Орасепт® для лікування дітей з ГТФ:

- бактерицидна та протигрибкова дія (завдяки проникненню молекул фенолу всередину клітини збудника та денатурації білків);
- знеболювальний ефект (усуває біль у горлі, полегшує ковтання, покращує самопочуття дитини);
- високий профіль безпеки (низька концентрація фенолу є безпечною для дитини, препарат не містить спирту та цукру, гліцерин у складі препарату забезпечує пом'якшувальний ефект);
- зручна упаковка для застосування у дітей з 2 років (пластиковий флакон із коротким розпилювачем спрощує застосування засобу);
- вишневий аромат;
- економічна доступність.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Таблиця 1. **Основні збудники гострого тонзилофарингіту (Т.И. Гаращенко и соавт., 2013)**

Збудник	Нозології, які викликає
Бактерії	
Стрептококи групи А	Фарингіт, тонзиліт, гостра ревматична лихоманка
Стрептококи груп С та G	Фарингіт, тонзиліт
Анаероби/спірохети	Ангіна Симановського – Венсана
Neisseria gonorrhoeae	Фарингіт, тонзиліт
Neisseria meningitidis	Фарингіт, епіглотит, назофарингіт
Corynebacterium diphtheriae	Дифтерія
Arcanobacterium haemolyticum	Фарингіт
Salmonella typhi	Катаральний тонзилофарингіт, виразкова ангіна Дюге
Yersinia enterocolitica	Фарингіт, ентероколіт
Francisella tularensis	Туляремія (орофарингеальна форма)
Listeria monocytogenes	Катарально-плівчастий тонзиліт, сепсис
Віруси	
Риновірус	ГРІ
Ротавірус	ГРІ, ентерит, катаральна ангіна
Коронавірус	ГРІ
Пікорнавірус	Герпетична ангіна, афтозний стоматит
Аденовірус	Лихоманка з фарингокон'юнктивітом, ГРІ
Вірус простого герпесу 1 та 2 типів	Фарингіт, гінгівостоматит
Вірус парагрипу	ГРІ, круп
Вірус Коксакі А9, В1-5	Герпетична ангіна
Віруси ЕСНО	Везикулярний фарингіт, тонзиліт
Вірус Епштейна – Барр	Інфекційний мононуклеоз
Цитомегаловірус	Цитомегаловірусний мононуклеоз
Mycoplasma pneumoniae	Пневмонія, бронхіт, фарингіт
Chlamydophila psittaci	ГРІ, пневмонія
Chlamydophila pneumoniae	Пневмонія, фарингіт
Candida albicans	Гранульозний фарингіт, виразково-плівчаста ангіна з гіперплазією лімфоїдної тканини

Таблиця 2. **Шкала визначення потреби у проведенні антибіотикотерапії пацієнтам з гострим тонзилофарингітом (W.J. McIsaac, 2010)**

Ознака	Оцінка, бали
Температура тіла вища 38 °С	1
Відсутність кашлю	1
Передньошийний лімфаденіт	1
Набряк мигдаликів і наліт на них	1
Вік молодше 15 років	1

0-1 бал – культуральне дослідження та антибіотикотерапія не потрібні (ризик інфікування БГСА – 2-6%); 2-3 бали – необхідно провести культуральне та експрес-дослідження; якщо результат позитивний, призначають антибіотик (ризик інфікування БГСА – 10-28%); 4-5 балів – необхідно провести культуральне дослідження та призначити антибіотик (ризик інфікування БГСА – 38-63%).

Таблиця 3. **Клінічні прояви гострого тонзилофарингіту та ймовірний збудник (Т.И. Гаращенко и соавт., 2013)**

Клінічні прояви	Імовірний збудник
Слабкий біль у горлі	Риновірус, *Mycoplasma pneumoniae*
Сильний біль у горлі	Аденовірус, вірус грипу, вірус простого герпесу, вірус Коксакі А, стрептококи
Висока температура тіла (понад 39,4 °С)	Стрептококи
Кон'юнктивіт	Аденовірус
Кашель, нежить, легка еритема	Вірус грипу
Пухирці та виразки на слизовій оболонці губ, стоматит	Вірус простого герпесу
Маленькі пухирці на слизовій оболонці задньої стінки глотки	Вірус Коксакі А
Супутня загальна втома, головний біль, лімфаденопатія	Вірус Епштейна – Барр
Супутній плямисто-папульозний висип на тулубі, міалгії, сонливість	ВІЛ (первинна інфекція)

А.В. Возняк, к. мед. н., доцент кафедри педіатрії № 1, **З.В. Томків**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;
Б.В. Яндьо, лікар-педіатр, КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова»;
О.М. Курдина, сімейний лікар, КНП «1-ша міська поліклініка м. Львова»

Оптимізація лікування гострих респіраторних інфекцій у дітей

А.В. Возняк

Початок осені у педіатрів асоціюється зі значним підвищенням професійного навантаження внаслідок зростання кількості дітей з гострими респіраторними інфекціями (ГРІ). Незважаючи на широкий перелік наукових публікацій, іноземних рекомендацій щодо лікування таких пацієнтів, активне обговорення проблеми ГРІ у педіатричній практиці, універсального алгоритму терапії патології поки немає. Тому лікування пацієнтів з інфекційним ураженням дихальної системи потребує індивідуального підходу із застосуванням тих лікарських заходів, котрі будуть ефективними у конкретному клінічному випадку.

ГРІ об'єднують велику кількість нозологій, при яких уражаються різні відділи респіраторного тракту: гострі ринофарингіт, синусит, тонзиліт, фарингіт, ларингіт і трахеїт, бронхіт, бронхіоліт, пневмонію. Основними клінічними компонентами ГРІ є респіраторний та інтоксикаційний синдроми, вираженість яких залежить від багатьох факторів: локалізації патологічного процесу, індивідуальних особливостей пацієнта (вік, стан імунної системи) та властивостей збудника захворювання.

За даними світової та вітчизняної статистики, частка педіатричних пацієнтів з ГРІ значно переважає частку дорослих хворих. Крім того, чим молодший вік дитини, тим вищою є частота епізодів ГРІ протягом року. Така тенденція насамперед зумовлена анатомо-фізіологічними особливостями (АФО) дихальної й імунної систем у дітей.

АФО дихальної системи у дітей:

- морфологічна незрілість респіраторного каналу;
- ніжний війчастий епітелій респіраторного тракту з густою сіткою кровоносних судин;
- недостатній розвиток м'язової та хрящової тканини;
- відносно малі розміри носової порожнини, вузькі носові ходи, відсутність нижніх носових ходів у дітей грудного віку;
- недостатній розвиток приносових пазух;
- коротка та вузька глотка;
- слухова труба, яка з'єднує просвіт середнього вуха та глотку, має широкий отвір та є короткою (сприяє швидкому поширенню інфекції з глотки у порожнину середнього вуха);
- вузький просвіт гортані, трахеї, лійкоподібна форма органів.

АФО імунної системи у дітей раннього віку:

- дефіцит Т-клітинної ланки імунітету: абсолютна кількість Т-лімфоцитів досягає такого рівня, як у дорослих, у 7-8 років;
- у периферичній крові новонароджених співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів становить 3,1:3,3, а у дорослих – 2,0:2,5;
- знижена цитотоксична активність лімфоцитів;
- транзиторна гіпоімуноглобулінемія до 6-місячного віку;
- нижчий рівень В-лімфоцитів порівняно з дорослими;
- недостатність місцевого імунітету, зокрема за рахунок низького рівня імуноглобуліну (Ig) А;
- дефіцит IgM та IgG;
- дефіцит інтерферонів.

Становлення імунної системи у дітей прийнято характеризувати у розрізі чотирьох критичних періодів. Перший період – новонародженості – характеризується недостатністю усіх ланок імунітету, супресивною спрямованістю реакцій. У другий критичний період (3-6 міс) спостерігається інтенсивний катаболізм материнського IgG на тлі недостатнього синтезу власного IgG, на перший план виходить гіпоімуноглобулінемія, зберігається дефіцит системного та місцевого клітинного імунітету, первинний характер імунної відповіді без формування імунної пам'яті. На 2-3-му році життя починається третій критичний період, зумовлений розширенням контактів дитячого організму з навколишнім світом. Проте місцевий і системний імунітет є недостатнім, імунна відповідь все ще має первинний характер. У дітей віком 4-6 років відбувається становлення набутого імунітету, що збігається з четвертим критичним періодом. Він характеризується перехрестом клітинних елементів крові (абсолютний вміст лімфоцитів знижується, а нейтрофілів – збільшується), починає формуватися імунна пам'ять, активується синтез інтерферонів, проте місцевий імунітет залишається недостатнім, зменшується вираженість супресивної спрямованості імунної відповіді.

Низка АФО дихальної та імунної систем у дітей пояснюють значно вищу поширеність ГРІ у дитячій популяції, вищий ризик генералізації інфекції та виникнення ускладнень.

Збільшення захворюваності на вірусні респіраторні захворювання, зокрема грип, зумовлене також антигенною мінливістю вірусів: антигенним шифтом (накопичення мутацій РНК), антигенним дрейфом (заміна цілих сегментів геному вірусу) та реасортація (один із механізмів появи пандемічного варіанту вірусу). Підвищений ризик поширеності ГРІ також пов'язаний із соціальними причинами (відвідування дитиною закритих колективів, користування громадським транспортом під час спалаху ГРІ).

Усі ці моменти ще раз підтверджують актуальність проблеми раціонального лікування дітей з ГРІ.

Визначальним фактором вибору коректної терапевтичної стратегії у веденні дітей з ГРІ є етіологія захворювання. Саме на цьому етапі допускається найбільша кількість помилок, зокрема необґрунтоване призначення антибактеріальних засобів, що призвело до глобалізації проблеми антибіотикорезистентності.

! У 80-95% випадків збудниками ГРІ є віруси, яких налічується близько 200 видів.

До типових вірусних збудників належать віруси грипу А, В і С, респіраторно-синцитіальний вірус, віруси парагрипу (типів 1-3, 4А, 4В), аденовіруси (>51 серотипу), риновіруси (>100 типів), коронавірус (229Е, ОС43), вірус Коксакі, ЕСНО, герпес-віруси (HSV типів 1, 2, 4, 5 і 6А, В), нові та активовані типові збудники (коронавіруси ТОРС, NL63, HKU1, MERS-CoV), риновірус (тип С), аденовірус (тип 14), а також нові збудники (метапневмовірус, бокавірус, мімівірус, поліомавіруси KI, WU та Merkel Cell, віруси Мелака, грипу А(H1N1) pdm09, Ебола, Зіка; Е.И. Бурцева, 2015). За прогнозом Всесвітньої організації охорони здоров'я, у новому епідеміологічному сезоні в Україні, ймовірно, циркулюватимуть віруси, подібні до A/Michigan/45/2015(H1N1) pdm09; A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016(H3N2) та B/Colorado/06/2017.

Незважаючи на достовірність даних щодо переважання вірусної етіології ГРІ, проблема невиправданого призначення антибіотиків сьогодні є однією з найбільш обговорюваних на міжнародній науковій арені. З метою стримування поширення антибіотикорезистентності у світі розроблена стратегія SMART. Одним із положень стратегії є призначення антибіотиків винятково за наявності конкретних показань. Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції», затвердженим наказом МОЗ України від 16.07.2014 № 499, антибіотики негайно слід призначити дітям:

- у тяжкому стані;
- які мають симптоми серйозної хвороби та/або ускладнення (пневмонія, мастоїдит, паратонзилярний абсцес, паратонзилярна флегмона, внутрішньоочні або внутрішньочерепні ускладнення);
- які належать до групи високого ризику розвитку тяжких ускладнень через вже наявні супутні хвороби (серця, легень, нирок, печінки, нервово-м'язового апарату, імуносупресію, муковісцидоз; діти перших місяців життя, які народилися недоношеними);
- віком до 2 років із двобічним середнім отитом;
- із отореєю, що стала наслідком гострого середнього отиту;
- із гострим болем у горлі/гострим тонзилітом, у яких наявні 3 критеріїв Сентора.

! Єдиним абсолютним показанням до проведення антибіотикотерапії є пневмонія.

У решті випадків необхідно виділити конкретні показання, які обґрунтовують призначення антибіотиків.

У пацієнтів з гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ) наявний ризик приєднання вторинної бактеріальної флори та розвитку тяжких ускладнень із залученням інших органів і систем (видільної, серцево-судинної, травної, нервової тощо). З метою уникнення такого сценарію лікування дітей з ГРВІ слід розпочинати якомога раніше.

Сьогодні доведена ефективність етіотропної терапії пацієнтів з ГРВІ, зокрема грипом, інгібіторами нейрамінідази. Проте через низку побічних ефектів (диспептичні розлади, головний біль, алергічні реакції тощо) ці засоби слід призначати вкрай обережно.

Таким чином, арсенал етіотропних засобів для лікування пацієнтів з ГРВІ є дуже обмеженим. У зв'язку з цим уваги лікарів заслуговують препарати, які впливають на патогенез захворювання. Головною небезпекою респіраторних вірусів є їхній негативний вплив на різні ланки імунного захисту людини, що супроводжується підвищеним ризиком загострення хронічних захворювань, приєднання вторинної бактеріальної інфекції, індукції алергічної патології (Л.А. Степанищева, 2012; И.В. Николаева, 2014). Раннє призначення противірусної терапії пацієнтам із симптомами ГРВІ дає змогу активувати захисні механізми організму, ефективно боротися з вірусом, швидко усунути симптоми захворювання, запобігти приєднанню бактеріальної інфекції та розвитку ускладнень.

Серед сучасних противірусних препаратів високу ефективність демонструють індуктори ендогенного інтерферону. Специфічна імунна відповідь організму при контакті з інфекційним збудником тісно пов'язана із продукцією цитокінів. Ці речовини також виступають як сполучна ланка між неспецифічними захисними механізмами та клітинним імунітетом, визначають спрямованість імунної реакції за клітинним чи гуморальним типом (П.Е. Игнатов, 2002; С.А. Кетлинский и соавт., 2008).

Важливим прозапальним цитокіном є інтерферон (ІФН)-γ, котрий синтезується Т-клітинами та натуральними кілерами. Основними властивостями цитокіну є визначення домінування певної субпопуляції Т-хелперів (1 чи 2 типу), активація макрофагів, стимуляція продукції інших цитокінів, супероксидних та нітроксидних радикалів, простагландинів, підвищення функціональної активності цитотоксичних Т-лімфоцитів. Найбільше значення ІФН-γ має в перші години захворювання, тому забезпечення оптимального рівня цитокіну при перших проявах ГРВІ асоційоване зі швидшим одужанням пацієнта, істотним зниженням ризику розвитку ускладнень, зниженням потреби у призначенні препаратів інших фармакологічних груп.

Рис. 1. Кількість пацієнтів з нормальною температурою тіла (≤37,0 °С) на фоні лікування препаратом Ергоферон (за результатами дослідження «Ермітаж»)

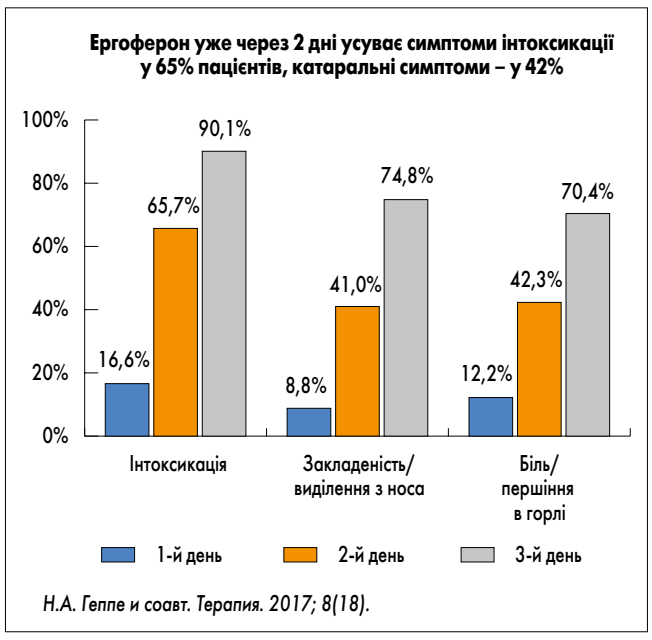


Рис. 2. Усунення симптомів у пацієнтів з ГРВІ на фоні застосування препарату Ергоферон (за результатами дослідження «Ермітаж»)

Ергоферон (фармацевтична компанія «Матеріа Медика-Україна») – це комбінований засіб, до складу якого входять антитіла до ІФН-γ, гістаміну та CD4. В експериментальних умовах доведено, що антитіла до ІФН-γ підвищують експресію ІФН-γ, -α та -β, це також супроводжується виділенням інших цитокінів (інтерлейкінів-2, -4, -10 тощо); покращують ліганд-рецепторну взаємодію, відновлюють цитокіновий статус, стимулюють інтерферонзалежні біологічні процеси.

Спектр фармакологічної активності препарату включає противірусну, імуномодулювальну, антигістамінну, протизапальну дію.

Противірусна активність препарату Ергоферон проявляється щодо вірусів грипу А, В, парагрипу, аденовірусів, респіраторно-синцитіальних вірусів, коронавірусів, вірусів герпесу, збудників гострих кишкових інфекцій вірусної етіології (каліцивірусів, коронавірусів, ротавірусів, ентеровірусів), менінгококів, а також збудників геморагічної лихоманки з нирковим синдромом, кліщового енцефаліту. Компоненти, які входять

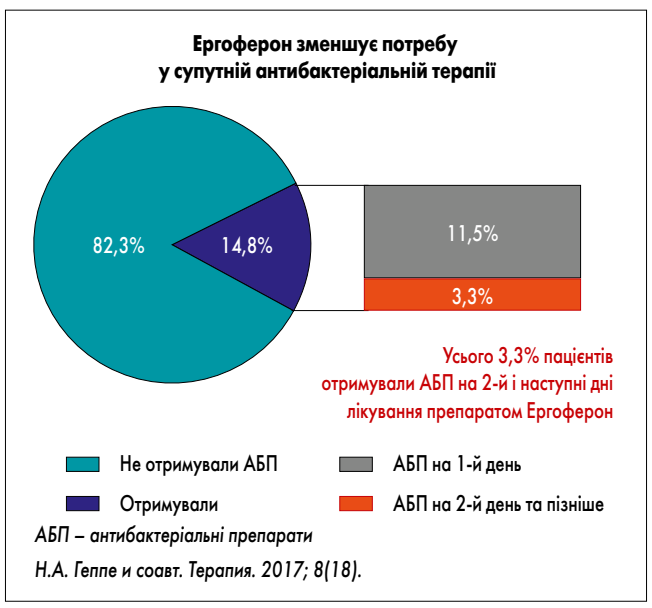


Рис. 3. Кількість пацієнтів, що потребували супутньої антибактеріальної терапії після початку застосування препарату Ергоферон

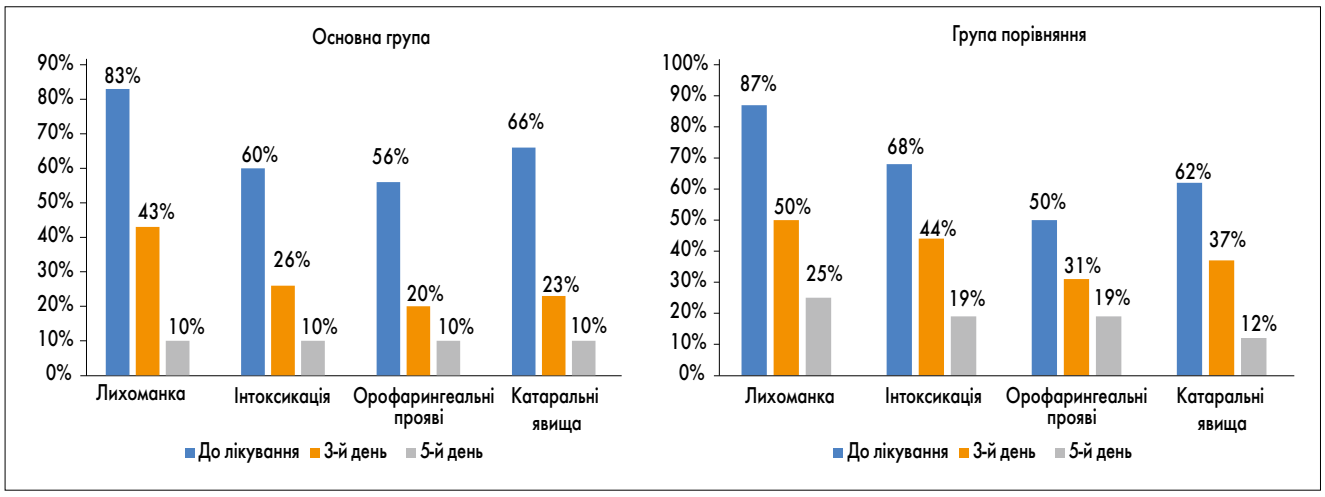


Рис. 4. Зменшення клінічних проявів ГРВІ на тлі лікування

до складу препарату, мають єдиний механізм дії, що полягає у підвищенні функціональної активності CD4-рецепторів, рецепторів до ІФН-γ та гістаміну відповідно, котра супроводжується вираженим імунотропним ефектом.

Включення препарату в комплексну схему терапії позалікарняної пневмонії дозволяє зменшити тривалість симптомів захворювання, антибіотикотерапії та перебування пацієнта в стаціонарі (А.Л. Заплатников и соавт., 2015).

Сьогодні доступні результати експериментальних і клінічних досліджень щодо ефективності застосування препарату Ергоферон. Зокрема, отримані дані Міжнародної інтервенційної програми спостереження «Ермітаж», до якої долучилися 8411 пацієнтів (серед них 6005 дітей віком від 6 міс до 18 років) з 8 країн. У ході спостереження отримано такі результати (рис. 1-3; Н.А. Геппе и соавт., 2017):

- на тлі прийому засобу Ергоферон тривалість захворювання від початку лікування до повного усунення симптомів (нормалізація температури тіла протягом 24 год без подальшого підвищення упродовж періоду спостереження, відсутність катарального та інтоксикаційного синдромів) у середньому становила 4,84±1,53 дня; у пацієнтів, які розпочали лікування у 1-й день захворювання, тривалість симптомів дорівнювала 4,70±1,58; у 2, 3, 4-й день та пізніше – 4,79±1,44; 5,03±1,58; 5,09±1,74 дня відповідно (різниця тривалості симптомів у пацієнтів, які розпочали лікування у 1-й та 4-й день захворювання, становила 0,39 доби);
- **нормалізація температури тіла спостерігалася у 29% пацієнтів у 1-й день лікування, у 78% – на 2-й день;**
- **уже через 2 дні застосування Ергоферон сприяє усуненню симптомів з боку горла та носа у 42% пацієнтів, інтоксикації – у 65%;**
- ефективність терапії препаратом Ергоферон була однаковою у пацієнтів з супутньою алергічною патологією та без неї;
- Ергоферон дає змогу уникнути прийому засобів для симптоматичної терапії ГРВІ та грипу у кожного другого (49%) пацієнта;
- **Ергоферон знижує необхідність в антибіотикотерапії у 96,7% пацієнтів на 2-й день лікування;**
- загалом 98,9% лікарів відмітили ефективність лікування засобом Ергоферон;
- частка небажаних явищ на тлі застосування препарату Ергоферон становила лише 0,1%.

Результати українських наукових досліджень зіставні з даними програми «Ермітаж». С.О. Крамарьов та Л.В. Закордонець вивчали ефективність засобу Ергоферон у дітей із симптомами ГРВІ. 60 хворих віком від 4 до 17 років було розподілено на дві групи: основна група (n=30) отримувала комплексну терапію з препаратом Ергоферон з 1-го дня захворювання, контрольна група (n=30) – лише симптоматичне лікування. У ході клінічного дослідження виявлено, що у пацієнтів, які додатково отримували Ергоферон, перебіг захворювання був коротшим і легшим. Так, тривалість симптомів риніту скоротилася на 2,1 дня, закладеності носа – на 1,7 дня, слабкості – на 1,6 дня, катаральних симптомів – на 1,4 дня, лихоманки – на 1,2 дня. На 5-й день лікування усі симптоми ГРВІ були купірувані у всіх дітей, котрі отримали у складі комплексної терапії Ергоферон, тоді як у контрольній групі деякі клінічні прояви захворювання зберігалися.

Під час дослідження також проводили аналіз динаміки рівня секреторного IgA, ІФН-γ та -α. Виявлено, що на тлі застосування препарату Ергоферон продукція ІФН-α збільшувалася у всіх хворих, однак переважала у дітей з низьким початковим рівнем ІФН, стимуляція синтезу ІФН-γ відбувалася лише у дітей зі зниженою імунною відповіддю на вірусну інфекцію. Сумарний вміст секреторного IgA у слині дітей основної групи практично не змінився, а у дітей контрольної групи знизився на 45,6%.

Позитивний досвід застосування засобу Ергоферон отримано у клінічному дослідженні, проведеному на базі педіатричного відділення КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова» та поліклінічного відділення КНП «1-ша міська поліклініка м. Львова». У дослідженні взяли участь 46 дітей віком 6-17 років з ГРВІ середнього ступеня тяжкості, які були розподілені на 2 групи. До основної групи увійшли 30 дітей, які разом з базисною терапією отримували Ергоферон. Контрольну групу склали 16 дітей, лікування яких включало лише базисні заходи (постільний режим, раціональна дієта, часте тепле питво і за потреби – жарознижувальні, муколітичні засоби та гігієна носа сольовими розчинами). Для порівняння динаміки захворювання в обох групах оцінювали симптоми інтоксикації, катаральні явища та орофарингеальні прояви (рис. 4).

У більшості (60%) дітей основної групи уже на 3-й день лікування нормалізувалась температура тіла та покращився апетит. 70% дітей основної групи вже з 3-го дня лікування не потребували додаткової симптоматичної терапії жарознижувальними препаратами. Водночас у контрольній групі 50% дітей продовжували приймати нестероїдні протизапальні препарати до 5-го дня захворювання. У дітей контрольної групи також прослідковувалася позитивна динаміка, проте вона була значно повільнішою: на 3-й день захворювання зберігалися лихоманка та прояви інтоксикації у половини пацієнтів, катаральні явища та орофарингеальний синдром – у третини хворих.

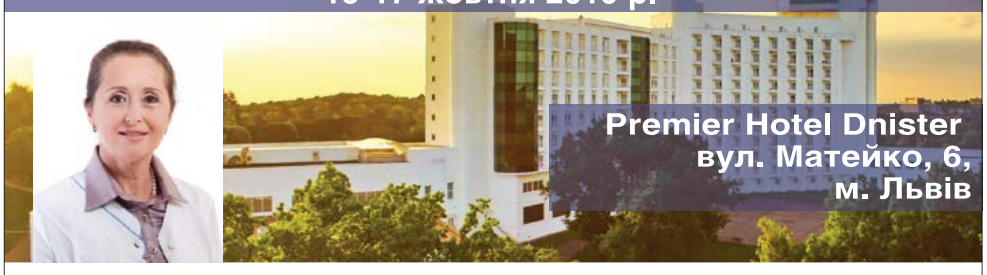
Оцінюючи ефективність будь-яких способів лікування, сьогодні аналізують не лише об'єктивні показники. Безпечність і сприйнятливість препарату оцінювали за наявністю чи відсутністю побічних ефектів. На фоні застосування препарату Ергоферон побічні ефекти не були виявлені. Отримані результати свідчать про те, що препарат Ергоферон («Матеріа Медика-Україна»), до складу якого входять антитіла до ІФН-γ, гістаміну, CD4, є ефективним у лікуванні ГРВІ у дітей, котрі часто хворіють і мають алергічну патологію в анамнезі. Препарат добре переноситься дітьми. Його застосування одразу після появи перших симптомів (до 48 год) дозволяє скоротити тривалість лихоманки, прискорити одужання, а також зменшити обсяг симптоматичної (жарознижувальні препарати) та антибактеріальної терапії (А.В. Возняк і співавт., 2019).

Таким чином, препарат Ергоферон застосовується як для лікування, так і для профілактики ГРВІ, може бути включеним у комплексну схему терапії бактеріальних інфекцій (псевдотуберкульоз, кашлюк, єрсиніоз, пневмонія різної етіології, у тому числі викликана атиповими збудниками), призначатися для профілактики бактеріальних ускладнень вірусних інфекцій та суперінфекцій.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л. Шупика
АСОЦІАЦІЯ ПЕДІАТРІВ М. КИЄВА
МІЖНАРОДНА АСОЦІАЦІЯ МЕДИЦИНИ

Академічна школа з педіатрії: європейський та український досвід

15-17 жовтня 2019 р.



Науковий керівник

БЕКЕТОВА
Галина Володимирівна –
голова асоціації педіатрів м. Києва, завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО імені П.Л. Шупика, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор

Теми конференції:
- хвороби дихальної системи;
- гастроентерологічні захворювання;
- захворювання сечо-вивідних шляхів;
- хвороби серцево-судинної системи;
- захворювання ендокринної системи;
- невідкладні стани в педіатрії;
- принципи організації медичної допомоги в Україні та в країнах ЄС;
- міжнародні стратегії ВООЗ / ЮНІСЕФ та інші актуальні питання педіатрії.

В рамках Академічної школи заплановані пленарні засідання, сателітні симпозіуми, майстер-класи, дискусійний клуб з актуальних питань педіатрії, мультидисциплінарні розбори клінічних випадків під керівництвом провідних фахівців з педіатрії, дитячої гастроентерології, пульмонології, алергології, неврології, нефрології, ендокринології, кардіоревматології, генетики, а також доповіді та майстер-класи іноземних експертів з Німеччини, Великобританії, Білорусі.

ОРГКОМІТЕТ:
Наталія Пасічник +38 098 076-76-59 manager@mamo.kiev.ua
Артем Бараннік +38 067 499-83 -31 info@mamo.kiev.ua

Media.med

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!
Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ІНФЕКТОЛОГІЇ. МЕДИЦИНА ПОДОРОЖЕЙ»
до 100-річчя з дня народження професора Сокол О.С.

9 жовтня 2019 року (09:00–18:00)

Місце проведення: Конференц-зала GRAND HALL, готелю "Хрещатик"
Адреса: м. Київ, вул. Хрещатик, 14

Конференцію внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2019 році, узгодженому в НАМН України та затвердженому МОЗ України за №310

ОРГАНІЗАТОР:
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра інфекційних хвороб

НАУКОВА ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦІЇ:
Проблеми коінфекції ВІЛ в клініці інфекційних хвороб
Проблемні питання діагностики і лікування хронічних вірусних гепатитів
Медицина подорожей – стан проблеми в Україні
Резистентність до антимікробних препаратів в сучасному світі
Сучасні підходи до лікування діарейних захворювань
Гострі респіраторні захворювання – питання профілактики та лікування
Трансмісивні захворювання в Україні

До участі у роботі конференції запрошуються: лікарі інфекціоністи, лікарі дитячі інфекціоністи, лікарі загальної практики/сімейної медицини, завідувачі та спеціалісти науково-дослідних лабораторій, лікарі станції/відділення швидкої та невідкладної медичної допомоги, терапевти, педіатри

ОРГКОМІТЕТ: +38 (044) 4179176/82

Докладніше про програму НПК, місце проведення та реєстрацію відвідувачів - на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЇ БЕЗКОШТОВНЕ!

Витрати на проїзд та проживання здійснюються за кошти учасників

+38(098) 080-72-66 E-mail: info@mediamed.com.ua www.mediamed.com.ua
- @mediamedconferences

ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2020 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 – 380,00 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. Генерала Шаповала, 2
Телефон відділу передплати (044) 364-40-28
e-mail: podpiska@health-ua.com

38419785
351005
26007628853200
– 37638)

38419785
351005
26007628853200
– 37638)

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Респіраторні алергози у дітей: роль педіатра та алерголога
Т.Р. Уманець, Г.В. Бекетова, С.М. Недєльська 28-29

Застосування еверолімусу як ад'ювантної терапії у пацієнтів з парціальними нападами судом, асоційованими з туберозним склерозом
L. Lechuga, D.N. Franz 31

Значення еверолімусу у лікуванні пацієнтів з рефрактерними судомами, асоційованими з туберозно-склерозним комплексом: сучасні перспективи
I.E. Overwater, A.B. Rietman, A.M. van Eeghen et al. 32

Розлади вегетативної нервової системи у практиці педіатра 45

Сучасні погляди експертів на особливості діагностики орфанних захворювань, нові генетичні варіанти спадкової патології
Р.О. Мойсеєнко, О.Я. Гречаніна, Р. Маталон 54-55

ПЕДІАТРІЯ

Тактика педіатра при лікуванні дітей із гострим тонзилофарингітом 3

Оптимізація лікування гострих респіраторних інфекцій у дітей
А.В. Возняк, З.В. Томків, Б.В. Яндьо та ін. 4-5

Синдром Шеє: довідник лікаря 9

Современные возможности профилактики бактериальных осложнений ОРЗ у детей
Л.С. Овчаренко, Т.В. Слуцкая, А.А. Вертегел и др. 11-13

Проблемные подходы к стафилококковой инфекции у детей
В.В. Бережной 14-18

Ефективність та доцільність використання інтерферонів під час лікування рекурентної респіраторної вірусної інфекції у дітей
С.Л. Няньковський, М.С. Яцула, І.Ю. Бережна та ін. 19-21

Раціональна антибіотикотерапія у дітей: сучасні рекомендації
С.Л. Няньковський. 23

Нові підходи до корекції залізодефіцитних станів у дітей
О.Г. Шадрін 25

Ведення дітей з хронічною кропив'янкою: клінічні рекомендації
C. Caffarelli, F. Paravati, M. El Hachem et al. 26-27

Гострий риносинусит у практиці педіатра
А.Л. Косаковський 33

Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології: актуальні питання та відповіді
О.М. Хвисюк, О.Ю. Бєлоусова, О.Г. Шадрін та ін. 34-35

Профілактичні та симптоморієнтовані терапевтичні підходи при інфекціях верхніх дихальних шляхів у дітей
С.П. Кривопустов 37

Сравнение пероральных цефалоспоринов: микробиология и точки соприкосновения
Г.А. Леженко 39

Запальні захворювання кишечнику у дітей 40-41

Крапивница у детей: взгляд экспертов
Е.Н. Охотникова, С.Н. Недельская 42-43

Сухой глаз, синдром красного глаза: что необходимо знать педиатру
С.А. Рыков 47

Ювенільний дерматоміозит
Т.В. Марушко 48-50

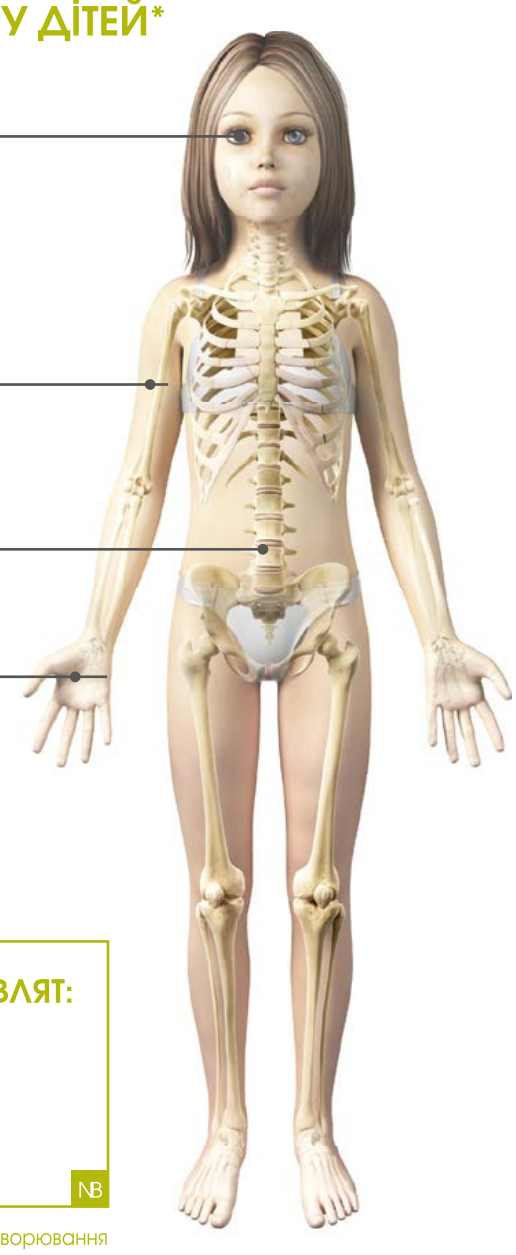
Мутафлор®: клінічне значення в педіатричній практиці
В.Г. Майданник 51

Артеріальна гіпотензія
Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак 52-53

ЧИ ЗАПІДОЗРИТЕ ВИ РІДКІСНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ У СВОГО ПАЦІЄНТА?

СПАДКОВЕ ПОРУШЕННЯ НАКОПИЧЕННЯ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ (ГАГ), ЩО ПРИЗВОДИТЬ ДО ПРОГРЕСУЮЧИХ УСКЛАДНЕНЬ З БОКУ СУГЛОБІВ І СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

СИМПТОМИ ЛЕГКОЇ ФОРМИ МПС І У ДІТЕЙ*



Затримка росту, помутніння рогівки, хронічні інфекції дихальних шляхів, порушення сну

Тугорухливість суглобів

Біль у суглобах

Рецидивуючі грижі

Кігтеподібні кисті, **контрактура пальців у вигляді спускового гачка**

Синдром зап'ястного каналу

ТЯЖКА ФОРМА ЗАХВОРЮВАННЯ У НЕМОВЛЯТ:

Кіфоз/Дисплазія скелету

Гідроцефалія

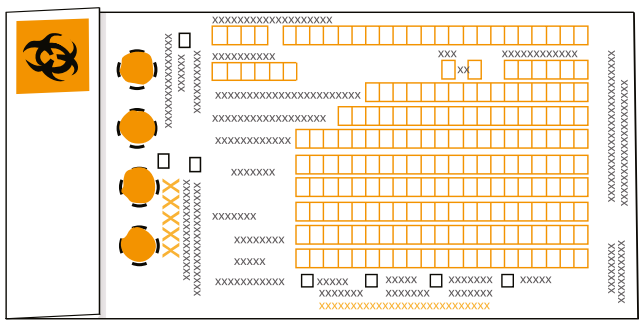
Когнітивні порушення

NB

*Відсутність одного із наведених симптомів не виключає ймовірність захворювання

ВСТАНОВИТИ ДІАГНОЗ МПС І ДОПОМОЖЕ АНАЛІЗ ЗА МЕТОДОМ СУХОЇ ПЛЯМИ КРОВІ (DBS):

> Швидко > Легко > Безкоштовно для пацієнта



З ПИТАНЬ ДІАГНОСТИКИ ЗВЕРНІТЬСЯ ДО:**

Ярослав Загоруй
+38 (050) 358-42-14

Ігор Нагребецький
+38 (050) 382-37-84

**Вартість дзвінка згідно за тарифами Вашого оператора зв'язку

1. Muenzer J et al. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics 2009;123:19-29.
2. Cimaz R, Coppa GV, Kone-Paut I, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. Pediatr Rheumatol Online J. 2009;7:18.

Відданість проблемі пацієнтів з мукополісахаридозом I типу
Протягом 30 років Sanofi Genzyme розвиває та забезпечує програми та послуги для пацієнтів, які страждають на рідкісні дегенеративні захворювання.
Акцентуючи увагу на рідкісних захворюваннях та розсіяному склерозі, ми присвятили себе покращенню життя пацієнтів та їхніх сімей.
Матеріал призначений для фахівців у галузі охорони здоров'я.
ТОВ "Санофі-Авентіс Україна". Адреса: вул. Жилянська, 48-50А, м. Київ 01033
Тел. (044) 354-20-00, факс (044) 354-20-01. GZEA.MPSI.19.09.0439 26 вересня 2019
sanofi.ua

SANOFI GENZYME

Синдром Шеє: довідник лікаря

Мукополісахаридоз 1 типу – це захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, викликане дефіцитом α-L-ідуронідази, що характеризується прогресуючим перебігом з залученням у патологічний процес багатьох систем організму. Мукополісахаридоз (МПС) 1 типу поділяють на дві форми: тяжку (синдром Гурлер), симптоми якої проявляються у ранньому дитячому віці і характеризуються швидким прогресуванням неврологічної симптоматики, та ослаблену форму (синдроми Гурлер – Шеє і Шеє), що проявляється повільнішим прогресуванням захворювання з наявністю легких уражень нервової системи або без них.

Низький зріст може бути симптомом ослабленої форми МПС 1 типу [1].

Анамнез:
- **рецидивуючий біль у животі,** чергування діареї та запорів з 5-річного віку;
- **аденотонзилектомія** у 10-річному віці через **рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів** та **отит середнього вуха**;
- рецидивуючі **інфекції сечових шляхів** протягом перших 3 років життя;
- **двобічна скутість суглобів,** що повільно прогресує з 4-річного віку, з початковим обмеженням діапазону рухів у верхніх та нижніх кінцівках;
- прийом інгаляційних стероїдів з приводу бронхіальної астми.

Результати обстежень:
- незначне **помутніння рогівки;**
- **шум у серці;**
- негативні маркери запалення;
- негативні маркери целіакії.

Сімейний анамнез:
- ревматоїдний артрит у дідуся.

Клінічні прояви

Ослаблена форма МПС 1 типу проявляється у пацієнта як група неоднорідних і полісистемних клінічних симптомів [2].

Окрім **низького зросту,** пацієнти з ослабленою формою МПС 1 типу можуть мати один або декілька із вказаних симптомів [3-5].

Поширеність ознак і симптомів у пацієнтів з ослабленою формою МПС 1 типу [6]

Симптоми є варіабельними та неспецифічними, в результаті чого встановлення правильного діагнозу затримується на декілька років або навіть десятиліть [4].

Підвищення рівня обізнаності щодо ознак і симптомів захворювання серед педіатрів та дитячих ендокринологів має вирішальне значення для початку раннього лікування та покращення якості життя пацієнтів з МПС 1 типу [7].

- Ступінь тяжкості та швидкість прогресування ослабленої форми МПС 1 типу варіює від [8]:

небезпечних для життя ускладнень **до** значного обмеження дієздатності

- Завдяки своєчасній діагностиці захворювання можливий ранній початок лікування пацієнта, що може забезпечити [9]:

кращі результати терапії; уповільнення прогресування захворювання; покращення якості життя

Література
1. Morishita K., Petty R.E. Rheumatology 2011; 50: v19-v25.
2. Vijay S., Wraith J.E.D. Acta Pediatrica 2005; 94: 872-877.
3. Wraith E.J. Expert Opin. Pharmacother. 2005; 6(3): 489-506.
4. Pastores G.M., Arn P., Beck M. et al. Molecular Genetics and Metabolism 2007; 91: 37-47.
5. Muenzer J., Wraith J.E., Clarke L.A. Pediatrics 2009; 123: 19-29.
6. Beck M., Arn P., Giugliani R. et al. Genet Med 2014; 16(10): 759-65.
7. Thibault N. J Inherit Metab Dis. 2016; 4: 25.
8. Clarke L.A. Mucopolysaccharidosis Type I. 2002 Oct 31 [Updated 2016 Feb 11]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al., ed. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/.
9. Thomas J.A., Beck M., Clarke J.T.R., Cox G.F. J Inherit Metab Dis 2010; 33: 421-427.

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

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**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Ілона Цюпа**
Адреса для листів:
вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Контактні телефони:
Редакція ..... **(044) 521-86-98**
Відділ маркетингу ..... **(044) 364-40-16**
Відділ передплати та розповсюдження ..... **(044) 364-40-28**

Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11
Підписано до друку 30.09.2019 р.
Замовлення № 0000149. 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.

Л.С. Овчаренко, д. мед. н., профессор, **Т.В. Слуцкая, А.А. Вертегел,** к. мед. н., **Т.Г. Андриенко,** к. мед. н., **И.В. Самохин,** к. мед. н., **А.В. Кряжев,** к. мед. н.,
кафедра педиатрии и неонатологии с курсом амбулаторной педиатрии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Современные возможности профилактики бактериальных осложнений ОРЗ у детей

Наиболее раннюю фазу защиты от респираторных инфекций осуществляют механизмы врожденного иммунитета – фагоцитоз, натуральные киллеры, лизоцим и другие компоненты неспецифической резистентности. Они являются важными составляющими элиминации патогенной микрофлоры – вирусов, бактерий, грибов. Поэтому на каждом этапе инфекционного процесса активность компонентов врожденного иммунитета будет обеспечивать быстрое противомикробное действие, не требующее предварительного ознакомления с антигеном. Это особенно актуально для детей, у которых количество контактов с инфекционными агентами еще не достаточно для полноценной работы инструментов приобретенного иммунитета.

Так как функционирование верхнего отдела респираторного тракта предусматривает накопление большого количества антигенного материала для формирования адекватного иммунного ответа, то нередко эти участки слизистых оболочек становятся резервуаром патогенных вирусов и бактерий [1]. При повторных воспалительных процессах инфекционная нагрузка истощает механизмы врожденной защиты, формируя рекуррентный характер инфицирования органов дыхания [2]. Частые острые респираторные заболевания (ОРЗ) у детей являются социальной проблемой – они существенно влияют на качество жизни пациентов.

Спектр бактерий, колонизирующих верхние дыхательные пути, чрезвычайно широк и включает в себя микроорганизмы, которые принято считать обычными возбудителями воспалительного процесса в респираторном тракте (*S. pneumoniae, H. influenzae*, золотистый стафилококк) [3]. Наиболее активными антигенами на слизистых оболочках дыхательного тракта являются так называемые респираторные патогены [4], к которым, кроме бактерий, относятся также грибы, простейшие и вирусы [5], что нередко приводит к снижению эффективности антибактериальных мероприятий и, в первую очередь, потому требует усиления активности механизмов именно иммунного очищения и исключения – фагоцитоза. При этом показатель незавершенного фагоцитоза <50% может свидетельствовать об удовлетворительном уровне иммунного ответа и благоприятном клиническом прогнозе, а показатель незавершенного фагоцитоза >50% указывает на недостаточность иммунной реакции и является прогностическим признаком развития бактериальных осложнений и хронизации воспалительного процесса [6].

Кроме клеточных элементов, в крови содержатся многочисленные белки, участвующие во врожденной защите. Их эффекты обусловлены обеспечением адекватных воспалительных и иммунных реакций. Некоторые из них, такие как миелопероксидаза, принципиально важны для реализации неспецифического иммунитета. Этот фермент нейтрофилов образует достаточно сильный окислитель гипохлорит-анион, который обладает универсальным бактерицидным действием. При дегранулляции активированных нейтрофилов происходит высвобождение из клетки различных бактерицидных агентов, в том числе миелопероксидазы, которая катализирует окисление галогенидов до соответствующих гипогалоидных кислот, главным образом HOCl и HOBr. Последние являются сильными окислителями, способными модифицировать структуру и изменять функцию многих биологически важных молекул, включая тканевые белки [7].

В условиях частой заболеваемости и, следовательно, воспалительного процесса, будучи катионным белком, миелопероксидаза способна связываться с отрицательно заряженной клеточной мембраной и может вызывать окислительные повреждения тканей организма в очагах воспаления [8]. Это требует соблюдения четких регуляторных параметров ее активации при острых инфекционных процессах, так как снижение ее активности и синтеза приведет к повышенной заболеваемости и развитию бактериальных осложнений, а гиперпродукция-гиперактивация – к воспалительному повреждению тканей с формированием патологических форм воспаления.

Таким образом, защита органов дыхания от инфекционных патогенов происходит за счет сложной системы мукозальных иммунных реакций, включающих факторы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. При любой трансформации данных участков иммунной системы слизистых оболочек возникает риск нарушения механизмов противоинфекционной защиты дыхательных путей.

Успех лечения заболеваний респираторного тракта воспалительного генеза зависит от сложных взаимодействий врожденных и приобретенных инструментов локального и системного иммунитета – контроллеров реализации иммунной и воспалительной реактивности организма [9]. Существенной проблемой является то, что активная медикаментозная терапия в детском возрасте может быть губительнее для организма, чем само заболевание. В связи с этим очень важным является использование максимально безопасных лекарственных средств, изготовленных из высококачественного натурального сырья в стандартизированных условиях и обладающих не активирующим или ингибирующим, а регуляторным иммунотропным потенциалом. Этим характеристикам отвечает препарат Имупрет®, профилактическая эффективность которого в отношении снижения количества бактериальных осложнений ОРЗ у детей в осенне-зимний период исследовалась путем анализа показателей врожденного иммунитета.

В связи с этим нами было проведено **открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Имупрет® для профилактики бактериальных осложнений ОРЗ у детей в осенне-зимний период.**

Цель работы. Повышение эффективности профилактики бактериальных осложнений ОРЗ у детей в осенне-зимний период путем повышения эффективности врожденного иммунитета при использовании препарата Имупрет®.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 2 до 6 лет с ОРЗ (острый ринит, фарингит, ларингит, тонзиллит, трахеит), заболевание которых на тот момент длилось уже 1-2 дня. После прохождения скрининга пациенты были разделены на 2 равные группы – основную и группу сравнения (по 30 детей в каждой). В основной группе были дети с ОРЗ, принимавшие препарат Имупрет® в течение 14 дней для профилактики бактериальных осложнений в осенне-зимний период. В группе сравнения состояли дети с ОРЗ, не принимавшие препарат Имупрет®.

Критерии включения. Установленный диагноз ОРЗ, информирование и подписанное родителями согласие; дети обоих полов в возрасте от 2 до 6 лет; пациенты, находящиеся на стационарном и амбулаторном лечении; отсутствие необходимости назначения антибиотикотерапии, а также отсутствие приема антибиотиков в течение 14 предыдущих дней; отсутствие терапии иммуномодулирующими препаратами (такими как интерферон и его индукторы, внутривенные иммуноглобулины, свежезамороженная плазма) в течение 14 предыдущих дней; отсутствие терапии противовирусными препаратами (например, синтетическими аналогами пуриновых нуклеозидов и т.п.) в течение 14 предыдущих дней; отсутствие необходимости приема кортикостероидов; отсутствие терапии кортикостероидами и цитостатиками в течение 14 предыдущих дней; отсутствие показаний к назначению других лекарственных средств с иммуномодулирующим и/или противовирусным действием (помимо разрешенной сопутствующей терапии и исследуемых препаратов) для лечения гриппа или другого ОРЗ.

Критерии исключения. Возраст менее 2 и более 6 лет; несогласие родителей; гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата, которая устанавливается по данным анамнеза; установленный или подозреваемый диагноз первичного иммунодефицита; тяжелое органическое заболевание центральной или периферической нервной системы; соматическое заболевание в стадии декомпенсации; выраженный стеноз гортани (синдром крупа III-IV степени); выраженный бронхообструктивный синдром (III-IV степени); проведение вакцинации менее чем за 21 день до скрининг-визита; любые аутоиммунные заболевания; злокачественные новообразования; туберкулез; наличие любых сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на оценку результатов; участие пациента в другом клиническом исследовании в данный момент или менее чем за 30 дней до начала настоящего.

Показание для применения препарата Имупрет®. Предупреждение развития бактериальных осложнений ОРЗ у детей 2-6 лет в осенне-зимний период.

Препарат Имупрет® (Bionorica SE) использовался для перорального применения в форме капель, в 100 мл которых содержится 29 г водно-спиртового экстракта (экстрагент этанол 59%) лекарственных растений: корня алтея (Radix Althaeae) 0,4 г; цветков ромашки (Flores Chamomillae) 0,3 г; травы хвоща (Herba Equiseti) 0,5 г; листьев грецкого ореха (Folia Juglandis) 0,4 г; травы тысячелистника (Herba Millefolii) 0,4 г; коры дуба (Cortex Quercus) 0,2 г; травы одуванчика (Herba Taraxaci) 0,4 г.

Режим дозирования: по 10 капель 5 раз в сутки первые 14 дней, затем следующие 14 дней по 10 капель 3 раза в сутки с небольшим количеством воды после приема пищи.

Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту, полу, длительности и тяжести болезни, сопутствующей патологии. Клинический метод включал оценку анамнеза, фенотипическую характеристику ребенка, общеклинические и иммунологические методы обследования.

Кровь для исследования показателей врожденного иммунитета брали из кубитальной вены утром натощак. Определение поглотительной и метаболической функции фагоцитоза производилось путем спонтанного и стимулированного (антигеном *Staphylococcus*) восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), определения индекса завершенности фагоцитоза, фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, индекса НСТ-теста (спонтанного и стимулированного антигеном *Staphylococcus*), количества натуральных киллеров CD3-, CD16+, CD56+. Активность миелопероксидазы в лизате нейтрофилов оценивали по окислению о-дианизидина при добавлении H_2O_2 (перекиси водорода). Нейтрофилы лизировали с помощью 0,1% тритона Х-100; концентрацию белка в лизате определяли по методу Лоури. Результаты выражали в единицах (ед.): 1 ед. = 1 мкмоль / 5 мин. Удельную активность МПО пересчитывали на 1 г белка клеточного лизата (ед./г).

Для статистической обработки полученных результатов применялся угловой критерий Фишера (для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта). Для анализа состояния ребенка использовалась оценка относительного риска (ОР) формирования исследуемых нарушений. Расчет ОР показывал связь между наличием заболеваний и нарушениями в работе органов и систем. Если ОР=1 – разницы в риске между двумя группами не существует; если ОР<1, значит, в экспериментальной группе событие развивается реже, чем в группе сравнения; если ОР>1, значит, в экспериментальной группе событие развивается чаще, чем в группе сравнения.

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинской декларацией, и Надлежащей клинической практики (GCP).

Результаты исследования. Количество детей с динамикой симптомов ОРЗ при применении препарата Имупрет® на 1-е и 5-е сутки терапии представлено в таблице 1.

При сравнении полученных данных детей из основной группы с результатами детей контрольной группы на 5-е сутки терапии было установлено, что при применении капель Имупрет® у статистически значимого количества пациентов с ОРЗ эффективнее купируются затруднение носового дыхания (на 20%; $p<0,05$), слизистые выделения из носовых ходов (на 20%; $p<0,05$), дискомфорт в носоротоглотке (на 16,7%; $p<0,05$), температура тела выше 38 °С (на 16,7%; $p<0,05$), снижение аппетита и вялость (на 23,3%; $p<0,05$), кашель (на 23,3%; $p<0,05$).

Свидетельством эффективности препарата Имупрет® в динамике терапии ОРЗ на 5-е сутки его применения было уменьшение количества пациентов с затрудненным носовым дыханием (на 73,3%; $p<0,05$), слизистыми выделениями из носовых

Продолжение на стр. 12.

Л.С. Овчаренко, д. мед. н., профессор, **Т.В. Слуцкая, А.А. Вертегел,** к. мед. н., **Т.Г. Андриенко,** к. мед. н., **И.В. Самохин,** к. мед. н., **А.В. Кряжев,** к. мед. н., кафедра педиатрии и неонатологии с курсом амбулаторной педиатрии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Современные возможности профилактики бактериальных осложнений ОРЗ у детей

Продолжение. Начало на стр. 11.

ходов (на 63,4%; p<0,05), дискомфортом в носоротоглотке (на 43,3%; p<0,05), температурой тела выше 38,0 °С (на 83,4%; p<0,05), снижением аппетита, вялостью (на 70%; p<0,05), кашлем (на 40%; p<0,05).

Сравнительная динамика показателей микробиологического исследования носоротоглотки у детей обеих групп наблюдения на 1-е и 28-е сутки применения капель Имупрет® представлена в таблице 2.

По данным микробиологического исследования носоротоглотки, при применении препарата Имупрет® статистически значимо уменьшается количество детей, у которых слизистая оболочка носоротоглотки колонизирована 5 видами патогенных и условно-патогенных микроорганизмов – *Streptococcus pneumoniae* (на 30%; p<0,05), *Streptococcus pyogenes* (на 16,7%; p<0,05), *Streptococcus agalactiae* (на 26,7%; p<0,05), *Staphylococcus aureus* (на 16,7%; p<0,05) и *Haemophylus influenzae* (на 23,3%; p<0,05). Терапия пациентов 2-й группы без применения капель Имупрет® такого эффекта не имела, высокий уровень патологической колонизации сохранялся (кроме *Streptococcus agalactiae*).

Согласно анализу ОР включение препарата Имупрет® в программу профилактики бактериальных осложнений ОРЗ позволило статистически значимо увеличить вероятность эрадикации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Динамика результатов исследования врожденного иммунитета у детей обеих групп на 1-е и 28-е сутки применения капель Имупрет® представлена в таблице 3.

Анализ динамики показателей врожденного иммунитета продемонстрировал, что после 28 дней применения препарата Имупрет® значительно уменьшилось количество детей с низкими показателями фагоцитарного индекса (на 30%; p<0,05), фагоцитарного числа (на 20%; p<0,05), индекса завершенности фагоцитоза (на 30%; p<0,05), индекса спонтанного НСТ-теста (на 23,3%; p<0,05), стимулированного стафилококком НСТ-теста (на 20%, p<0,05) и его индекса (на 20%; p<0,05), натуральных киллеров CD3-, CD16+, CD56+ (на 13,3%; p<0,05) и повышенной активностью миелопероксидазы нейтрофилов (на 16,7%; p<0,05). Также установлено уменьшение количества детей с высокими показателями спонтанного НСТ-теста (на 16,7%; p<0,05) и повышенной активностью миелопероксидазы нейтрофилов (на 23,3%; p<0,05).

Согласно анализу ОР использование препарата Имупрет® в программе профилактики бактериальных осложнений ОРЗ увеличивает вероятность нормального функционирования врожденного иммунитета – поглотительной и метаболической активности фагоцитоза, неспецифической антителонезависимой киллерной активности, а также нормализации миелопероксидазной активности.

Объективным показателем позитивного эффекта 28-дневного применения капель Имупрет® у детей основной группы является снижение количества бактериальных осложнений ОРЗ (на 16,7%; p<0,05), требующих назначения антибиотиков (табл. 4).

Таким образом, использование капель Имупрет® в программе 28-дневной профилактики бактериальных осложнений ОРЗ позволило добиться не только их уменьшения, но и снижения необходимости назначения системных антибактериальных средств за счет модуляции механизмов врожденного иммунитета и последующей эрадикации патогенной и условно-патогенной микрофлоры из носоротоглотки.

На протяжении 28-дневного приема препарата Имупрет® и последующего наблюдения побочных явлений и аллергических реакций не зарегистрировано.

Обсуждение результатов исследования. Как показали результаты исследования клинической эффективности применения капель Имупрет® с первого дня проявлений ОРЗ, на 5-е сутки использования препарата у детей основной группы отмечалось более быстрое и эффективное купирование эпизодов затрудненного носового дыхания и слизистых выделений из носовых ходов, дискомфорта в носоротоглотке, снижения количества эпизодов фебрильной лихорадки и кашля, уменьшения астенических проявлений. Это свидетельствует о том, что использование препарата Имупрет® как средства патогенетической и симптоматической терапии 5 раз в сутки в острый период респираторной патологии позволяет активировать раннюю неспецифическую противомикробную защиту и добиться положительных результатов.

Применение капель Имупрет® с 15-го дня от начала приема трижды в сутки позволило закрепить полученный защитный потенциал, что проявилось на 28-й день применения. Статистически значимо снизилась колонизация слизистой оболочки носоротоглотки 5 видами патогенных и условно-патогенных микроорганизмов – *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus* и *Haemophylus influenzae*, а также уменьшилось количество бактериальных осложнений, благодаря чему снизилась необходимость назначения антибиотиков.

Иммунотропное действие препарата Имупрет® проявилось в виде нормализации функционирования компонентов врожденного иммунитета – поглотительной

Таблица 1. **Количество детей с симптомами ОРЗ при применении препарата Имупрет® на 1-е и 5-е сутки терапии**

Признак	1-е сутки		5-е сутки		ОР (95% ДИ)
	Группы детей (n=30)				
	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	
Затрудненное носовое дыхание	27 (90%)	26 (86,7%)	5*Δ (16,7%)	11Δ (36,7%)	1,32 (0,96-1,8)
Слизистые выделения из носа	23 (76,7%)	24 (80%)	4*Δ (13,3%)	10Δ (33,3%)	1,3 (0,97-1,74)
Дискомфорт в носоротоглотке	13 (43,3%)	14 (46,7%)	0*Δ	5Δ (16,7%)	1,2 (1,02-1,41)
Температура тела выше 38 °С	26 (86,7%)	26 (86,7%)	1*Δ (3,3%)*	6Δ (20%)	1,2 (1-1,46)
Снижение аппетита, вялость	21 (70%)	20 (66,7%)	0*Δ	7Δ (23,3%)	1,3 (1,07-1,59)
Кашель	17 (56,7%)	16 (53,3%)	5*Δ (16,7%)	12 (40%)	1,39 (1-1,94)

95% ДИ – 95% доверительный интервал;
** достоверность различий по сравнению с показателями 2-й группы (p<0,05);*
Δ достоверность различий по сравнению с исходными показателями (p<0,05).

Таблица 2. **Показатели микробиологического исследования носоротоглотки у детей на 1-е и 28-е сутки применения препарата Имупрет®**

Микроорганизм	Количество детей с 10^5 КОЕ в 1 мл				ОР (95% ДИ)
	1-е сутки		28-е сутки		
	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n= 0)	
Streptococcus pneumoniae	12 (40%)	11 (36,7%)	3Δ (10%)	6 (20%)	1,11 (0,91-1,4)
Streptococcus pyogenes	8 (26,7%)	7 (23,3%)	3Δ (10%)	5 (16,7%)	1,08 (0,89-1,32)
Streptococcus agalactiae	15 (50%)	13 (43,3%)	7Δ (23,3%)	8Δ (26,7%)	1,05 (0,78-1,4)
Streptococcus mitis	6 (20%)	8 (26,7%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)	1,04 (0,84-1,29)
Staphylococcus aureus	8 (26,7%)	7 (23,3%)	3Δ (10%)	5 (16,7%)	1,08 (0,89-1,32)
Staphylococcus epidermidis	5 (16,7%)	6 (20%)	5 (16,7%)	7 (23,3%)	1,09 (0,84-1,4)
Proteus mirabilis	1 (3,3%)	0	0	0	1 (1-1)
Haemophylus influenzae	9 (30%)	8 (26,7%)	2Δ (6,7%)	6 (20%)	1,17 (0,95-1,43)

** Достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы (p<0,05);*
Δ достоверность различий по сравнению с исходными показателями (p<0,05).

Таблица 3. **Показатели врожденного иммунитета у детей на 1-е и 28-е сутки применения препарата Имупрет®**

Диапазон величины показателя	Количество детей				ОР (95% ДИ)
	1-е сутки		28-е сутки		
	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	
Фагоцитарный индекс					
Ниже нормы (≤59%)	11 (36,7%)	11 (36,7%)	2*Δ (6,7%)	7 (23,3%)	1,22 (0,98-1,52)
Фагоцитарное число					
Ниже нормы (≤4%)	9 (30%)	10 (33,3%)	3Δ (10,0%)	6 (20%)	1,13 (0,91-1,4)
Индекс завершенности фагоцитоза					
Ниже нормы (<1)	11 (36,7%)	10 (33,3%)	2*Δ (6,7%)	7 (23,3%)	1,22 (0,98-1,52)
НСТ-тест (спонтанный)					
Выше нормы (≥27%)	10 (33,3%)	11 (36,7%)	4*Δ (13,3%)	10 (33,3%)	1,3 (0,97-1,74)
Ниже нормы (≤11%)	4 (13,3%)	3 (10%)	0*	3 (10%)	1,11 (0,99-1,25)
Индекс НСТ-теста (спонтанного)					
Ниже нормы (≤0,1)	9 (30%)	9 (30%)	2*Δ (6,7%)	7 (23,3%)	1,22 (0,98-1,52)
НСТ-тест (стимулированный стафилококком)					
Выше нормы (≥51%)	0	0	1 (3,3%)	0	0,97 (0,91-1,03)
Ниже нормы (≤39%)	8 (26,7%)	9 (30%)	3*Δ (10%)	8 (26,7%)	1,23 (0,96-1,57)
Индекс НСТ-теста (стимулированного стафилококком)					
Выше нормы (≥1,6)	0	0	1 (3,3%)	0	0,97 (0,90-1,03)
Ниже нормы (≤0,4)	9 (30%)	9 (30%)	3Δ (10%)	7 (23,3%)	1,17 (0,93-1,48)
Активность миелопероксидазы нейтрофилов, ед./г					
Выше нормы (≥150)	10 (33,3%)	10 (33,3%)	3Δ (10%)	6 (20%)	1,13 (0,91-1,4)
Ниже нормы (≤50)	5 (16,7%)	6 (20%)	0*Δ	6 (20%)	1,25 (1,05-1,5)
CD3-CD16+CD56+ ($\times 10^9$/л)					
Выше нормы (≥0,45)	1 (3,3%)	0	1 (3,3%)	0	0,97 (0,90-1,03)
Ниже нормы (≤0,13)	4 (13,3%)	5 (16,7%)	0*Δ	6 (20%)	1,25 (1,05-1,5)

** Достоверность различий по сравнению с показателями 2-й группы (p<0,05);*
Δ достоверность различий по сравнению с исходными показателями (p<0,05).

Таблица 4. **Количество детей с бактериальными осложнениями ОРЗ, требующими назначения системных антибиотиков на протяжении периода наблюдения**

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	ОР (95% ДИ)
Количество детей с бактериальными осложнениями ОРЗ, требующими назначения системных антибиотиков	1* (3,3%)	6 (20%)	1,2 (1-1,46)

** Достоверность различий по сравнению с показателями 2-й группы (p<0,05).*

и метаболической активности фагоцитоза, неспецифической антителонезависимой киллерной активности. Особое внимание обращает динамика активности миелопероксидазы – фермента нейтрофильных гранулоцитарных фагоцитов.

В физиологических условиях нейтрофильные гранулоциты под влиянием миелопероксидазы используют H_2O_2 для синтеза гипохлорита, который уничтожает бактерии [10].

В процессе воспаления во время кислородного взрыва активированные нейтрофилы продуцируют H_2O_2 в каскаде активных форм кислорода, в числе которых супероксидный и гидроксильный радикалы, а также синглетный кислород, который нарушает проницаемость клеточных мембран, инициирует перекисное окисление липидов. H_2O_2 диффундирует в клетки, но там разрушается в результате активности ферментов каталазы и глутатионпероксидазы, осуществляя процессы антиоксидантной защиты окружающих тканей от чрезмерного повреждения химическими факторами активного воспаления, так как нейтрофилы в присутствии миелопероксидазы способны продуцировать гипохлорную кислоту, которая вместе с H_2O_2 выполняет антимикробную функцию, а также играет роль медиатора воспаления и увеличивает проницаемость сосудистого эндотелия [11].

Таким образом, установленное нами снижение уровня осложнений ОРЗ при 28-дневном применении препарата Имупрет® связано как с вышеописанными свойствами миелопероксидазы нейтрофилов, так и с тем, что она обладает дополнительным механизмом микробицидного действия, который заключается в декарбоксилировании и дезаминировании аминокислот бактерий, а также быстрым и обширным подавлением синтеза бактериальной ДНК [11].

Необходимо отметить, что биологическое действие миелопероксидазы в значительной мере определяется балансом между эффективностью секреции этого фермента во внеклеточное пространство на стадии дегрануляции нейтрофилов, его инактивацией и утилизацией в тканях, деградацией окислителей, образующихся в реакциях с участием миелопероксидазы [12].

При секреторной дегрануляции или гибели нейтрофилов может проявляться патологическое действие фермента, при котором образующиеся в результате функционирования миелопероксидазы сильные окислители инициируют пероксидацию липидов, модификацию белков и нуклеиновых кислот (включая галогенирование, нитрование, окисление и образование сшивок), вызывая тем самым повреждение собственных тканей в очагах воспаления [13, 14]. Поэтому важной является установленная способность препарата Имупрет® при 28-дневном применении снижать его чрезмерную активность, что было зафиксировано у некоторых детей из 1-й группы.

Таким образом, исследование показало, что динамика врожденного иммунитета после 28-дневного применения капель Имупрет® проявилась уменьшением частоты низких показателей фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, индекса завершенности фагоцитоза, индекса спонтанного НСТ-теста, стимулированного стафилококком НСТ-теста и его индекса, натуральных киллеров CD3-, CD16+, CD56+, повышенной активности миелопероксидазы нейтрофилов (что повышало противомикробный эффект и снижало количество бактериальных осложнений ОРЗ).

Одновременно с этим зафиксировано уменьшение количества детей с высокими показателями спонтанного НСТ-теста и повышенной активностью миелопероксидазы нейтрофилов, что оказывало защитное действие на ткани шокового органа от повреждающего действия чрезмерного воспалительного процесса.

Такое избирательное действие в отношении активности миелопероксидазы – снижение при исходно высоких уровнях и повышение при исходно низких – свидетельствует о регуляторном характере действия препарата Имупрет® на метаболические параметры фагоцитоза. Это дает возможность усиливать его противомикробные характеристики без риска чрезмерной активации и последующего повреждения пораженных тканей.

Выводы

1. Клиническая эффективность применения препарата Имупрет® с 1-го дня проявлений ОРЗ проявилась на 5-е сутки в виде более эффективного купирования эпизодов затрудненного носового дыхания и слизистых выделений из носовых ходов, дискомфорта в носоротоглотке, снижения количества эпизодов фебрильной лихорадки и кашля, уменьшения астенических проявлений.

2. Применение капель Имупрет® с 1-го дня клинических проявлений ОРЗ на протяжении 28 дней способствовало уменьшению колонизации слизистой оболочки носоротоглотки 5 видами патогенных и условно-патогенных микроорганизмов – *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus* и *Haemophylus influenzae*.

3. Препарат Имупрет® при условии применения с 1-го дня клинических проявлений ОРЗ на протяжении 28 дней является эффективным средством профилактики бактериальных осложнений, одновременно снижая необходимость приема антибиотиков.

4. Иммунотропное действие препарата Имупрет® при применении для профилактики бактериальных осложнений ОРЗ способствует нормализации функционирования компонентов врожденного иммунитета – поглотительной и метаболической активности фагоцитоза, неспецифической антителонезависимой киллерной активности.

5. Хорошая переносимость и безопасность капель Имупрет® на протяжении 28-дневного применения у пациентов в возрасте от 2 до 6 лет позволяет рекомендовать данный препарат в качестве высокоэффективного средства профилактики бактериальных осложнений ОРЗ в педиатрической практике.

Список литературы находится в редакции.

В.В. Бережной, д. мед. н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Проблемные подходы к стафилококковой инфекции у детей

В.В. Бережной

На протяжении многих десятилетий стафилококковая инфекция является предметом пристального внимания врачей различных специальностей. Это обусловлено значительным распространением стафилококка, широким диапазоном клинических проявлений, склонностью к тяжелому острому, затяжному и хроническому течению, недостаточной эффективностью антибактериальных средств в связи с появлением штаммов метициллинрезистентных золотистых стафилококков, возникновением устойчивости к макролидам, аминогликозидам, фторхинолонам и клиндамицину. Золотистый стафилококк быстро приобретает устойчивость к антибактериальным препаратам (АБП) и относится к группе ESKAPE: *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus* (метициллинрезистентные штаммы), *Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter* spp. Высокий риск развития антибиотикоустойчивости возникает у пациентов при различной патологии (муковисцидозе, заболеваниях мочевыводящих путей, среднего уха, пародонтите), а также после оперативного вмешательства при замене клапанов сердца, постановке бедренного протеза, центрального венозного катетера, мочевого катетера – за счет образования биопленки с наличием бактерий.

Наиболее распространенным механизмом развития устойчивости микроорганизмов к β-лактамным антибиотикам является их ферментативная инактивация одной из связей β-лактамного кольца ферментами β-лактамазами. Известно 4 молекулярных класса β-лактамаз: A, B, C, D. Плазмидные β-лактамазы стафилококков относят к классу А. Они гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метициллина и оксациллина. К этим ферментам относятся β-лактамазы стафилококковые, которые встречаются у 60-80% штаммов.

Выделяют метициллинрезистентные штаммы (MRSA), метициллинчувствительные штаммы (MSSA). Определяются еще более устойчивые штаммы – ванкомицинрезистентные (VRSA) и гликопептидрезистентные штаммы золотистого стафилококка (GPSA). В связи с широким использованием пенициллина при естественном отборе в популяции закрепилась мутация. Поэтому в настоящее время большинство штаммов стали устойчивыми к пенициллину благодаря наличию у золотистого стафилококка фермента пенициллиназы, расщепляющей молекулу пенициллина.

Эпидемиология стафилококковой инфекции

Род *Staphylococcus* включает более 19 видов, из них только 3 вида экологически связаны с организмом человека: *St. aureus, St. epidermidis, St. saprophiticus.* На поверхности питательных сред стафилококки образуют разные пигментированные колонии: золотистые, палевые, лимонно-желтые, белые.

Стафилококки – это грамположительные неподвижные аэробные каталазоположительные кокки с типичным скоплением микроорганизмов в виде грозди винограда. Название происходит от греческого слова *staphile* – гроздь винограда.

Обычной микрофлорой, заселяющей кожные покровы человека, является коагулазоотрицательный эпидермальный стафилококк.

В отличие от эпидермального, золотистый стафилококк продуцирует коагулазу, вызывающую свертывание плазмы крови, что является маркером *St. aureus.* Эпидермальный стафилококк, обитающий на поверхности кожи, считается непатогенным. Однако он относится к возбудителям внутрибольничных инфекций, особенно часто выделяется у пациентов на сосудистых катетерах и протезах. Сапрофитный стафилококк может также выявляться у больных при наличии инфекции мочевыводящих путей.

С эпидемиологической точки зрения важно также различать носительство золотистого стафилококка, например, в носовых ходах, на миндалинах, аденоидах, коже, промежности, во влагалище, кишечнике. Значительный уровень носительства *St. aureus* выявляется у персонала больниц и пациентов, что может быть источником внутрибольничных инфекций.

Стафилококковая инфекция распространяется контактным, пищевым и воздушно-капельным путями, довольно часто передается через загрязненные руки. Наличие язвенных ожоговых ран является также источником инфицирования стафилококком и возникновения внутрибольничной инфекции. Установлено, что обслуживающий персонал с носительством стафилококка в носовых ходах может служить источником вспышки внутрибольничных инфекций. Особую опасность представляют ожоговые отделения, интенсивной терапии, пересадки костного мозга, отделения для новорожденных.

В последнее время в связи с ухудшением экологической ситуации участились случаи гнойно-септических поражений кожи, различных органов, слизистых оболочек коагулазоотрицательными видами стафилококков: *St. epidermidis, St. aureus, St. capitis, St. haemoliticus, St. hominis, St. saprophiticus* и др. Все чаще встречаются случаи выделения стафилококков без каких-либо маркеров патогенности.

Ретроспективный анализ бактериологических исследований, проведенный в 2014 году в 14 отделениях интенсивной терапии городских больниц Украины, представленный профессором С.М. Глумчером, показал, что наиболее распространенными возбудителями были *S. aureus* (почти в 25% случаев) и *P. aeruginosa* (около 20%) [29].

При изучении спектра возбудителей у пациентов с абдоминальной хирургической патологией в ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова» (НИХТ) было установлено, что доля кокковых бактерий составляла для энтерококка 55,1%, стафилококков – 43,8%, грамотрицательных палочек (*Klebsiella*, кишечная и синегнойная палочки) – 47,4% [22].

В эпидемиологии стафилококковой инфекции у детей значение имеет носительство стафилококка на кожных и слизистых покровах, особенно у новорожденных. Установлено, что у новорожденных с носительством этого микроорганизма чаще развиваются манифестные стафилококковые инфекции с высокой вероятностью возникновения сепсиса [62].

Носительство золотистого стафилококка делится на 3 группы:

- персистирующие носители (примерно 20% здоровых людей);
- периодические бактерионосители (60%);
- отсутствие носительства (20%) [17].

В преобладающем большинстве случаев источником стафилококковой инфекции у детей является слизистая носовых ходов, причем до 80% случаев бактериемии вызваны штаммами *S. aureus*, идентичными выделенным из носа [17].

Бактериологическое обследование часто болеющих детей показывает, что у них изменяется микробный пейзаж верхних дыхательных путей: рост в мокроте *S. aureus* у 57,4% детей, *S. epidermidis* – у 30% пациентов. Это свидетельствует о значительной колонизации слизистых оболочек стафилококком [20].

Кроме кожных покровов большое значение придается носительству этого микроорганизма на слизистых оболочках. При изучении микробиоценоза верхних дыхательных путей у болеющих реккурентным тонзиллитом выявлен высокий удельный вес носительства *S. aureus* (у 41% обследованных) [54]. Большой удельный вес штаммов *S. aureus*, выделенных при бактериемии и назальном носительстве (82,2%), установлен в мультицентровом исследовании в Великобритании [69].

Аналогичные данные также были получены нами при бактериологическом исследовании материала, взятого у пациентов с поверхности миндалин до тонзиллэктомии и в глубине ткани с поверхности разреза удаленных миндалин у детей с хроническим тонзиллитом. Результаты исследований показали, что доминирующим микроорганизмом на поверхности миндалин до проведения тонзиллэктомии был стрептококк в монокультуре у 41,8% детей, патогенный стафилококк в ассоциации со стрептококком у 45% больных и стафилококк в монокультуре – у 7,3% обследованных. Иными были результаты бактериологического исследования материала, взятого с поверхности разреза удаленных миндалин, где удельный вес золотистого стафилококка в монокультуре увеличился у детей до 35,2%, в то время как доля стрептококка в монокультуре уменьшилась до 33,6%, а ассоциация патогенного стафилококка и гемолитического стрептококка – до 17,2% случаев. Значительное количество золотистого стафилококка в глубине ткани миндалин обусловлено наличием гиалуронидазы – фермента, способствующего увеличению проницаемости тканей [7].

Важным аспектом в эпидемиологии стафилококковой инфекции является изучение носительства госпитальных штаммов пациентами и персоналом, а также персистенция этого возбудителя на объектах внешней среды лечебных учреждений. Так, при бактериологическом исследовании микробной обсемененности больниц в пробах, взятых с поверхности различных объектов, в 35% случаев выделены штаммы золотистого стафилококка, в 17% – *Klebsiella pneumoniae*, в 10% – *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis*, в 2% – *Enterobacter* и в 3% – *Acinectobacter.* В качестве факторов персистенции инфекции исследовали антилизоцимную (АЛА), антиинтерфероновую (АИА), антикомплементарную (АКА) активность и активность антиоксидантного фермента – каталазы. Результаты исследований показали, что антилизоцимной активностью обладало 67% штаммов, АИА – 44%, АКА – 34% изученных штаммов *S. aureus.* Таким образом, высокий персистентный потенциал выделенных штаммов стафилококка является фактором риска для инфицирования пациентов [44].

Учитывая высокую персистенцию стафилококковой инфекции в лимфоглоточном кольце, были проведены исследования для выявления носительства этого возбудителя у пациентов с хроническим тонзиллитом по указанной выше методике. В криптах миндалин больных хроническим тонзиллитом в 40% случаев высевался *S. aureus*, в 30% – смешанная микрофлора (*S. piogenes* совместно с *S. salivarius*) и в 17% – *S. aureus* с *S. piogenes.* Антилизоцимной активностью обладали 67% обследованных штаммов. Наибольшее число культур с АЛА было обнаружено у *S. aureus* – в 83% исследований материалов больных с хроническим тонзиллитом. Значительное число штаммов с выявленной антиинтерфероновой активностью было у 57% культур золотистого стафилококка, а также высокая активность фермента каталазы [45]. Достаточно высокий удельный вес имеет золотистый стафилококк (свыше 34%) как этиологический фактор развития аденоидита у детей [28]. По данным других авторов, бактериальная микрофлора небных миндалин представлена в 44,3% случаев стафилококками и в 40,2% случаев – различными видами стрептококков [46]. Однако некоторые исследователи считают, что в настоящее время ведущая роль в этиологии хронического тонзиллита принадлежит ассоциации β-гемолитического стрептококка и золотистого стафилококка [23].

Наряду с колонизацией слизистых оболочек верхних дыхательных путей золотистый стафилококк в большом проценте случаев обитает на коже, особенно при атопическом дерматите (АД), что способствует снижению уровня антимикробных пептидов (β-дефенсина, кателицидина и др.) [41].

Заслуживают внимания результаты исследований, которые указывают на подавление роста золотистого стафилококка коагулазонегативных штаммов, включая эпидермальный стафилококк, антимикробным пептидом (AMPs), что является новым направлением в снижении степени колонизации кожи стафилококками [63].

Патогенность стафилококков

В патогенезе стафилококковой инфекции играют роль как сами микроорганизмы, так и компоненты их клеточной стенки: капсульный антиген *S. aureus*, пептидогликан, белок А, тейхоевая кислота, которая является ответственной за адгезию микроба на эпителиальных клетках. Способствуют адгезии также капсульные полисахариды, которые подавляют активность фагоцитирующих клеток. Протеин А обладает антифагоцитарными свойствами, предотвращая поглощение стафилококков нейтрофилами. В механизме развития заболеваний большое значение имеет выделение золотистым стафилококком целого ряда экстрацелюллярных биологически активных веществ: плазмокоагулазы, гиалуронидазы, лецитиназы, фибринолизина, ДНКазы.

Кроме указанных выше ферментов *S. aureus* вырабатывает ряд токсинов: летальный, дермонекротоксин, гемолизины (α, β, γ и δ), лейкоцидин, энтеротоксины [42].

Ферменты, выделяемые стафилококком, противодействуют клеточным и гуморальным факторам иммунитета и способствуют распространению микроба в тканях. Это так называемые ферменты защиты и агрессии [48].

Наиболее важным и постоянным критерием отличия патогенных стафилококков от сапрофитных является коагуляция плазмы [36]. Плазмокоагулаза вызывает свертывание плазмы крови. Образующийся фибрин покрывает фибриновым чехлом стафилококки, защищая их от фагоцитоза.

Одним из факторов патогенности, увеличивающим проницаемость тканей и облегчающим распространение частиц и микробов из местного очага воспаления, является стафилококковая гиалуронидаза, получившая название «фактор распространения». Гиалуронидаза расщепляет гиалуроновую кислоту – мукополипептид, входящий в состав соединительной ткани [36].

Следующим ферментом стафилококка является лецитиназа, которая разрушает лецитин в составе клеточных мембран лейкоцитов, что способствует развитию лейкопении.

Еще один фермент, выделяемый патогенным стафилококком, – нуклеаза, расщепляющая фосфодиэфирные связи ДНК и РНК. Этот энзим по субстрату имеет второе название – ДНКаза. Существует высокая степень корреляции ДНКазы с продукцией коагулазы – основного признака патогенности микроба [36].

Токсины стафилококка

Патогенные стафилококки выделяют токсины, которые отличаются между собой механизмом действия.

Основным фактором вирулентности *S. aureus* является α-токсин (-гемолизин), обладающий гемолитическим, цитотоксическим и цитолитическим действием в отношении многих клеток, вызывающий повреждение тканей, оказывая дермонекротоксическое и нейротоксическое действие [35]. Стафилококковый α-токсин повреждает мембраны не только эритроцитов, но и других клеток: тромбоцитов, макрофагов, гепатоцитов. Он также активирует лимфоциты. Показано, что литическое действие α-токсина может предотвращаться введением ионов кальция.

Определение уровня анти-α-токсина в сыворотке крови является одним из наиболее важных диагностических методов оценки состояния антитоксического иммунитета у детей. Стафилококковый α-токсин используется также для приготовления стафилококкового анатоксина (нативного и сорбированного), который применяют для лечения и профилактики стафилококковой инфекции у детей и взрослых.

Второй токсин, образующийся стафилококками, называется β-токсин. Среди других гемолизинов он выделяется штаммами микроорганизма, которые чаще выявляют у животных, реже – у человека. Он вызывает гидролиз мембранного сфингомиелина и в связи с этим получил еще одно название – сфингомиелиназа С. В отличие от других мембраноповреждающих токсинов не инактивирует лимфоциты человека. На β-токсин образуются специфические антитела, нейтрализующие его антитоксические свойства.

Третий токсин золотистого стафилококка – γ-токсин – лизирует эритроциты человека и животных, оказывает также литическое действие на лейкоциты человека.

Преобладающее большинство коагулазоотрицательных штаммов стафилококков продуцируют δ-гемолизин, который не нейтрализуется стафилококковым анатоксином.

Одним из основных токсинов золотистого стафилококка является лейкоцидин, воздействующий на лейкоциты и не влияющий на эритроциты. Его называют по имени исследователей, описавших лейкоцидин, – токсином Пантона – Валентайна, который вызывает деструкцию лейкоцитов человека и обладает дозозависимым эффектом. Слабые концентрации угнетают фагоцитарную активность клеток, большие – лизируют клетки [35]. Установленная высокая корреляция лейкоцидина с выработкой других токсинов определяет в значительной степени тяжесть и течение стафилококковой инфекции. Лейкоцидин является антигеном и на него вырабатываются антилейкотоксические антитела, формирующие противостафилококковый иммунитет. Иммунизация людей стафилококковым анатоксином индуцирует развитие резистентности к лейкоцидину.

Большое значение в механизме развития поражений кожи при стафилококковых заболеваниях придается эксфолиативному токсину, который называется также эпидермолитическим. Он вызывает специфическое поражение кожи – стафилококковый ожогоподобный кожный синдром у новорожденных, известный раньше как эксфолиативный дерматит Риттера, или синдром Лайелла. Этот токсин вырабатывают стафилококки 2-й фагогруппы. Из очага стафилококковой инфекции эксфолиативный токсин распространяется по организму детей, вызывая повреждение межклеточных связей в Stratum granulosum эпидермиса. При этом образуются щели, которые заполняются жидкостью с возникновением пузырей. Кожа новорожденного становится похожей на ожоговую.

В отличие от других токсинов эксфолиативный не вызывает лизис клеток. Он обладает антигенными свойствами и индуцирует выработку антител. Установлено, что все три формы эксфолиативных поражений кожи (пузырчатка новорожденных, локальное буллезное импетиго, скарлатиноподобная сыпь) вызываются стафилококками 2-й фагогруппы и имеют одинаковый патогенез [36]. Следует отметить, что жидкость в пузырьках стерильна, а токсин образуется в очагах стафилококковой инфекции, вдали от кожных поражений. Скарлатиноподобная сыпь возникает на всех участках тела, рук и ног с последующим шелушением кожи (стафилококковая скарлатина). У детей могут образовываться пузырьки, которые вскрываются, при этом кожа багрового оттенка напоминает обожженную.

Одним из важных патогенетических факторов развития стафилококковой инфекции являются энтеротоксины, которые играют существенную роль в возникновении поражений желудочно-кишечного тракта и кожных покровов у детей.

В настоящее время известно, что патогенные стафилококки продуцируют около 18 иммунологически различных типов энтеротоксинов [52]. Стафилококковые энтеротоксины вызывают пищевые отравления (тошноту, рвоту, диарею). Установлена также роль энтеротоксина в патогенезе псевдомембранозного энтероколита, возникающего после приема антибиотиков (энтеротоксин В). Этот тип энтеротоксина может вызывать синдром токсического шока, напоминающий скарлатиноподобную лихорадку. Поражает в основном молодых женщин в период менструации. Установлено, что штаммы золотистого стафилококка, вызывающего синдром токсического шока, принадлежат преимущественно к 1-й фагогруппе фаготипа 29/52 и не обладают гемолитическими свойствами, а также имеют выраженную протеолитическую активность [66].

Стафилококковые энтеротоксины влияют на тимусзависимые популяции Т-лимфоцитов, в большом количестве они угнетают активность Т-хелперов. Установлено, что стафилококковый энтеротоксин А стимулирует выработку иммунного интерферона.

В последнее время внимание исследователей было привлечено к роли энтеротоксинов стафилококка в механизме развития атопического дерматита у детей. Доказано, что у большинства детей с АД с поверхности кожи выделяется золотистый стафилококк при отсутствии клинических признаков инфицирования, причем более чем у половины пациентов в крови обнаруживаются антитела класса IgE к токсинам. При этом основная роль отводится стафилококковым энтеротоксинам А, В, С и токсину синдрома токсического шока-1 (ТСТШ-1), эксфолиативному токсину, индуцирующему продукцию специфических к ним IgE антител [50, 59].

Синтез специфических IgE антистафилококковых антител стимулирует также α-токсин золотистого стафилококка, который вызывает поражение кератиноцитов и индуцирует пролиферацию Th-2-лимфоцитов [41].

Проведенные нами ранее исследования подтвердили роль α-токсина в патогенезе АД у детей. У всех обследованных пациентов были выявлены повышенные титры анти-α-токсина в сыворотке крови, что свидетельствовало о роли *S. aureus* в механизме поражения кожных покровов при АД у детей [8].

Установлено также, что стафилококковые энтеротоксины приводят к стимуляции выработки IL-4, который обусловливает уменьшение продукции белка кожи – филаггрина, что способствует активации Th-17-клеток, продуцирующих IL-17, который является медиатором аллергического воспаления. Стафилококковые энтеротоксины (токсин В и ТСТШ-1) угнетают синтез интерферона-γ (ИНФ-γ) лейкоцитами, который играет большую роль в подавлении образования IgE антител у больных АД [37].

Стафилококковые пневмонии

Удельный вес золотистого стафилококка как этиологического фактора пневмоний небольшой – 2,1% [57]. Тем не менее, как указывает J. Kluytmans (1977), 26% внебольничных пневмоний, обусловленных *S. aureus*, имеют неблагоприятный исход [58]. Значительно чаще золотистый стафилококк является возбудителем нозокомиальной пневмонии – в 20-50% случаев.

Наряду с монокультурой патогенный стафилококк выделяется в ассоциации с грамотрицательной микрофлорой. Причем этиологическая структура зависит от формы пневмонии [26]. Положительная монокультура с преобладанием золотистого стафилококка в 26,4% случаях была выявлена у детей с легочной острой гнойно-деструктивной формой пневмонии, в то время как при легочно-плевральной форме грамположительная монокультура составила 32,5%, грамотрицательная – 28,7%, смешанная (стафилококк-гемофильная и кишечная палочка) – 38,7%. Микрофлора с присоединением кишечной палочки вызывала развитие сливной пневмонии с некрозом пораженной ткани и формированием плевральных осложнений.

Главным механизмом клеточной неспецифической системы защиты от *S. aureus* являются нейтрофилы [1]. Золотистый стафилококк, особенно MRSA, подавляет активность нейтрофилов (фагоцитоз, продукцию антимикробных пептидов), что может привести к летальному исходу. Особой проблемой является выделение MRSA в отделениях интенсивной терапии, в которых этот возбудитель обнаруживается у пациентов более чем в 50% случаев. Смертность при выделении у больных с бактериемией MRSA выше, чем у пациентов с MSSA, что может быть обусловлено поздним стартовым назначением адекватной терапии, резистентностью микроорганизма ко многим антибиотикам.

Установлены генотипические различия метициллинрезистентных и метициллинчувствительных эндемичных внебольничных *S. aureus*. Отличительной чертой генома внебольничных штаммов MRSA является наличие гена, ответственного за синтез лейкоцидина Пантона – Валентайна (ЛПВ), который служит основным фактором вирулентности, индуцирующим формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ). Внебольничные штаммы MRSA, несущие ген, кодирующий ЛПВ, обнаружены в Северной Америке – USA300 и USA400 – и характеризуются разной чувствительностью и резистентностью к антибактериальным препаратам [60].

В Европе доминирующим клоном является Europen ST80 MRSA-4. У штаммов *S. aureus*, устойчивых к метициллину, чувствительность и резистентность к разным препаратам не одинаковая. Так, штаммы USA300 чувствительны только к триметоприму/сульфометоксазолу, клиндамицину. Штаммы USA400 резистентны к эритромицину, клиндамицину и чувствительны к другим антибиотикам [51, 61].

Микробиологическая и клиническая диагностика пневмоний

Существуют несколько методов ранней диагностики стафилококковой пневмонии. Одним из первых нами был разработан способ диагностики стафилококковой пневмонии у детей, который заключался в том, что кровь инкубировали со стафилококковым адсорбированным анатоксином и тетразолием нитросиним с последующим подсчетом фармазанположительных нейтрофилов [10]. Использование этого метода позволяло диагностировать стафилокковую пневмонию в ранние сроки и с высокой точностью.

В последнее двадцатилетилетие широкое распространение получил метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выделения, идентификации и определения лекарственной устойчивости у штаммов метициллинрезистентных золотистых стафилококков [68].

Для диагностики стафилококковой инфекции используется также реакция латекс-агглютинации как экспресс-метод выявления стафилококка в крови. Применяется набор Staphilococcus Plus для идентификации MRSA и MSSA.

Продолжение на стр. 16.

В.В. Бережной, д. мед. н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Проблемные подходы к стафилококковой инфекции у детей

Продолжение. Начало на стр. 14.

Стафилококковые пневмонии бывают первичными и вторичными, возникающими после вирусной инфекции. У детей грудного возраста клиническая картина развития пневмонии вначале может быть похожей на бронхиолит. Значительно повышается температура тела, появляются тахипноэ, боль в животе, признаки очаговой, распространенной или долевой пневмонии с быстрым развитием гнойных осложнений – пиопневмоторакса, абсцессов в легких, бронхо-плевральных свищей, гнойного плеврита. В дальнейшем на измененных участках легочной ткани образуются буллы (воздушные полости – пневмоцеле) или абсцедирование – с разной величиной абсцесса. Механизм образования булл клапанный, когда воздух при закупорке бронха слизью или гноем не выходит из альвеол, в результате чего возникает разрыв межальвеолярных перегородок с повышенным внутриальвеолярным давлением. Буллы также могут возникать после очищения абсцесса с последующим образованием полостей [33]. Иногда стафилококковая пневмония может характеризоваться диффузными интерстициальными проявлениями, развитием выраженной одышки и цианоза, гипоксией. Буллы возникают на 2-й неделе от начала заболевания. Их количество и размер бывают разными. На рентгенограммах они быстро меняются. В анализах крови появляется значительный лейкоцитоз – до 20×10^9 со сдвигом формулы влево, увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

У больных стафилококковой пневмонией очень быстро нарастает токсикоз, выраженные дыхательные расстройства. Могут присоединяться рвота, диарея, вздутие живота вследствие пареза кишечника.

Аускультативная картина зависит от периода заболевания и наличия осложнений. Вначале над пораженным участком легкого определяется укорочение и даже притупление перкуторного звука. В зоне поражения выслушивается ослабленное, бронхиальное дыхание, крепитация. При возникновении булл – бронхиальное дыхание. При формировании абсцесса в его проекции выслушиваются мелкопузырчатые хрипы и амфорическое дыхание. Наличие выпота в плевральной полости, эмпиемы определяется притуплением перкуторного звука, вплоть до тупости над нижними отделами пораженного легкого – ослабленное дыхание. Возможен пиопневмоторакс или некротическая пневмония. Считается, что заболеванию предшествует вирусная инфекция с разрушением нейтрофилов в легких и возникновением некрозов. У пациентов может быть мокрота с кровью и большим количеством стафилококков [3].

Некротические формы вирусно-стафилококкового воспаления легких у детей являются самыми тяжелыми заболеваниями [42]. Они наблюдаются у хорошо развитых детей, протекают с угнетением лейкоцитарной, макрофагальной и антителообразующей реакции, с очень резкой скарлатиноподобной интоксикацией. У детей первых 3 месяцев жизни, истощенных даже в период вспышки гриппа, стафилококковая пневмония чаще имеет гнойный характер воспаления без некротизации ткани. При бактериологическом исследовании материала умерших от пневмонии детей было обнаружено, что большинство штаммов стафилококков относились к золотистым, коагулазоположительным, гиалуронидазоактивным, высокотоксигенным (+++), устойчивым к большинству антибиотиков [42]. Во всех случаях стафилококк выделялся из легких, преимущественно из содержимого плевры, кишечника, миндалин, гортани и трахеи, реже – из крови (41,9%). Некротическая пневмония, по данным автора, чаще была сливной, реже – сегментарной. Вокруг очага некроза легочной ткани возникала зона безмикробного воспаления с фибринозным выпотом, что являлось барьером для распространения инфекции и препятствием для поступления антибиотиков. При распаде легочной ткани образовывалось много полостей. В большинстве случаев смерти детей имело место угнетение фагоцитоза (завершенности) и образования макрофагов, гемолиз эритроцитов. Некротическая пневмония может протекать с некротическим плевритом и превращением плевры в бесструктурную аморфную массу, разрывом плевры и попаданием воздуха [42].

Гнойный плеврит

Наиболее часто встречается при абсцедирующей форме пневмонии, реже – при некротической. Различают острый гнойный плеврит, возникающий при прорыве очага у больных абсцедирующей пневмонией. Возможно развитие плащевидного плеврита, когда гнойный экссудат располагается по всей висцеральной плевре. У пациентов возникают боль при дыхании, притупление перкуторного звука, ослабленное дыхание. При междолевом гнойном плеврите на рентгенограмме определяется клиновидная тень с основанием у корня легкого [15]. При гнойном плеврите наиболее часто поражается плевра правого легкого. Возможно развитие фибринозного плеврита.

При стафилококковой пневмонии возможно развитие жизнеугрожающих осложнений: стафилококкового перикардита, менингита, остеомиелита, многоочаговых метастатических абсцессов мягких тканей, поражения миокарда. Диагноз подтверждается клинической картиной, данными радиографических исследований, микроскопией мазков мокроты, плеврального содержимого, серологических тестов, нарастанием титра антитоксина и агглютининов к аутоштамму стафилококков. Проводится обязательное исследование на чувствительность микроорганизма к антибиотикам.

Стафилококковый сепсис

Сепсис – заболевание, возникающее на фоне измененной реактивности организма, характеризуется наличием первичного очага инфекции, из которого происходит повторная гематогенная диссеминация возбудителя с развитием полиорганной недостаточности, тяжелым прогрессирующим течением, отсутствием тенденции к спонтанному выздоровлению [2].

В настоящее время сепсис рассматривается как жизнеугрожающая острая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию [13, 30]. Считают, что сепсис – синдром системной воспалительной реакции в ответ на инфекцию или сочетание инфекции с ее системными проявлениями. В МКБ-10 сепсис кодируется как R65.20, септический шок – R65.21. Однако в III Международном консенсусе по определению сепсиса и септического шока (сепсис-3) у рабочей группы экспертов под эгидой Society Critical Care Medicine (SCCM) и European Society Intensive Care Medicine (ESICM) появились основания считать, что септический шок – это клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотонией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию, и требующий введения вазопрессоров для поддержания артериального давления более 65 мм рт. ст. [67]. В докладе представителя секретариата исполнительного комитета на 140-й сессии ВОЗ также было принято определение септического шока – разновидность сепсиса, при которой отмечаются особенно выраженные циркуляторные, клеточные и метаболические расстройства, сопровождающиеся увеличением риска летального исхода по сравнению с обычным сепсисом [67]. Однако эксперты не рассматривали две клинические ситуации. Первая – когда стафилококковый сепсис с септицемией протекает с бактериемией или без нее и признаков органно-системной дисфункции. Вторая ситуация связана с клинически значимыми микроорганизмами и признаками синдрома системной воспалительной реакции (СВР), диагностические критерии которого низкие (лейкоцитоз периферической крови, температура тела, частота сердечных сокращений и дыхательных движений). Согласно определению экспертов Amirican College of Chest Physicians / Sociaty of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) некоторые пациенты с инфекцией и остро развившейся новой органной дисфункцией не соответствовали критериям СВР и не могли быть отнесены к категориям лиц с сепсисом [30]. Таким образом, из терминологии понятия «сепсис» исключены синдром системной воспалительной реакции и тяжелый сепсис. Утратила также свое значение классификация сепсиса, приведенная в педиатрической литературе: острый, подострый, хронический сепсис.

Главными критериями для установления сепсиса в настоящее время являются наличие очага инфекции и полиорганная недостаточность [25].

К группе высокого риска развития сепсиса относят пациентов с иммунодефицитными состояниями, больных онкологических, ожоговых, хирургических отделений, рожениц, детей с врожденными пороками развития, хромосомными заболеваниями, недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении. Риск развития инфекционных осложнений повышается при длительной катетеризации сосудов, искусственной вентиляции легких, иммуносупрессивной терапии.

Ведущая роль в этиологии сепсиса принадлежит условно-патогенным бактериям, прежде всего стафилококкам, в том числе MRSA. Кроме стафилококка в этиологии нозокомиального сепсиса большое значение имеют *P. aeruginosa, Acinetobacter*, семейство *Enterobacter*, ванкомицинрезистентные *Enterococcus faecium, Candida* spp.

Первичные очаги стафилококковой инфекции при сепсисе у детей разные: пневмония, отит, поражение кожи и подкожной клетчатки (стафилодермии), остеомиелит, флегмоны, энтероколиты, заболевания слизистой полости рта и верхних дыхательных путей. Входными воротами инфекции могут быть лимфадениты, фурункулы, у новорожденных – омфалит, пупочные свищи, пузырчатка новорожденных, мастит и эндометрит у матери.

Клинические критерии диагностики сепсиса

Диагностическое значение для септического синдрома имеет лихорадка. Температура тела с первых дней заболевания достигает высоких цифр 39-40 °С и строго удерживается у детей в течение 10-12 дней [15]. Температура тела может быть ремитирующей или интермитирующей. Септический синдром характеризуется высокой, неправильного типа лихорадкой с большими колебаниями (до 2 °С), сопровождается выраженным ознобом при повышении и обильным потоотделением при снижении температуры тела. Резко выражены симптомы интоксикации: бледность кожи с сероватым оттенком, субиктеричность кожи и склер, анорексия, нарушение сна. На коже туловища и конечностей могут быть высыпания – скарлатино- или кореподобные, везикулы, пустулы, гнойничковые и геморрагические образования. Возникает неадекватная тахикардия, тахипноэ. У больных сепсисом диагностическое значение имеет также гипотермия – <36 °С. Возникает артериальная гипотензия, происходит увеличение печени и селезенки, развивается острая олигурия со снижением диуреза, несмотря на адекватную инфузионную терапию, возможны отеки.

Среди поражений различных органов и систем у больных могут быть артриты и полиартриты, пневмонии (полисегментарные, абсцедирующие), одно- или двусторонний плеврит (может быть геморрагическим), перикардит, эндокардит с поражением нескольких клапанов сердца, менингит или менингоэнцефалит, поражение почек различного характера. Возникают гнойно-некротические очаги – подкожные абсцессы, флегмоны, вовлечение в патологический процесс пищеварительного тракта вплоть до развития кишечной непроходимости.

Из неспецифических диагностических тестов имеет значение изменение картины крови. Быстро развивается гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз $>10\text{-}12\times10^9$/л. Отмечается повышение уровня прокальцитонина, С-реактивного белка (СРБ), снижается содержание общего белка крови, особенно альбуминов. При развитии инфекционно-токсического шока возникает тромбоцитопения. Уровень прокальцитонина в крови рассматривается как критерий тяжести воспалительного процесса [12]. По данным авторов, при выделении гемокультуры и/или положительной ПЦР уровень прокальцитонина повышается у 86,7% больных. Этот тест можно также использовать как критерий эффективности антибиотикотерапии, а именно резкое его снижение в течение 2-3 суток. Оценка состояния почек проводится с помощью контроля уровня креатинина, концентрация которого повышается у больных сепсисом. В течение первых часов заболевания необходимо измерение уровня лактата крови, контроль гликемии, уровня билирубина, содержание которых повышается при тяжелом сепсисе. Гиперфузия тканей приводит к микроциркуляторно-митохондриальному дистрессу – клеточной дизоксии с переходом клетки на анаэробный путь метаболизма с развитием лактат-ацидоза, полиорганной недостаточности.

Обязательным является измерение центрального венозного давления, сатурации артериальной крови (PaO_2/FiO_2), центральной венозной сатурации ($ScvO_2$ или SvO_2). Для микробиологического исследования необходимо проводить забор двух образцов крови.

Перинатальный сепсис

Наиболее существенными факторами высокого риска развития неонатального сепсиса являются: наличие инфекционного процесса у матери до родов и в родах,

вагиноз, многочисленные аборты в анамнезе, гестоз у матери, продолжающийся >4 недель, безводный промежуток >12 ч, очень низкая масса тела новорожденного, тяжелая асфиксия при рождении, операции с обширным травмированием тканей, врожденные пороки развития с повреждением кожных покровов, ожоги, респираторный дистресс-синдром (РДС) 1 типа и отек легких, внутриутробные инфекции, наследственные иммунодефициты, многодневные катетеризации пупочной и центральной вен [19].

Риск генерализации инфекции с развитием сепсиса обусловлен также применением инвазивных методов интенсивной терапии, продолжительной катетеризацией сосудов, искусственной вентиляцией легких, незрелостью иммунитета. Значение имеет наличие урогенитальной инфекции у женщин, невынашивание и др.

Инфицирование может произойти разными путями: трансплацентарным, гематогенным, внутриамниальным, при прохождении через родовые пути, контактным [49]. Возбудителями перинатального сепсиса являются как грамотрицательные (кишечная палочка, энтеробактер, ацинетобактер), так и грамположительные бактерии – эпидермальный и золотистый стафилококк, стрептококк группы В, энтерококк.

Ранними клиническими проявлениями сепсиса (в первые 7 дней жизни) являются: РДС 2-го типа, апноэ, кардиореспираторная депрессия в первые дни после рождения (оценка по шкале Апгар <5 баллов), возможные судороги, пери- и интравентрикулярные кровоизлияния. Развивается гипербилирубинемия, анемия, нестабильность артериального давления, почечная недостаточность [49]. Ранний сепсис у недоношенных определяется в первые 3 дня. Инфицирование детей происходит через половые пути матери, быстро возникает дистресс-синдром. Смертность новорожденных – 5-50%. Поздний неонатальный сепсис развивается после 7-го дня жизни новорожденных. Возбудителями заболевания являются *S. aureus*, HBV, GBS (стрептококки группы В), *E. coli*.

Клиническими проявлениями позднего перинатального сепсиса являются: прогрессирующая дыхательная недостаточность, тахипноэ (>60/мин), тахи- или брадикардия, развитие пневмонии, поражение центральной нервной системы (гнойный менингит, менингоэнцефалит), язвенно-некротический энтероколит, увеличение печени и селезенки, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, метаболический и лактат-ацидоз, анемия, тромбоцитопения, гипотензия, почечная и полиорганная недостаточность [49].

Определяются клинические признаки септического шока: прогрессирующая гипотензия, снижение температуры тела до 35 °С или лихорадка >38,5 °С, тахикардия, олигурия, гиповолемия.

Дети отказываются от еды, беспокойны, сонливы. Возникают гипорефлексия, мышечная гипотония, напряжение большого родничка. Поражение дыхательной системы характеризуется одышкой, эпизодами апноэ, тахипноэ, втяжением уступчивых мест грудной клетки, раздуванием крыльев носа, стонущим дыханием, цианозом.

Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы: мраморная окраска кожи с цианотическим оттенком, холодная, влажная кожа, тахикардия или тенденция к брадикардии, артериальная гипотензия.

В процесс вовлекаются желудочно-кишечный тракт: увеличивается в объеме живот, появляется рвота, диарея, гепатомегалия, возникает олигурия.

Со стороны крови определяются анемия, тромбоцитопения, повышение уровня СРБ, гипергликемия >6 ммоль/л (натощак), гиперкалиемия (7 ммоль/л), иктеричность кожи, геморрагические высыпания, кровоточивость, спленомегалия [19]. Смертность детей значительная – от 2 до 6%.

Поражение сердца при стафилококковой инфекции

Многочисленными исследованиями (клинико-экспериментальные данные) при различных формах стафилококковой инфекции, как у взрослых пациентов, так и у детей установлено поражение сердца.

Тяжелые стафилококковые поражения сердца могут протекать в виде миокардита, эндокардита и перикардита. По данным Г.А. Тимофеевой (1977), из 250 больных сепсисом выраженные изменения со стороны сердца в виде миокардиодистрофии выявлены у 57% детей. Значительно реже наблюдались миоэндокардиты и перикардиты – в 1,6% случаев [42].

Случай тяжелого стафилококкового поражения сердца с летальным исходом у ребенка подросткового возраста приводит В.А. Проскуров. При патолого-анатомическом исследовании сердца умершего от стафилококковой инфекции выявлен затяжной септический эндокардит, возвратный язвенно-бородавчатый эндокардит двустворчатого клапана, хронический интерстициальный миокардит [27].

В литературе описан случай заболевания ребенка 7 лет стафилококковым сепсисом с развитием больших абсцессов в мышце левого желудочка сердца [65].

В клинической практике особенно часто стафилококковые поражения сердца в виде эндокардита возникают у больных с поражением клапанов после операции на сердце. Причиной первичного инфекционного эндокардита, возникающего у пациентов с поражением нативного или интактного клапана, в 25% случаев является стафилококк [47]. Почти у половины больных с ранним протезным эндокардитом возбудителем также является стафилококк. При позднем протезном эндокардите практически одинаково часто встречаются стафилококки и стрептококки (40 и 30% соответственно).

Высокий риск развития инфекционного эндокардита (ИЭ) наблюдается у пациентов с врожденными пороками развития и использованием протезного материала.

Лидирующее положение в качестве возбудителя ИЭ занимает золотистый стафилококк. Гораздо реже у детей с ИЭ встречается эпидермальный стафилококк. Возбудителем раннего, развившегося в течение первых двух месяцев после операции на сердце вторичного ИЭ выявляются резистентные к метициллину и ванкомицину золотистые стафилококки и резистентные штаммы *P. aeruginosa*. Факторами, предрасполагающими к развитию ИЭ, являются предшествующие болезни сердца. У детей школьного возраста одной из причин являются ревматические пороки сердца, пролапс митрального клапана с миксематозным утолщением клапанных створок и митральной регургитацией. ИЭ наиболее часто возникает у детей с синими пороками сердца – тетрадой Фалло, дефектом межжелудочковой перегородки, аортальным стенозом, реже – при дефектах межпредсердной перегородки, открытом артериальном протоке. В патогенезе ИЭ значение имеет нарушение целостности эндотелия клапанов сердца и пристеночного эндокарда при указанных выше патологиях, что приводит к формированию асептических вегетаций. В последующем происходит инфицирование тромбовегетаций с формированием бородавчатых разрастаний, деструкцией тканей и развитием эмболий, прогрессирующей сердечной недостаточностью [38]. Поэтому перед плановой операцией на сердце необходима тщательная санация очагов стафилококковой инфекции в полости рта, коже, мочевыводящих путях. Одним из важных направлений в этой связи является предоперационный скрининг на носительство стафилококка в носоглотке у детей.

Развитие ИЭ может быть связано с медицинскими вмешательствами в лечебных учреждениях (нозокомиальный) или внебольничными воздействиями (ненозокомиальный).

Клиническая картина ИЭ характеризуется наличием лихорадки неправильного типа, ознобом с последующим профузным потом. У детей нарастает слабость, потеря аппетита, анорексия, снижение массы тела. Возникают тахикардия, боль в сердце, могут отмечаться носовые кровотечения. Появляются геморрагии на коже, слизистых и конъюнктиве, мелкие эритематозные высыпания на ладонях и подошвах. Ведущие клинические проявления эндокардита с преимущественным поражением аортального клапана отмечаются при многоклапанных поражениях сердца. Клиническая картина характеризуется появлением вдоль левого края грудины протодиастолического, а затем диастолического шума, снижением диастолического артериального давления [38]. Симптом Лукина – Либмана (геморрагические высыпания, узелки Ослера) у детей с эндокардитом бывает нечасто, однако его наличие имеет большое диагностическое значение. Систолический шум на верхушке сердца с ослабленным первым тоном свидетельствует о поражении митрального клапана.

Кроме поражения эндокарда и миокарда при стафилококковой инфекции в патологический процесс может вовлекаться перикард. На вскрытии детей, умерших вследствие стафилококковой инфекции, часто диагностируется фибринозно-гнойный перикардит [38].

В диагностике ИЭ наибольшее значение имеет двухмерная эхокардиография, а также полипроекционная чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ). Характерным является ускорение СОЭ, развитие анемии и лейкоцитоза со сдвигом формулы влево, тромбоцитопения, гипопротеинемия.

Острое развитие инфекционного эндокардита возможно после удаления зуба. У пациентов появляется лихорадка, озноб, ночной пот, артралгии, клинические симптомы поражения сердца, шум, сердечная недостаточность, изменения на ЭхоКГ. Могут отмечаться петехии, диссеминация золотистого стафилококка с развитием менингита, остеомиелита, пиелонефрита, абсцесса селезенки, головного мозга, миокарда, перикардита и др.

Эффективность лечения при ИЭ определяется чувствительностью или резистентностью стафилококка к антибиотикам у пациентов с нативными или протезированными клапанами, что освещено в Рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита [56]. Большую сложность представляет лечение пациентов с ИЭ, обусловленной метициллин- и ванкомицинрезистентными стафилококками, что требует разработки новых подходов к терапии.

Поражение сердца при очаговой стафилококковой инфекции

Изменения в сердечно-сосудистой системе у детей часто выявляются при хроническом тонзиллите. Одним из первых на поражение сердца после ангины указал Б.А. Егоров еще в 20-х годах XX в. Клиника заболевания напоминала подострый септический эндокардит. Автор назвал этот синдром сердечно-тонзиллярным и выделил 3 формы: аритмическую, болевую и миастеническую (с расширением полостей сердца) [18]. В последующем большое количество клинических работ и морфологических исследований было посвящено результатам тонзиллогенного поражения сердца. Так, в работе Gore и Saphir приведены гистологические изменения миокарда пациентов, у которых наступила внезапная смерть. Определялись проявления гнездного, преимущественно интерстициального миокардита, отмечались также изменения в паренхиме (некроз, миолиз). В большинстве случаев в инфильтратах преобладали лимфоциты, а также выявлялись плазматические клетки, эозинофилы, мононуклеары, полиморфноядерные лимфоциты [55]. В литературе имеется достаточно много публикаций о тонзиллогенном поражении сердца преимущественно стрептококковой этиологии. Была предложена классификация неревматических тонзиллогенных заболеваний сердца: тонзиллогенная кардиопатия (функциональная или дистрофия миокарда), тонзиллогенный миокардит [21]. Что касается стафилококковой природы поражения сердечно-сосудистой системы у детей с тонзиллитом, то такие сведения практически отсутствуют. В связи с этим нами были проведены клинические исследования функционального состояния сердца у детей с хроническим тонзиллитом стафилококковой этиологии и получены данные, которые укладывались в клинико-электрокардиографические критерии тонзиллогенной миокардиодистрофии разной степени выраженности, зависящие от длительности патологического процесса в миндалинах [4, 9].

Морфологические исследования сердца при экспериментальной стафилококковой инфекции

Кроме клинико-инструментального изучения функционального состояния сердца при тонзиллогенной стафилококковой интоксикации в доступной литературе были опубликованы данные о поражении сердца при экспериментальном воспроизведении стафилококковой инфекции у животных. Установлено, что введение стафилококкового энтеротоксина животным оказывает выраженное воздействие на изолированное сердце и приводит к его остановке [40]. При морфологическом исследовании воздействия стафилококкового токсина на сердце животных в миокарде выявлялось разрыхление мышечных волокон, базофильный некроз, инфильтрация межуточной ткани гистиоцитами, лимфоидными и плазматическими клетками, в дальнейшем развивался кардиосклероз.

С целью изучения стафилококкового поражения сердца нами были проведены также экспериментальные исследования при воспроизведении хронического течения стафилококковой инфекции путем неоднократного втирания патогенного стафилококка в лимфоглоточное кольцо кроликов [6]. В ранние сроки эксперимента (через 2-4 мес от начала инфицирования животных стафилококком) при морфологическом изучении миокарда обнаруживались дистрофические и дисциркуляторные изменения. В поздние сроки (через 9,5 мес от начала инфицирования) степень выраженности изменений в миокарде нарастала. Наряду с дистрофическими обнаруживались некробиотические изменения в кардиомиоцитах с пролиферативно-клеточными реакциями в интерстиции (лимфо-гистиоцитарные инфильтраты) [5]. При гистохимическом изучении препаратов определялось снижение

Продолжение на стр. 18.

В.В. Бережной, д. мед. н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Проблемные подходы к стафилококковой инфекции у детей

Продолжение. Начало на стр. 14.

активности СДГазы, НАДН-дегидрогеназы в саркоплазме кардиомиоцитов и АТФазной активности в паренхиматозно-стромальных элементах. Электронно-микроскопическое исследование позволило установить значительные изменения органелл кардиомиоцитов, очаговый лизис миофибрилл, диффузное просветление матрикса и дискомплексацию крипт митохондрий. При морфологическом, гистохимическом и электронно-микроскопическом исследованиях миокарда указанные изменения свидетельствуют о продуктивном компоненте воспаления при хроническом течении стафилококковой инфекции. Нарушение внутриклеточного энергообразования, снижение окислительных процессов в миокарде являются одной из причин изменения его сократительной способности.

Приведенные выше результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о различной степени изменений в миокарде и могут быть экстраполированы в клинику при хроническом течении стафилококковой инфекции у детей.

Антибактериальная и иммунотерапия стафилококковой инфекции

Применение антибиотиков при стартовой терапии зависит от предполагаемого возбудителя сепсиса, наличия бактериемии, септического шока, при котором проводится комбинированная терапия β-лактамами расширенного спектра с аминогликозидами. При ранней стартовой терапии антибиотики назначаются внутривенно до получения результатов бактериологического исследования крови. В дальнейшем пациентам с метициллинчувствительными штаммами золотистого стафилококка назначают оксациллин, линкозамиды (линкомицин, клиндамицин), макролиды, цефалоспорины II-III поколения. Метициллинрезистентные штаммы стафилококков требуют применения гликопептидов (ванкомицин, тейкоплакин), оксазолидонов (линезолид, рифампицин, котримоксазол), ликопептиды (дактомицин) [64].

В неонатологии при терапии стафилококкового перинатального сепсиса нашли широкое применение цефалоспорины IV поколения и карбапенемы [49]. До уточнения этиологии заболевания выбор антибиотиков зависит от времени возникновения неонатального сепсиса – ранний или поздний, с бактерицидным действием, проникающим через гематоэнцефалический барьер, обладающий наименьшей токсичностью [31].

Санация источника инфекции, инфузионная терапия, применение вазоактивных препаратов, антикоагулянтов, искусственная вентиляция легких, диета и другие мероприятия проводятся согласно Международным рекомендациям по ведению сепсиса и септического шока (2016).

Лечение пневмоний стафилококковой этиологии осуществляется согласно международным и отечественным рекомендациям [24, 26, 53].

В терапии сепсиса и тяжелых форм стафилококковой пневмонии возможно применение антистафилококкового иммуноглобулина, содержащего 100 МЕ анти-α-стафилолизина, который нейтрализует стафилококковый экзотоксин α-стафилолизин. Препарат вводится внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодицы или в наружную поверхность бедра.

К современным подходам терапии сепсиса у новорожденных относится внутривенное введение иммуноглобулина класса М. Этот IgM по сравнению с IgG проявляет большую опсоническую активность, силу агглютинации и фагоцитарную активность [32]. Доказано, что стафилококковые антитела не только нейтрализуют действие токсина, но и способствуют опсонизации стафилококка, что значительно усиливает поглощение микроорганизмов нейтрофилами крови человека [34]. Кроме иммуноглобулина возможно введение антистафилококковой плазмы, получаемой путем иммунизации доноров адсорбированным стафилококковым анатоксином. В 1 мл плазмы должно содержаться не менее 6 МЕ антистафилотоксина. Новорожденным препарат вводится по 10-15 мл на 1 кг массы тела 3-6 раз в сутки через 1-2-3 дня.

Краткое изложение проблемы совершенствования, профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса приводится в Резолюции исполнительного комитета 70-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения от 27 мая 2017 года.

Как указывают эксперты ВОЗ, сепсис является одной из наиболее распространенных причин материнской смертности, а также смертности новорожденных и детей в возрасте до 5 лет. Согласно оценкам, каждый год сепсис верифицируют у 3 млн новорожденных и 1,2 млн детей. 3 из 10 случаев смерти от неонатального сепсиса предположительно вызваны лекарственно устойчивыми патогенами. Устойчивость к противомикробным препаратам является ведущим фактором, вызывающим отсутствие клинического ответа на лечение с быстрым развитием сепсиса и септического шока и повышенным риском госпитальной летальности.

Крайне важно распознать сепсис на ранних этапах с использованием биомаркеров (прокальцитонина) и клинических признаков. Для подбора антибиотиков, в том числе эмпирическим путем, необходимо знать эпидемиологические особенности распространения устойчивости к протимикробным препаратам в данных условиях. На ранних этапах ведения пациентов с сепсисом значение имеет перфузионная терапия с учетом дальнейших обследований пациента и контроля основных параметров жизнедеятельности больного.

К тревожным признакам и симптомам сепсиса относятся повышение или понижение температуры тела и озноб, затрудненное и учащенное дыхание, сердцебиение, ослабление пульса, низкое кровяное давление, олигурия, синюшность или мраморность кожи, снижение температуры конечностей и др. Наибольшему риску развития крайне тяжелых форм септицемии подвержены пациенты с ослабленным иммунитетом. Важным является ранняя и правильная диагностика, современное и эффективное ведение пациентов.

Профилактика инфекций среди населения предусматривает соблюдение эффективных правил поведения, обеспечения доступа к вакцинам, надлежащее питание, включая грудное вскармливание новорожденных. Важным также является профилактика развития сепсиса в медицинских учреждениях, наличие программ по инфекционному контролю, рациональное применение антибиотиков при раннем обнаружении симптомов сепсиса, предупреждение внутрибольничных инфекций.

ВОЗ призывает государства разработать программы специальной подготовки для всех специалистов здравоохранения в области профилактики инфекций, содействовать проведению научных исследований, направленных на изучение инновационных средств диагностики и лечения сепсиса, в том числе новых противомикробных и альтернативных препаратов, диагностических экспресс-тестов, вакцин, систем эпиднадзора и мониторинга.

Противоэпидемическая профилактика стафилококковой инфекции

Кроме общепринятых эпидемиологических аспектов профилактика стафилококковой инфекции заключается в устранении источника распространения патогенных стафилококков у больных с гнойно-воспалительными процессами и у так называемых злостных носителей резистентных к антибиотикам патогенных штаммов одного и того же серотипа [36]. Группу риска стафилококковой инфекции составляют часто болеющие дети с повторными эпизодами респираторной инфекции, дети организованных коллективов (домов ребенка, школ-интернатов), пациенты, которые принимали несколько курсов антибиотиков, и инфицированные MRSA, в том числе персонал медицинских учреждений, а также перенесшие хирургические вмешательства. Эпидемиологический надзор в медицинских учреждениях заключается в принятии изоляционно-ограничительных мер для пациентов с полирезистентными штаммами золотистого стафилококка, проведении ПЦР в реальном времени [11]. Необходимым является эпидемиологическое обследование очагов с молекулярно-генетическим анализом генома MRSA методом ПЦР с целью идентификации гена *mecA*, *mecC*, молекулярно-генетическое типирование MRSA методами секвенирования и ПЦР для определения генов, ответственных за синтез токсинов (энтеро-, Пантон – Валентайна и др.) [11]. Существенную роль играют противоэпидемические мероприятия (дезинфекция и др.). В настоящее время не существует эффективных радикальных методов санации носителей золотистого стафилококка. Использование антисептиков, антибактериальных препаратов дает недостаточный, временный эффект со снижением объема выделения микробов в очаге с последующим восстановлением носительства. Применение метода интерференции (заселение слизистых носа, миндалин) отдельными представителями нормальной микрофлоры, например *St. viridians*, *Neisseria*, *St. salivarius*, кишечной непатогенной палочкой и другими микроорганизмами уменьшает выделение патогенного стафилококка, но не приводит к радикальной санации очага инфекции.

Возможен второй путь, иммунологический – создание специфического противостафилококкового иммунитета путем введения стафилококкового анатоксина. Исследования иммуногенности стафилококкового анатоксина свидетельствуют о том, что иммунитет, вырабатывающийся при этом, является как антитоксическим, так и антибактериальным. Следует напомнить, что ведущее значение в патогенезе стафилококковой инфекции принадлежит стафилококковым токсинам. Поэтому стафилококковый анатоксин используется как для лечения, так и для профилактики стафилококковых заболеваний. С целью создания антитоксического иммунитета в настоящее время применяется адсорбированный или нативный анатоксин. Нативный препарат анатоксина в отличие от очищенного содержит лейкоцидин [36]. Его эффективность определяется не только клинически, но и исследованием титров антитоксина. Однако единой стандартной схемы введения анатоксина нет и его рекомендуют применять для взрослых пациентов в так называемых макродозах. Например, для предоперационной активной иммунизации пациентов с эндокардитом используют схему иммунизации стафилококковым анатоксином в дозе 0,5-0,5-0,5 мл, что, по данным некоторых авторов, является оптимальным [39]. В инструкциях по применению адсорбированного стафилококкового анатоксина приводятся другие схемы – с высокими дозами для введения 0,5-1,0-2,0 мл взрослым пациентам. Применение таких доз дает значительную местную реакцию и недопустимо для детей. В этой связи профессором П.Н. Гудзенко была предложена другая схема введения адсорбированного стафилококкового анатоксина детям со стафилококковой инфекцией, особенно осложненной кожными и респираторными проявлениями аллергии – в последовательно возрастающих микродозах (0,01-0,02-0,03-0,04-0,05-0,06 мл). Доза повышается через 2 дня на третий. Препарат вводится под кожу лопаток по очереди. Для введения микродоз готовится рабочий раствор: 0,1 мл анатоксина разводится в 0,9 мл дистиллированной воды. Из этого разведения на первую инъекцию берут 0,1 мл, вторую – 0,2 мл и так далее. Такая схема введения адсорбированного стафилококкового анатоксина уменьшает антигенную нагрузку со существенным снижением побочных реакций и достаточно значительным повышением уровня анти-α-токсина в сыворотке крови. Эта схема введения препарата успешно применялась нами для лечения детей с затяжным и рецидивирующим течением стафилококковой инфекции при заболеваниях носоглотки и среднего уха, а также АД, осложненным стафилококковой аллергией. Положительный эффект установлен и при лечении локализованных форм стафилококковой инфекции (фурункулеза, стафилодермии).

Для лечения и профилактики гнойно-воспалительных заболеваний стафилококковой этиологии используется бактериофаг стафилококковый, который является фильтратом фаголизата стафилококка. Стафилококковый бактериофаг применяется при поражении кожи и подкожной клетчатки (фурункулах, флегмонах) с введением непосредственно в очаг, при энтероколите – *per os*, ректально, в полость носа и его пазухи, раны. Препарат также вводится местно при терапии стафилококковых заболеваний у новорожденных (омфалита, пиодермии).

Терапия детей от 7 лет со стафилококковыми заболеваниями кожи возможна лечебной стафилококковой вакциной.

При отсутствии эффекта от различных методов лечения стафилококковой инфекции, затяжном и рецидивирующем течении применяется аутовакцина, которая изготавливается отдельно для каждого пациента.

Что касается создания противостафилококковой вакцины, то на сегодняшний день промышленного производства ее нет, хотя ведутся разработки в США и России [14].

Список литературы, включающий 69 источников, находится в редакции.

С.Л. Няньковський, д. мед. н., професор, **М.С. Яцула**, к. мед. н., кафедра педіатрії № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;
І.Ю. Бережна, завідувачка відділення, **О.І. Романів**, лікар-педіатр, ІІ педіатричне відділення, КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова»

Ефективність та доцільність використання інтерферонів під час лікування рекурентної респіраторної вірусної інфекції у дітей

Коли мова йде про гостру респіраторну інфекцію (ГРІ) або гостру респіраторну вірусну інфекцію (ГРВІ), зазвичай мається на увазі ряд таких захворювань, як риніт, риносинусит, назофарингіт, фарингіт, трахеїт, ларингофарингіт, бронхіт. Викликають їх переважно віруси або вірусно-бактеріальні збудники. У дітей, які часто хворіють на ГРІ різної бактеріальної етіології, зустрічаються мікоплазми та хламідії, що потребує призначення антибіотиків. Однак, незважаючи на різноманіття різних збудників, вважається, що до 95% захворювань верхніх дихальних шляхів у дошкільному віці спричиняють віруси. Їх значення у формуванні даної патології є визначальним. Незважаючи на стрімкий розвиток сучасної медицини, методи лікування таких відносно простих і доволі зрозумілих захворювань залишаються до кінця не визначеними і навіть контраверсійними. Доволі часто виникає питання щодо використання антибіотиків під час лікування таких захворювань. На перший погляд все здається простим. Є хворий з вірусною інфекцією. Відомо, що антибіотики не впливають на віруси, тому у даному випадку призначати їх недоцільно і навіть шкідливо. Але лікарі доволі часто спостерігають у дітей з ГРВІ різноманітні бактеріальні ускладнення, затяжний перебіг захворювань, наростання інтоксикаційного синдрому, що супроводжується підвищенням рівня лейкоцитів, збільшенням показників С-реактивного протеїну та прокальцитоніну. Найбільш ілюстративним прикладом може слугувати бронхіоліт, який викликається вірусом RSV. За усіма міжнародними рекомендаціями, для лікування цього захворювання не радять використовувати антибактеріальну терапію [1, 2]. Але у 2015 році у мультидисциплінарному журналі SCIENTIFIC REPORTS з'явилася стаття, у якій відомий китайський дослідник Yuqing Wang та співавт. зазначають, що за даними, які вони отримали, у 23,9% дітей з бронхіолітом у віці 6-12 місяців був ідентифікований дуже небезпечний збудник *Mycoplasma pneumoniae* [3], при якому потрібна доволі інтенсивна антибіотикотерапія.
Ще більше питань виникає щодо використання при ГРВІ противірусних препаратів. Ряд авторів зазначають ефективність використання інтерферонів при цих захворюваннях, інші піддають сумніву доцільність їх застосування, посилаючися на відсутність метааналізу відповідних РКД.

С.Л. Няньковський

М.С. Яцула

Що ж сьогодні відомо про респіраторні вірусні інфекції? ГРВІ – це захворювання, які найчастіше зустрічаються у дітей. Так, діти у віці до 5 років хворіють на ГРВІ приблизно 6-8 разів за рік [4, 5]. Особливо висока захворюваність реєструється в дитячих дошкільних установах та початковій школі протягом перших двох років відвідування, що пояснюється збільшенням контактів з іншими дітьми і посиленим «знайомством» з чужими вірусами. В епідемічні періоди захворюваності, переважно в осінньо-зимово-весняний період, ГРВІ спостерігається майже у 30% населення, серед яких діти становлять близько 20%. Найчастіше хворіють діти 3-14 років. В Україні щороку на грип та ГРВІ хворіють 10-15 млн осіб, більше половини з яких становлять діти [6, 7]. Але статистика не на 100% достовірна, тому що батьки доволі часто не звертаються до лікаря, лікуючи дітей вдома самостійно.

Багато питань виникає у педіатрів/сімейних лікарів під час лікування дітей, що часто хворіють на ГРВІ або, як зараз прийнято називати, з рекурентними респіраторними інфекціями. Зазвичай перебіг вірусних захворювань у них більш тяжкий, затяжний, з ускладненнями. Ймовірно, імунна система таких дітей не встигає відновлювати свої функціональні можливості, через що вони хворіють більш тяжко, досить часто розвиваються аутоімунні реакції. Крім того, навіть легка респіраторна інфекція може стати причиною загострення хронічного процесу, якщо він наявний у дитини [8, 9].

ГРВІ – це поліетіологічне захворювання, що викликається численними вірусами різних родів і сімейств. На сьогодні відома значна кількість збудників (понад 250 типів), які належать до 9 різних нозологічних груп вірусної природи, що тісно пов'язані з захворюваннями респіраторного тракту людини, спричиняючи розвиток ГРВІ. Серед усього різноманіття вірусів переважають риновіруси (30-50%) і віруси грипу (5-15%), які зумовлюють спалахи захворювань в осінньо-зимовий період. Значно рідше спостерігаються захворювання, викликані аденовірусами, вірусами парагрипу, респіраторно-синцитіальними вірусами. В останні роки, з появою нових діагностичних технологій – полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), спеціалісти стали виявляти раніше невідомі вірусні інфекції: бокавірусну – HBoV, метапневмовірусну – HMPV, SARS, коронавірусну – HcoV-HKU1, NL63, грип A-H1N1swL.

На поширеність певних вірусів доволі істотно впливає вік дитини. Ці віруси здатні викликати цілий спектр захворювань, переважно верхніх відділів дихальних шляхів, які мають доволі подібні клінічні симптоми. Віруси, які потрапляють до організму дитини, можуть набувати схильності до персистенції та призводити до значної імуносупресії, погіршувати перебіг інших захворювань, сприяти виникненню аутоімунних ушкоджень. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я підкреслюють, що в останні роки спостерігається тенденція до зростання рівня захворюваності, спричиненої цими інфекціями [10, 11]. Для дітей ГРВІ – це не тільки пряма шкода здоров'ю, але й пропущені заняття у школі, погіршення засвоєння шкільного матеріалу [12], розвиток астенічного синдрому.

Щорічно з'являється багато публікацій на тему профілактики, діагностики та лікування грипу. В той же час, враховуючи поширеність ГРВІ у дітей, сумарний ризик від цих захворювань може переважати такий від захворювань на грип.

На сьогоднішній день існує багато методів діагностики і верифікації ГРВІ різної достовірності, складності та вартості. Серед них такі:

- імуноферментний аналіз (ІФА);
- імуноблотинг;
- реакція непрямої гемабсорбції;
- реакція ланцюгової полімеризації (РЛП);
- вірусологічне біологічне дослідження (курячі ембріони, лабораторні тварини, клітинні культури, реакція нейтралізації);
- за наростанням титру специфічних антитіл у парних сироватках в динаміці (сироватка береться з проміжком у 10-14 днів) – РНГА, РГГА, РЗК тощо;
- флюороімунологічний метод з моноклональними антитілами;
- метод молекулярної гібридизації нуклеїнових кислот.

На практиці більшість лікарів орієнтується на доволі специфічний комплекс клініко-інструментальних і лабораторних даних, які є характерними практично для всіх ГРВІ [13, 14]. Початок ГРВІ, на відміну від грипу, частіше поступовий, симптоматика зростає повільно. У дитини виникають симптоми загальної інтоксикації, катаральні явища, біль у горлі, нежить, сухий кашель. Характерна поява симптомів катарального запалення: гіперемії слизових оболонок зіва, характерної зернистості задньої стінки глотки внаслідок збільшення лімфатичних фолікулів, виділення серозного або серозно-слизового мокротиння. При деяких типах вірусів можливий розвиток кон'юнктивіту, епісклериту з серозними виділеннями. За аналізами крові зазвичай спостерігається лейкопенія або нормоцитоз з паличкоядерним зсувом, лімфомоноцитоз, нормальний або помірно збільшений рівень ШОЕ. Якщо збудником ГРВІ є аденовірус, може спостерігатися лейкоцитоз. При рентгенографії легень помітне посилення судинного легеневого малюнка. Клінічна симптоматика пов'язана з локалізацією інфекції та її активним поширенням у клітинах слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, де віруси продовжують розмножуватися та атакують інші клітини організму протягом 2-3 днів, перш ніж імунна система починає активно включати специфічні механізми захисту.

Згідно з діючим Уніфікованим клінічним протоколом первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції» № 499 (затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України від 11.02.2016 № 85), можна виокремити такі етапи патогенезу ГРВІ:

- ураження чутливого епітелію. Для частини ГРВІ існує певна «вибірковість» ураження верхніх дихальних шляхів (ВДШ), пов'язана

Продовження на стор. 20.

С.Л. Няньковський, д. мед. н., професор, **М.С. Яцула**, к. мед. н., кафедра педіатрії № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;
І.Ю. Бережна, завідувачка відділення, **О.І. Романів**, лікар-педіатр, ІІ педіатричне відділення, КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова»

Ефективність та доцільність використання інтерферонів під час лікування рекурентної респіраторної вірусної інфекції у дітей

Продовження. Початок на стор. 19.

з рецепторно-лігандними взаємовідносинами, що дозволяє клінічно припустити етіологію ГРВІ;

- розмноження вірусів в епітелії ВДШ та його ушкодження;
- генералізація процесу, вірусемія, ураження судинної стінки з розвитком вторинних процесів;
- формування системної клітинної імунної відповіді, стимуляція розвитку серологічного захисту;
- усунення інфекційного процесу, розвиток серологічного захисту, репаративні процеси відновлення.

Важливим наслідком вивчення патогенезу ГРВІ є розуміння, що одужання відбувається за рахунок активізації клітинного захисту, антитіла з'являються пізно, вже в період ранньої реконвалесценції, мають значення переважно для профілактики повторного інфікування.

Симптоми ГРВІ є результатом не стільки впливу самих вірусів, скільки реакції системи вродженого імунітету. Уражені клітини епітелію виділяють цитокіни, в тому числі інтерлейкін-8 (ІЛ-8), кількість якого корелює як зі ступенем залучення фагоцитів в підслизовий шар і епітелій, так і з виразністю симптомів. Збільшення назальної секреції пов'язане з підвищенням проникності судин, кількість лейкоцитів у секреті може підвищуватися багаторазово, змінюючи його колір з прозорого на біло-жовтий або зеленуватий [15]. Твердження, що під час будь-якої вірусної інфекції активується бактеріальна флора (так звана «вірусно-бактеріальна етіологія ГРІ» на підставі, наприклад, наявності у хворого лейкоцитозу), не підтверджується практикою. Бактеріальні ускладнення ГРВІ виникають відносно рідко, якщо імунітет дитини відповідає нормі.

Більшість дітей, хворих на ГРВІ, не потребують госпіталізації та лікуються у домашніх умовах.

В останні роки у своїй практиці ми з успіхом користуємося алгоритмом діагностики й лікування респіраторних захворювань у дітей та дорослих (рис.), який був запропонований у 2013 р. L. Snellman та співавт. в Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) [16].

Лікування ГРВІ має бути комплексним, з урахуванням етіології, тяжкості клінічних проявів, провідних симптомів та наявності ускладнень.

До останнього часу серед лікарів доволі популярною була група імуномоделюючих та імуностимулюючих препаратів, які широко застосовувалися в педіатрії. Проте сучасні імунологи не радять робити це з метою профілактики та лікування ГРВІ і грипу через можливість виникнення феномену імунорефрактерності. Крім того, самі віруси є достатніми стимуляторами відповідних імунних клітин, органів і систем та змушують їх працювати з максимальною напругою й ефективністю.

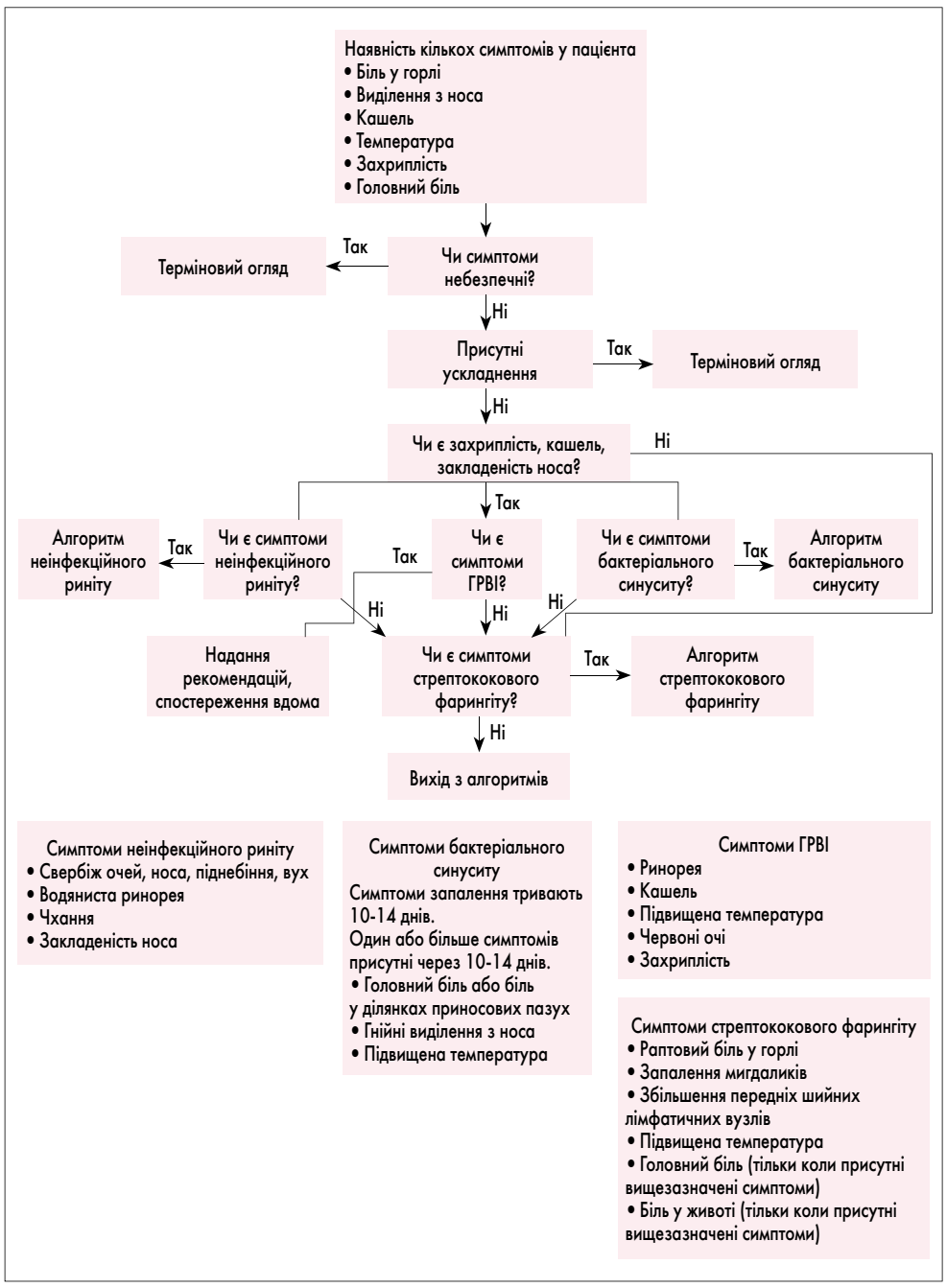


Рис. Алгоритм діагностики й лікування респіраторних захворювань у дітей та дорослих, запропонований L. Snellman та співавт. (2013)

Сьогодні імунологи, вірусологи, практичні лікарі з великою обережністю ставляться до індукторів інтерферону (ІНФ). В експерименті на тваринах було показано, що індуктори ІНФ можуть викликати гіпореактивність, тобто різке зниження рівня індукції при введенні наступних доз індуктору з інтервалом у 12-24 год. Сучасні уявлення про механізм індукції, синтезу та дії ІНФ дозволяють припустити, що гіпореактивність є захисним механізмом від гіперпродукції ІНФ та реалізується за принципом негативного зворотного зв'язку. Синтезований внаслідок індукції ІНФ призводить до пригнічення синтезу білків у цих клітинах, через що синтез нових порцій ІНФ у відповідь на наступні індукційні сигнали стає раз від разу слабшим. За межами країн колишнього СРСР індуктори ІНФ (зокрема, в країнах Західної Європи та Північної Америки) не зареєстровані в якості лікарських засобів, а їх клінічна ефективність не опублікована в авторитетних наукових журналах [17].

Доведено, що вікові особливості дитячого імунітету сприяють високій чутливості дітей до респіраторних вірусів і респіраторних інфекцій. Значною мірою цьому сприяє знижена продукція ІНФ та інших інтерлейкінів; переважання у дітей перших років життя синтезу «раннього» ІНФ, що відрізняється за фізико-хімічними, біологічними властивостями і характеризується низьким рівнем противірусної активності, відносна незрілість макрофагально-фагоцитарної ланки, схильність до незавершеного фагоцитозу, низька цитотоксичність CD8+ клітин і природних кілерів (CD16+ клітин), відтермінований синтез антитіл і знижена концентрація окремих класів імуноглобулінів (особливо IgA) [18, 19, 20]. Поряд з цим, під час вивчення причин несприятливого перебігу та ускладнень деяких вірусних інфекцій було встановлено важливу роль пригнічення системи ІНФ і функціональної активності зазначених факторів вродженого і адаптивного імунітету, що розвиваються або посилюються під час вірусної інфекції. Очевидно, що певний вплив на ці процеси має не тільки вік, а й стан преморбідного фону, екологічні умови проживання тощо. Крім цього, рекурентні ГРІ та можливість тривалої персистенції респіраторних збудників на тлі вікових особливостей імунітету відіграють важливу роль у формуванні хронічних бронхо-легеневих захворювань, негативно впливають на подальший розвиток дитини, що може зумовлювати додаткові економічні витрати на лікування можливих віддалених несприятливих наслідків [21, 22].

Етіотропна терапія рекомендована при грипі А (в тому числі H1N1) і В у перші 24-48 год хвороби. Найбільш ефективними є інгібітори нейрамінідази. Щодо застосування ІНФ у дітей при лікуванні ГРВІ, то їх призначення вважається можливим протягом перших днів хвороби (ІНФ-α), проте надійних доказів ефективності такого лікування недостатньо. Під час їх застосування у дітей старше 7 років гарячковий період ГРВІ скорочується менш ніж на 1 добу, тобто їх застосування при більшості ГРВІ з коротким фебрильним періодом невиправдане [23]. Для лікування ГРВІ у дітей не рекомендовані гомеопатичні засоби, тому що їх ефективність не доведена. У той же час застосування ІНФ у дітей до 7 років та при рекурентних вірусних інфекціях з очікувано низьким інтерфероногенезом може бути доцільним і потребує подальшого вивчення.

Основою лікування ГРВІ у таких дітей можна вважати ІНФ. У 1957 р. вчені A. Isaacs та J. Lindenmann виділили невідомий раніше білок, відповідальний за феномен інтерференції (взаємне пригнічення) вірусів: після зараження клітин вірусами одного типу клітини ставали несприйнятливими до зараження іншими вірусами. Інтерференція вірусів була пов'язана з продукцією клітинами невідомого білка, який назвали ІНФ [24].

Що ж таке ІНФ? Це група цитокінів, які утворюються і виділяються клітинами у відповідь на їх вірусне ураження, дію ендотоксинів бактерій, деяких паразитів, найпростіших та онкобілків. Завдяки ІНФ клітини стають несприйнятливими до цих агентів. Механізм дії ІНФ полягає у розвитку цілого ряду реакцій, що призводять до руйнування РНК та деяких інших молекул. ІНФ людини поділяють на групи залежно від типу клітин, в яких вони утворюються: α, β, γ тощо. ІНФ включають кілька видів білків з молекулярною масою близько 20 000 Да.

Аналіз зібраних даних про структуру і будову ІНФ, їх рецептори, через які відбувається сигнальна дія ІНФ, дозволив класифікувати білки за 3 типами [25]. Тип I включає в себе ІНФ-α, який продукують лейкоцити, Т- і В-лімфоцити, макрофаги і нейтрофільні гранулоцити; ІНФ-β, що продукується фібробластами; ІНФ-ω. Спочатку припускали, що ІНФ-α представлений одним білком, але виявилося, що це ціла група білків, які кодуються 14 генами і мають відмінності в 1-2 амінокислотах у первинній структурі. На даний момент виділяють 18 субтипів ІНФ-α. При цьому субтип ІНФ-α2 має 3 алельних форми: 2a, 2b, 2c. ІНФ-α2a і ІНФ-α2b набули широкого поширення в клінічній практиці. Тип II представлений ІНФ-γ, який виробляється природними клітинами-кілерами і Т-клітинами. ІНФ-λ, або інтерлейкіни-29, 28A і 28B, формують групу інтерферноподібних білків, або тип III.

Найбільш вивченою властивістю ІНФ є його здатність перешкоджати розмноженню вірусів. Клітини, які зазнали дії ІНФ в невеликих концентраціях, пізніше, після відповідної стимуляції, виділяють його більше, ніж клітини, які не зазнали його дії [26].

Досліджено, що при зараженні клітини вірус починає реплікувати свій геном усередині клітини та розмножуватися, вбиваючи її. Клітина-господар при зараженні вірусом починає продукцію ІНФ, який виходить з клітини і вступає в контакт з сусідніми клітинами, роблячи їх несприйнятливими до вірусу. ІНФ діє, запускаючи ланцюг подій, що призводить до припинення синтезу вірусних білків і в деяких випадках – збірки і виходу вірусних частинок. Таким чином, ІНФ

не має прямої противірусної дії, але викликає в клітині такі зміни, які перешкоджають розмноженню вірусу [7].

ІНФ має високу біологічну активність. Достатньо від 1 до 50 молекул ІНФ, щоб зробити клітину резистентною до вірусної інфекції на кілька днів. Крім того, ІНФ викликає й інші біологічні ефекти: пригнічує розмноження клітин, діє на імунну систему і викликає зміну клітинних мембран [25].

Таким чином, ІНФ індукує в клітині різноманітні антивірусні механізми: уповільнює швидкість ураження клітини вірусами та реплікацію вірусів на рівні транскрипції і трансляції, ускладнює формування віріонів, пригнічує трансляцію вірусної мРНК, пригнічує ініціацію синтезу білкового ланцюжка та його видовження. Завдяки такому різноманіттю противірусних механізмів віруси практично не володіють ефективними формами захисту від ІНФ.

На даний момент у практичній медицині представлені два покоління лікарських препаратів на основі ІНФ-α. Препарати І покоління мають природне походження, виробляються у вигляді суміші субтипів ІНФ-α. У цьому випадку джерелом цитокінів є лінії трансформованих лімфоїдних клітин, які продукують білок у великих кількостях. Основний компонент одержуваної субстанції – ІНФ-α2. Лейкоцитарний ІНФ виробляють з маси лейкоцитів донорської крові після інфікування вірусом Сендай. Основні компоненти лейкоцитарного ІНФ – ІНФ-α1, ІНФ-α2, ІНФ-α4 і ІНФ-ω, які становлять 95% суміші. Зрозуміло, що можливості масштабного виробництва цих препаратів обмежені.

Більша група лікарських препаратів – це препарати ІІ покоління, розроблені на основі рекомбінантного ІНФ-α. Він відрізняється від нативного ІНФ відсутністю глікозильних груп у молекулі. Крім того, можливі різні заміни у первинній послідовності ІНФ-α, які не змінюють його біологічну активність, але в той же час збільшують стабільність білка або полегшують технологію його одержання. Суттєвий прогрес у виробництві ІНФ відбувся з початком використання методів генної інженерії. З активованих людських клітин був виділений мРНК для ІНФ, синтезовано комплементарну нитку ДНК для наступного її вбудовування до геному бактерій кишкової палички. Вироблення цього рекомбінантного ІНФ за допомогою *E. coli* дешевше у 10 разів, а продукт чистіший від ІНФ, отриманого традиційними методами, приблизно у 100 разів. На основі ІНФ-α2b створені такі лікарські препарати, як Інтрон-А, Пегінтрон, Реальдирон, Лаферобіон® («Біофарма») та ін. [25]. Використання рекомбінантного ІНФ замість природного дозволило вирішити кілька завдань: подолати дефіцит природної сировини (крові) для виробництва, зменшити вартість кінцевого продукту, забезпечити повну безпеку препарату з точки зору контамінації вірусами гепатитів, цитомегаловірусом, вірусом імунодефіциту людини тощо [27].

На сьогоднішній день у клінічній практиці для лікування ГРВІ використовують рекомбінантний ІНФ-α2b у вигляді назального спрею, ін'єкцій та супозиторіїв. Перорально препарати ІНФ не використовують через руйнівну дію ферментів травної системи. Хоча існують певні технологічні прийоми, що дозволяють підвищити стійкість білків до протеолітичної дії ферментів шлунково-кишкового тракту, наприклад, іммобілізація білкових молекул на інертному носії (поліетиленгліколі), за допомогою електронно-променевої технології. Проте іонізуюче випромінювання може змінювати структуру білкових молекул аж до їх руйнування, що зменшує біологічні ефекти білків. Відразу слід зазначити, що парентеральне введення високих доз препаратів ІНФ доцільно застосовувати тільки при тяжких вірусних захворюваннях, в умовах інтенсивної терапії, через частий розвиток побічних ефектів – підвищення температури тіла, головний біль, біль у кістках та м'язах, тахікардію тощо. У той же час лікарські засоби на основі ІНФ довели свою ефективність у лікуванні широкого кола захворювань: герпетичних інфекцій, вірусу папіломи людини, гострих і хронічних форм вірусного гепатиту, розсіяного склерозу, червоного вовчака, онкологічних захворювань, грипу, а також СНІДу.

Метою нашого спостереження було визначення ефективності застосування вітчизняного рекомбінантного ІНФ-α2b під торговою назвою Лаферобіон® (супозиторії ректальні, які містять 500 000 МО противірусного ІНФ-α2b у сполученні з токоферолом ацетатом та аскорбіновою кислотою) у дітей від 1 до 7 років з рекурентними ГРВІ, для яких характерним є затяжний перебіг захворювання та частий розвиток бактеріальних ускладнень. Перевагою використання супозиторіїв при ГРВІ у дітей є краща біодоступність препарату, істотно менша ймовірність трансформації у печінці. Це зменшує ризик небажаної взаємодії з жарознижуючими, антигістамінними препаратами, які часто використовуються для лікування симптомів ГРВІ. Наявність у комплексі препарату Лаферобіон® мембраностабілізуючих компонентів і цитопротекторів – токоферолу ацетату та вітаміну С – обумовлює підвищення противірусної активності ІНФ в 10-14 разів шляхом посилення його впливу на Т- і В-лімфоцити. Крім того, включення до складу препарату Лаферобіон® антиоксидантів перешкоджає окислювальному руйнуванню молекул ІНФ і сприяє кращій біологічній активності [28]. В опублікованих роботах Г.В. Бекетової (2011) та А.Н. Васильева (2010) вказується на наявність противірусної активності самих антиоксидантів. Проведені дослідження наочно демонструють, що комбінація ІНФ з тим чи іншим антиоксидантом має більш високу противірусну активність у порівнянні з монопрепаратом ІНФ (як відносно пандемічного штаму вірусу грипу, так і відносно вірусу простого герпесу 1 типу). Це дозволяє знизити курсові дози препарату Лаферобіон®, а також тривалість курсів антибіотикотерапії на тлі його гарної переносимості [29, 30].

Критеріями включення у наше спостереження була наявність 5 або більше епізодів ГРВІ протягом останнього року, вік дитини від 1 до 7 років, наявність клінічних симптомів ГРВІ, не більше 2 діб від початку захворювання на момент огляду, наявність інформованої згоди батьків. Критерії виключення: непереносимість одного з компонентів препарату, клініко-рентгенологічні ознаки пневмонії, прийом інших імуномодуляторів та/або противірусних препаратів. Спостереження проводилося на базі консультативної поліклініки та ІІ педіатричного відділення КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова».

Основну групу склали 30 дітей, яким Лаферобіон® призначався ректально у формі супозиторіїв протягом 5 днів у дозі 500 000 МО 2 р/добу. Крім того, діти отримували симптоматичне лікування згідно з уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України № 499 у відповідності до важкості стану і клінічних проявів захворювання. Спостереження проводилися на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й та 10-й день захворювання. В якості контролю нами ретроспективно була проаналізована медична документація 20 дітей аналогічного віку, які зверталися за консультацією або лікуванням у КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова» з подібним діагнозом.

Аналіз показав, що використання препаратів ІНФ у формі супозиторіїв при неускладнених рекурентних ГРВІ сприяло скороченню тривалості підвищеної температури (3,9±0,59 днів проти 4,8±0,21 у дітей, які не отримували ІНФ), інтоксикації (4,1±0,44 днів проти 5,6±0,71 у дітей контрольної групи), катарального синдрому (5,7±0,82 днів проти 6,5±0,32 у дітей контрольної групи), а також скорочення термінів прийому препаратів для симптоматичного лікування, в тому числі жарознижуючих, в середньому на 1,4 дня. У дітей основної групи швидше нормалізувався апетит (на 4,2±0,42 день проти 5,8±0,51), сон (4,7±0,63 дня проти 5,9±0,54) та загальний стан (4,6±0,82 дня проти 5,7±0,65 у контрольній групі). Надзвичайно важливим результатом застосування препарату Лаферобіон® стала відсутність бактеріальних ускладнень у дітей основної групи і, відповідно, потреби у застосуванні антибіотиків. Тоді як у контрольній групі 20% дітей з рекурентними ГРВІ були додатково призначені антибіотики через розвиток бактеріальних ускладнень, переважно риносинуситів та отитів, затяжних бронхітів, в одному випадку – пневмонії.

При використанні препарату Лаферобіон® в дозі 500 000 МО 2 р/добу у дітей віком 1-7 років з рекурентними ГРВІ не спостерігався розвиток побічних ефектів, алергічних реакцій та інших ускладнень.

Дані про позитивний ефект від використання препарату Лаферобіон® можна знайти у роботах проф. Г.В. Бекетової [31], проф. А.П. Юрцевої та співавт. [32], проф. Ю.В. Марушка та співавт. [33, 34], проф. Є.І. Юліша [12, 28], проф. С.О. Крамарьова [35] та ін.

Висновки

Застосування у дітей дошкільного та раннього шкільного віку з рекурентними ГРВІ препарату Лаферобіон® у формі супозиторіїв у дозі 500 000 МО 2 р/добу протягом 5 днів підтверджує клінічну ефективність і безпечність препарату, що проявляється у скороченні тривалості температурної реакції, катарального та інтоксикаційного синдрому, загальної тривалості захворювання та попереджає розвиток бактеріальних ускладнень у дітей.

Література

1. Гончар М.О., Муратов Г.Р., Логвінова О.Л., Башкірова Н.В. Світові стандарти діагностики та лікування гострих бронхіолітів у дітей. Современная педиатрия 2 (90) / 2018. – С: 81-87.
2. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 2019. Published by the American Academy of Pediatrics, 2019, 331 p.
3. Yuqing Wang, Chuangli Hao, Wei Ji, Yongdong Yan, Xuejun Shao2 & Jun Xu. Bronchiolitis Associated With Mycoplasma Pneumoniae in Infants in Suzhou China Between 2010 and 2012 SCIENTIFIC REPORTS | 5: 7846 | DOI: 10.1038 / srep 07846.
4. Hay A.D., Heron J., Ness A. ALSPAC study team. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. Family Practice. – 2005; 22: 367-374. DOI: 10.1093 / fampra / cmi 035.
5. Fendrick A.M., Monto A.S., Nightengale B., Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. Arch Intern Med. – 2003 Feb 24; 163 (4): 487-94.
6. Дуда А.К., Дубровский Е.И. Грипп и другие ОРВИ: клиника, осложнения и оптимизация лечения // СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА № 6 (56), 2014, С. 127-134.
7. Няньковський С.Л., Няньковська О.С., Яцула М.С. Клінічні особливості використання інтерферонів при лікуванні ГРВІ у дітей // Здоровье ребенка. – 2015. – № 5 (65). – С. 77-82.
8. Краснов В.В. Эффективность рекомбинантного интерферона α в лечении и профилактике ОРВИ // Вопросы практической педиатрии, 2016; 11 (4): 44-52. DOI: 10.20953 / 1817-7646-2016-4-44-52.
9. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Ершов Ф.И. Респираторные заболевания у часто болеющих детей. – М., 2015, 159 с.
10. World Health Organization. A programme for controlling acute respiratory infections in children. Memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ. – 1984; 62: 47-58.
11. Косенко И.М. Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций // Медицинский Совет. – 2014. – № 15. – С. 72-77.
12. Юлиш Е.И. Подходы к терапии острых респираторных заболеваний у часто и длительно болеющих детей / Юлиш Е.И., Кривущев Б.И., Ярошенко С.Я. // Здоровье ребенка. – 2011. – № 2 (29). – С. 85-89.
13. Возіанова Ж.І. Гостре респіраторне захворювання – проблема з багатьма невідомими // http://m-l.com.ua/issues.php?aid=108.
14. Волох Н.Г., Черепок А.А., Баранова Н.В. Что надо знать о гриппе и орви 2017. – Видавництво ЗДМУ, Запоріжжя, 26 с.
15. Van den Broek M.F., Gudden C., Kluijfhout W.P., Stam-Slob M.C., Aarts M.C., Kaper N.M., van der Heijden G.J. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: a systematic review of the evidence base. Otolaryngol Head Neck Surg. – 2014 Apr; 150 (4): 533-7. Doi: 10.1177/0194599814522595. Epub, 2014 Feb 10.
16. Adams W., Anderson G., Godfrey A., Gravley A., Johnson K., Marshall P., Myers C., Nesse R., Short S. Diagnosis and treatment of respiratory illness in children and adults. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). – 2013. – 86 p.
17. Stringfellow D.A. Production of the interferonprotein: hyporesponsiveness // Tex. Rep.Biol. Med. – 1997. – Vol. 35. – P. 126-131.
18. Малиновская В.В., Тимина В.П., Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А. Иммунопатогенез острых респираторных инфекций, тактика рационального выбора этиотропной и иммуномодулирующей терапии у детей // Детские инфекции. – 2014. – № 4. – С. 14-19.
19. Обоснование, опыт лечения и профилактика острых респираторных вирусных инфекций препаратами рекомбинантного интерферона: методические рекомендации / Учайкин В.Ф. и др. – М., 2012. – 48 с.
20. Щеплягина Л.А. Возрастные особенности иммунитета детей: лекция для врачей. – М., 2008. – 36 с.
21. Захарова И.Н., Чебуркин А.В., Малиновская В.В. Значение системы интерферонов в формировании иммунного ответа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т. 4, № 6. – С. 38-45.
22. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: методические рекомендации / Каражас Н.В. и др. – М.: Спецкнига, 2012. – 128 с.
23. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. Клинические рекомендации. – Союз педиатров России. – 2016 . – 33 с.
24. Isaacs A., Lindemann J. Virus interference. The interferon. In: Proc. Roy. Soc., series B, 1957. – Vol. 147. – P. 258-267.
25. Meager A. The Interferons. Characterization and Application / Meager A. Wiley – VCH, 2006. – Ed.1. – pp. 22-27, 73-80.
26. Якобисяк М. Імунологія / Переклад з польської за редакцією Чопяк В.В. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. – 672 с.
27. Денисов Л.А., Шолохов И.В. Открытие интерферона и его клиническое применение // ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1. – С. 23-31.
28. Юлиш Е.И. Этиопатогенетическая терапия острых респираторных вирусных инфекций у детей. / Юлиш Е.И., Чернышова О.Л. // Здоровье ребенка. – 2014. – № 1 (52). – С. 71-75.
29. Бекетова Г.В. Интерфероны в лечении острых респираторных инфекций у детей // Ліки України. – 2011. – № 3. – С. 106-109.
30. Васильев А.Н. Оценка влияния антиоксидантов на специфическую противовирусную активность интерферона-α2b человеческого рекомбинантного в отношении вируса простого герпеса в культуре клеток // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – № 7. – С. 20-25.
31. Бекетова Г.В. Интерфероны в лечении острых респираторных инфекций у детей // Ліки України. – 2011. – № 3 (149). – С. 106-109.
32. Юрцева А.П. Ефективність застосування лаферобіону в дітей із рецидивуючим бронхообструктивним синдромом, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання / Юрцева А.П., Фофанова О.В., Осадець Н.Б., Боднар О.П. // Здоровье ребенка. – 2014. – № 5 (56). – С. 81-86.
33. Марушко Ю.В. Місцева терапія гострих фарингітів / Марушко Ю.В., Мельніков О.Ф., Зелена Н.А., Мовчан О.С. // Современная педиатрия. – 2011. – № 4. – С. 107-110.
34. Марушко Ю.В., Голубовська Ю.Є., Марушко Є.Ю. Застосування рекомбінантного інтерферону-α2b у педіатричній практиці // Здоровье ребенка. – 2016. – № 2 (70). – С. 81-86.
35. Крамарьов С.О., Євтушенко В.В. Оцінка ефективності рекомбінантного інтерферону-α для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей // Здоров'я України. – 2008. – № 18/1. – С. 49-50.

SANDOZ - світовий лідер з виробництва генеричних антибіотиків[1]

S M A R T**

ЯКІСТЬ
Європейське виробництво[2]

БЕЗПЕКА
Точність дозування до 0,1 мл завдяки шприцу дозатору[2]

ЕФЕКТИВНІСТЬ
Перша лінія в стандартах лікування[3-6,*]

ДОСВІД
Понад 70 років досвіду у виробництві антибіотиків[1]

КОМПЛАЄНС
Зручний прийом і приємний смак[2]

*Інформація стосується молекул амоксицилін, амоксицилін клавуланова кислота, азитроміцин, що включені у відповідні протоколи лікування.
**SMART – в перекладі з англійської – розумний. В даному контексті мається на увазі розумний підхід при виборі антибіотиків.

1. https://www.sandoz.com/. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, www.drlz.com.ua (Амоксиклав 2S®, Оспамокс, Азитро Сандоз®). 3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги гострий риносинусит, 2016. 4. Клінічна настанова, заснована на доказах: Гострий середній отит, 2016. 5. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах: Ведення найбільш поширених станів у дітей віком до 5-ти років у контексті інтегрованого ведення хвороб дитячого віку. 6. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011, British Thoracic Society Community / Клінічна настанова з ведення дітей хворих на негоспітальну пневмонію: оновлення 2011 року, Британське торакальне товариство.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ОСПАМОКС (OSPAMOX®)
Діюча речовина: амоксицилін, 5 мл суспензії містять амоксициліну 250 мг. Лікарська форма: порошок для оральної суспензії. Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики. Пеніциліни широкого спектра дії. Амоксицилін. Код АТХ J01C A04. Категорія відпуску: за рецептом. РП №UA/3975/05/02.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АМОКСИКЛАВ® 2S (AMOKSIKLAV® 2S)
Діюча речовина: амоксицилін, клавуланова кислота. 5 мл порошку для оральної суспензії містять 400 мг амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) і 57 мг клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату); Лікарська форма: порошок для оральної суспензії. Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01C R02. Категорія відпуску: за рецептом. РП № UA/15213/01/01.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЗИТРО САНДОЗ® (AZITHRO SANDOZ®)
Діюча речовина: 5 мл суспензії містять азитроміцину 200 мг у формі азитроміцину моногідрату. Лікарська форма: порошок для оральної суспензії. Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10. Категорія відпуску: за рецептом. РП № UA/4764/02/02.
Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. 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.
ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-26-АИГ-РЕЦ-0919

SANDOZ A Novartis Division

Раціональна антибіотикотерапія у дітей: сучасні рекомендації

Гострі респіраторні інфекції в дитячій практиці є актуальною проблемою: висока питома вага захворювань у структурі інфекційної патології, високий ризик розвитку важких ускладнень, складність диференційної діагностики між вірусною та бактеріальною етіологією, необхідність обґрунтованого і виваженого рішення щодо застосування антибіотиків з позиції доказової медицини. Враховуючи збільшення резистентності мікроорганізмів до протимікробних препаратів внаслідок їх неналежного призначення та самостійного прийому пацієнтами, проблема раціональної антибіотикотерапії стає дедалі гострішою. Саме цій важливій темі на науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної педіатрії» у Львові присвятив свою доповідь завідувач кафедри педіатрії № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Сергій Леонідович Няньковський.

С.Л. Няньковський

– З 28 квітня 2017 року набув чинності наказ МОЗ України № 1422 від 29.12.2016, який дозволяє вітчизняним медикам працювати за міжнародними клінічними настановами лікування та діагностики. Тепер українським спеціалістам офіційно дозволено користуватися тими ж інструкціями, якими керуються провідні фахівці закордонних клінік. На жаль, більшість сучасних рекомендацій міжнародної доказової медицини не переведені офіційно державною мовою, що обмежує їх застосування та потребує подальшого доопрацювання.

Згідно з даними National disease therapeutic index, США (2018 р.), найбільш частою причиною звернення пацієнтів до лікаря є респіраторні інфекції – 161 млн візитів на рік, що значно більше за інші нозології. Саме при хворобах респіраторного тракту в усьому світі найчастіше призначаються антибіотики. Знання сучасних принципів використання раціональної антимікробної терапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів на амбулаторному етапі лікування, особливо у педіатрії, є надзвичайно актуальними та необхідними кожному практикуючому спеціалісту.

Безліч міжнародних досліджень підтверджують, що вид збудника можливо передбачити з огляду на локалізацію інфекції. Так, стрептококовий тонзилофарингіт найчастіше викликається *Streptococcus pyogenes,* зокрема β-гемолітичним стрептококом групи А (БГСА), гострий риносинусит та гострий середній отит – *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae.* Етіологічним чинником гострого бронхіту в основному є віруси, однак рекурентні форми бронхіту зумовлені *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis.* Розвиток позалікарняної пневмонії асоціюється з *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Micoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae.* Госпітальну пневмонію переважно викликає *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas* spp., анаероби, *Legionella* spp. У більшості випадків збудниками бактеріальної респіраторної інфекції є пневмокок та гемофільна паличка. Тому при лікуванні позалікарняних інфекцій дихальних шляхів необхідно використовувати, в першу чергу, препарати активні щодо *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*, а саме – пеніциліни, макроліди, за показаннями – респіраторні фторхінолони.

Принципи раціональної антибіотикотерапії давно відомі і ґрунтуються на таких ключових засадах:

- використання антибіотиків виключно за показаннями;
- ранній початок терапії, доцільний вибір антимікробного препарату в залежності від чутливості мікроорганізму;
- правильний підбір дози і режиму введення, що створює необхідну терапевтичну концентрацію ліків у вогнищі інфекції для знищення збудників захворювання;
- адекватна тривалість лікування, оцінка ефективності препарату (48-72 години);
- урахування специфіки регіональної чутливості до антибіотиків;
- оптимальне співвідношення ціна/якість.

Перевагу слід надавати найбільш активному та найменш токсичному антимікробному препарату. Перед призначенням антибіотиків потрібно встановити точний клінічний діагноз, зробити забір матеріалу для ідентифікації збудника та визначення його чутливості до антиінфекційних хіміопрепаратів, розуміти відмінності між емпіричною та етіотропною терапією, розглянути можливість переходу на економічні пероральні препарати з вузьким спектром в найкоротші терміни, добре знати основні характеристики антимікробних лікарських засобів (біодоступність, фармакодинаміку, ефективність в місці зараження, несприятливий вплив на пацієнта), мати добру поінформованість про індивідуальні особливості хворого (імунодефіцит, алергія тощо). Оскільки результати мікробіологічних досліджень (бактеріальна або грибкова культура, серологічне тестування) потребують певного часу, початкова терапія часто є емпіричною, коли використовуються визначені клінічною картиною препарати широкого спектра дії (Mayo Clin Proc., 2017).

Прийняти рішення про доцільність призначення антибіотиків допомагають лабораторні показники бактеріального інфікування, до яких відносяться лейкоцитоз >15 тис./мкл, нейтрофільоз >10 тис./мкл, С-реактивний білок >30 мг/мл, прокальцитонін >2 нг/мл. За неефективності емпіричної терапії та погіршення стану пацієнта обов'язковим є проведення бактеріологічного дослідження. Тривалість антибіотикотерапії визначається збудником, локалізацією інфекції, станом імунної системи пацієнта, наявністю супутніх захворювань та ускладнень. У більшості випадків курс лікування становить 5-7 днів. Виключенням є інвазивні хвороби, спричинені *Staphyloccocus aureus* із бактеріємією, – 14-28 днів; інфекції з важкодоступною локалізацією – центральна нервова система, кістки, клапани серця, імплантати – >14 днів; запальні захворювання глотки, викликані β-гемолітичним стрептококом групи А, – >10 днів (Л.С. Страчунський, 2007).

Причинами гострого тонзиліту в 70% звернень до лікаря є різного роду віруси. До них відносяться аденовіруси, віруси грипу А та В, парагрипу, герпесу, ентеровіруси, риновіруси, коронаровіруси, респіраторно-синцитіальний вірус. У 30% випадків у дітей зустрічаються бактеріальні збудники, серед яких найбільше значення має БГСА або *Streptococcus pyogenes*, рідше – *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae.* Для визначення ризику бактеріальної інфекції у пацієнтів зі скаргами на біль у горлі застосовується модифікована шкала Centor/Mcissc, де в балах оцінюються 4 клінічні ознаки: відсутність кашлю, наявність лихоманки, збільшення та болючість підщелепних лімфатичних вузлів, набряк мигдаликів та наявність ексудату, а також додатково вік хворого (молодше 15 років чи старше 45). Якщо сума балів становить 0-1, то ризик БГСА-інфекції дорівнює 1-10% і необхідності в подальшому лікуванні антибіотиками немає. При сумі балів 2-3 ризик БГСА-інфекції становить 11-35% і необхідно провести бактеріологічне дослідження мазка з мигдаликів, при позитивному результаті якого призначити протимікробну терапію. Якщо сума балів перевищує 4, ризик інфікування *Streptococcus pyogenes* високий (51-53%) і доцільно призначити емпіричну антибіотикотерапію або виконати мікробіологічну діагностику.

Метою лікування стрептококового бактеріального тонзиліту є ерадикація БГСА, що не тільки веде до зменшення симптомів інфекції, але і запобігає розвитку місцевих та системних ускладнень. Емпірична терапія першої лінії включає пероральні форми амоксициліну або цефалоспоринів I покоління. **Призначення амоксициліну є обґрунтованим вибором, враховуючи високу чутливість БГСА до пеніцилінів на фоні значної резистентності до інших груп антибіотиків, високу клінічну ефективність, вузький спектр активності, що зменшує «екологічний тиск» на нормальну мікрофлору, добру переносимість у пацієнтів без алергії на β-лактами.** У випадку алергії на пеніциліни, лікування пеніцилінами протягом останніх 3-х місяців, підозри на грам-негативний характер мікрофлори застосовуються пероральні цефалоспорини. Стандартний курс макролідів не забезпечує ерадикацію *Streptococcus pyogenes*, тому їх не варто використовувати як препарати першої лінії, навіть якщо гострий тонзиліт викликаний чутливими до них штамами. При рекурентному бактеріальному тонзиліті з повторними епізодами інфекції найдоцільніше застосовувати захищені пеніциліни (амоксицилін/клавуланова кислота), цефалоспорини (у разі алергії на пеніциліни або прийом пеніцилінів протягом попередніх 3-х місяців), макроліди (при алергії на пеніциліни та цефалоспорини, атипова флора).

Призначення антибіотиків при гострому бронхіті у дітей є виправданим у випадках передбачуваного або документованого інфікування *B. pertussis* (особи, що знаходилися в тісному контакті з хворим на кашлюк або в періоди епідемічних спалахів) у перші 2 тижні від початку захворювання; передбачуваного або документованого інфікування *Micoplasma pneumoniae* та *Chlamydia pneumoniae*; у дітей дошкільного віку, в яких клінічне поліпшення не настало протягом тижня від початку захворювання. При потребі проведення антибіотикотерапії перевагу слід надавати амоксициліну або азитроміцину.

При пневмоніях вибір антиінфекційних хіміопрепаратів залежить від віку, форми (типова чи атипова) та тяжкості перебігу захворювання. Фізіологічні особливості дитячого організму, що призводять до зміни фармакокінетики більшості ліків, можуть чинити істотний вплив на вибір форми випуску та точність дозування антибіотиків. Згідно з міжнародними рекомендаціями, дітям до 12 років необхідно призначати антибіотики в суспензіях з розрахунком дози на 1 кг маси тіла. Під час вибору лікарської форми антимікробного препарату не варто забувати про якість активного фармацевтичного інгредієнта, його біодоступність при пероральному прийомі, клінічну ефективність, високий профіль безпеки, різноманіття форм випуску та зручність дозування. Всім цим характеристикам відповідають сучасні дитячі антибіотики у формі оральної суспензії та диспергованих таблеток від компанії Sandoz – світового лідера у галузі біосимілярів та високоякісних генеричних антибактеріальних засобів з доведеною біодоступністю та біоеквівалентністю оригінальним препаратам.

Згідно з міжнародними рекомендаціями, розпочинати етіотропну терапію більшості гострих респіраторних інфекцій, спричинених бактеріальними мікроорганізмами, доцільно з амоксициліну тригідрату (Оспамокс®). Оспамокс® представлений на ринку України в 3-х лікарських формах: таблетки, вкриті плівковою оболонкою (по 500 та 1000 мг), для дорослих та дітей від 12 років, порошок для оральної суспензії (125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл, 500 мг/5 мл) для дітей з перших днів життя та дисперговані таблетки Оспамокс ДТ (по 500 та 1000 мг). Широкий діапазон дозувань та низька токсичність антибіотику дозволяє підібрати оптимальну схему лікування у різних вікових групах. Препаратом першого вибору при гострих бактеріальних тонзилітах у дітей старше 12 років та дорослих є дисперговані таблетки Оспамокс ДТ у зручній розчинній формі. Оскільки через сильний біль в горлі часто виникає проблема з проковтуванням традиційної твердої пігулки, формується негативне ставлення пацієнта до антибіотикотерапії та знижується готовність виконувати рекомендації лікаря. Інноваційна форма Оспамокс ДТ забезпечує полегшення прийому препарату, значно мінімізує дискомфорт у горлі.

Фармацевтична компанія Sandoz також розробила ефективні та безпечні лікарські форми комбінованого препарату амоксициліна з клавулановою кислотою у вигляді порошку для приготування оральної суспензії для малюків з 2-х місяців – Амоксиклав® 2S (400 мг/57 мг в 5 мл) та диспергованих таблеток Амоксиклав® Квіктаб (по 500 мг/125 мг та 875 мг/125 мг) для дітей від 6 років з масою тіла від 25 до 45 кг. Перевагами Амоксиклав® 2S є висока ефективність препарату, зумовлена оптимальним співвідношенням амоксициліну та клавуланової кислоти 7:1, що запобігає розвитку резистентності у бактерій, покращена зручність прийому – 2 рази на добу, точність дозування (наявний шприц-дозатор для розрахунку необхідної дози в мг/кг тіла з точністю до 0,1 мл), економічна доцільність.

Єдиним лікарським засобом з унікальною формулою у вигляді азитроміцину моногідрату на українському ринку є Азитро Сандоз®. Особливість молекули моногідрату, на відміну від інших препаратів азитроміцину, що містять дві молекули води, забезпечує швидке проникнення препарату в інфіковані тканини, більш тривалий період напіввиведення, а значить, вищу терапевтичну ефективність антибіотика. Азитро Сандоз® випускається у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою (по 250 та 500 мг), та порошку для приготування оральної суспензії (100 мг/5мл або 200 мг/5мл) і застосовується у дітей різного віку та дорослих.

Підготувала ***Вікторія Бандалетова***

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я
4-43-АИГ-РЕЦ-0919

ХЕЛАТ БІСГЛІЦІНАТУ ЗАЛІЗА

ТекноФЕР дитячий

ЗАЛІЗО НОВОГО ПОКОЛІННЯ[1-4]

ПІДТРИМКА ІМУНІТЕТУ, ФІЗИЧНОГО ТА РОЗУМОВОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ[5]

Склад: хелат бісгліцінату заліза (бісгліцінат заліза), фруктоза, вода, карамелізований цукор, ароматизатор, регулятор кислотності: лимонна кислота.

Поживна (харчова) цінність на 100 г продукту: білки –1,244 г, вуглеводи – 63, 011 г, жири – 0 г.
Енергетична цінність (калорійність) на 100 г продукту: 258,334 ккал (1098,029 кДж).
Не містить пальмової олії та консервантів. Не містить глютену і лактози.

СЕРЕДНІЙ ВМІСТ ОСНОВНОГО КОМПОНЕНТУ НА МАКСИМАЛЬНУ ДОБОВУ ДОЗУ

Діти віком до 3-х років 30 крапель (1,5 мл)	7,5 мг 53,6% NRV*
Діти віком від 4 до 10 років 40 капель (2 мл)	10 мг 71,4% NRV*

* NRV: Довідкова інформація щодо денної потреби в поживних речовинах, Евр. регламент 1169/2011

Рекомендовано для застосування у раціонах харчування як додаткове джерело заліза для підтримки належного імунітету, фізичного та розумового розвитку дітей.

Вживати: дітям віком від 1 до 3-х років по 2 краплі / кг маси тіла на день, але не більше 30 крапель; дітям віком від 4-х до 10-ти років по 2 мл на день.

Спосіб вживання: відгвинтить і зніміть ковпачок із скляної пляшки і загвинтіть замість нього градуйований ковпачок з крапельницею, що входить до комплекту. Крапельниця градуйована на 0,5 мл (дорівнює 10 краплям) і на 1 мл (дорівнює 20 краплям) для відмірювання точної кількості крапель при різних дозуваннях.
Для орального застосування.

Термін вживання: протягом 1 місяця. Подальше вживання та можливість повторного курсу необхідно узгоджувати з лікарем.

Застереження при застосуванні: Не використовувати, якщо у дитини спостерігалась підвищена чутливість до будь-якого з компонентів добавки. Не перевищувати рекомендовану добову дозу. Продукт не повинен використовуватися в якості замінника повноцінного харчування.

1. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and materials in Contact with Food on a request from the Commission related to: Ferrous bisglycinate as a source of iron for use in the manufacturing of foods and in food supplements. EFSA Journal, 2006; 299: 1-17
2. Pineda O., Ashmead HD. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. Nutrition, 2001 May;17(5):381-4
3. DeWayne Ashmead. The absorption and metabolism of iron amino acid chelate. Archivos Latinoamericanos de Nutricion,2001;(1):13-21.
4. Ashmead SD. The chemistry of ferrous bis-glycinate chelate. Arch Latinoam Nutr. 2001 Mar;51(1 Suppl 1):7-12.
5. Листок-вкладиш ТекноФЕР дитячий, добавка дієтична.

Перед вживанням слід проконсультуватися з лікарем.

Умови зберігання: зберігати в оригінальній упаковці, при температурі 15-25 °С, в захищеному від світла, вологи і недоступному для дітей місці. Розчин може зазнавати змін кольору, що не погіршує якість продукту. Термін придатності після першого відкриття пляшки — 30 діб.

Форма випуску: краплі по 30 мл у флаконі №1, у картонній упаковці.
30 мл

Без ГМО. Не є лікарським засобом.

Термін придатності: 24 місяці.

Виготовлено: C.I.I.T. с.р.л., Віа Канова, 2/4 Треццано С/Н (МІ), тел.: +39 02 484-35-21, за дорученням Лабораторії Балдаччі С.п.А., Віа С. Мікель дельгі Скальці, 73-56124 Піза.

Імпортер в Україні: ТОВ «Ділео Фарма», м. Київ, вул. Ю. Іллєнко, д. 83-Д, офіс 404, тел.: +38 044 538-01-26

Підприємство, яке здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача:
ТОВ «Ділео Фарма», м. Київ, вул. Ю. Іллєнко, д. 83-Д, офіс 404, тел:. +38 044 538-01-26

Звіт ДУ "Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзеева НАМН України" № 8/1895 від 31.05.2017 р.

Інформація для медичних працівників, для поширення на конференціях і семінарах з медичної тематики.

DileO FARMA

PRODOTTI Baldacci

Нові підходи до корекції залізодефіцитних станів у дітей

Здавалося б, про які дефіцитні стани організму можна говорити в XXI столітті? У продуктових магазинах полиці забиті різноманітними продуктами, в аптеках можна придбати будь-які інноваційні засоби, медицина розвивається шаленими темпами. Але деякі проблеми з давніх часів так і залишаються невирішеними та актуальними. Одна з них – залізодефіцит, від якого тією чи іншою мірою страждає близько 30% населення нашої планети. У цьому шаленому ритмі життя, безперервному прогресі людині дуже важко правильно харчуватися та забезпечувати свій організм усіма необхідними мікроелементами. Особливо гостро ця проблема стоїть у педіатричній практиці, адже для того, щоб дитячий організм правильно функціонував, ріс та розвився, необхідний увесь спектр поживних речовин. Зокрема, при нестачі заліза в організмі не можуть правильно відбуватися метаболічні процеси, функціонування імунної та розвиток центральної нервової системи, транспортування кисню та забезпечення енергією клітин. Саме тому так необхідно вміти завчасно розпізнавати та попереджати дефіцит заліза в організмі.

У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці дитячого та сімейного лікаря», що була присвячена пам'яті Юрія Володимировича Бєлоусова, цю тематику в своїй доповіді «Сучасні підходи до корекції дефіциту заліза у дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту» розкрив керівник відділення проблем харчування і соматичних захворювань дітей раннього віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Олег Геннадійович Шадрін. Пропонуємо нашим читачам огляд цієї теми у форматі «запитання-відповідь».

О.Г. Шадрін

? Чому іони феруму є необхідними для правильного функціонування дитячого організму?

– Залізо – один з найважливіших мікроелементів, необхідних для життєдіяльності людини. Також до незамінних іонів належать: хром, мідь, йод, марганець, молібден, селен та цинк, проте для жителів розвинених країн найбільш характерна саме нестача феруму. Залізо – основний компонент гемоглобіну та міоглобіну, що виконують транспорт кисню в організмі. Його вміст в білках має суттєве значення для забезпечення клітин енергією. Як компонент деяких ферментів (в мітохондріальному дихальному ланцюгу, цитратному циклі, синтезі ДНК) він сприяє здійсненню основних метаболічних процесів. Залізовмісні ферменти і білки залучені до найважливіших клітинних процесів розвитку мозку.

? Наскільки поширений та чим небезпечний дефіцит заліза в організмі?

– За даними Міжнародної асоціації нутриціологів, дефіцит заліза – це найбільш поширений розлад харчування у світі. Так, близько 2 млрд людей, що становить 30% всього населення планети, та 43% дітей віком від 6 місяців до 5 років страждають на залізодефіцитну анемію (ЗДА). За результатами досліджень в Україні поширеність ЗДА у дітей становить 4,8%, поширеність латентного залізодефіциту – 47,12%, частота неадекватного споживання заліза – 68,29%.

Варто зазначити, що навіть легкий дефіцит заліза здатен знижувати інтелектуальний розвиток дітей раннього віку, тоді як встановлена ЗДА пов'язана з підвищеним ризиком розвитку органічних захворювань, затримкою моторного та психічного розвитку дітей, зниженням працездатності у дорослих, ускладнень вагітності та порушенням імунітету. Також довгостроковий дефіцит заліза збільшує в подальшому частоту розвитку таких патологічних станів, як депресія, тривога, шизофренія, аутизм.

? Які причини розвитку дефіциту заліза та як діагностувати цей стан?

– Найбільш поширеними причинами розвитку дефіциту заліза є недостатнє надходження цього мікроелементу з їжею, крововтрата, збільшена потреба в споживанні в період росту, порушення всмоктування (мальабсорбція), запальні захворювання шлунково-кишкового тракту.

Зараз досліджується роль впливу *Helicobacter pylori* на розвиток залізодефіциту. Доведено, що ця бактерія для своєї життєдіяльності та проліферації використовує іони феруму, а також вітамін С, водночас викликаючи підвищений синтез гепсидину та появу мікроерозій. Сукупність цих факторів призводить одночасно до порушення всмоктування заліза та виснаження запасів цього мікроелементу в організмі, що при відсутності лікування викликає ЗДА (J. Stein et al., 2016).

Також з розвитком залізодефіцитних станів асоціюється целіакія – захворювання, що супроводжується порушенням засвоювання продуктів, які містять глютен. Ця патологія проявляється доволі неспецифічно та може навіть маніфестувати з розвитку ЗДА. Тому якщо пероральний прийом заліза неефективний, згідно з міжнародними рекомендаціями, дітям слід проводити тести на переносимість глютену. Комплексне лікування целіакії повинно включати в себе дієту, доповнену ферумвмісними засобами та продуктами.

Щодо діагностики залізодефіцитних станів, то в Україні найбільш поширеною практикою є звичайне визначення рівня гемоглобіну. Проте цей показник здатен виявити лише наявність чи відсутність анемії, без встановлення її етіології. Тому Всесвітньою організацією охорони здоров'я було запропоновано скринінгове вимірювання рівня феритину, яке на ранніх стадіях може визначити дефіцит заліза в організмі людини.

? Як найбільш ефективно лікувати та попереджати розвиток залізодефіцитних станів у дітей?

– Систематичний огляд та метааналіз 35 рандомізованих клінічних досліджень за участю 42 306 дітей у віці 4-23 місяці довів, що щоденна суплементація заліза є ефективною для зменшення ризику розвитку ЗДА, також відзначається її позитивний вплив на розумовий та фізичний розвиток (S-R. Pasricha et al., 2013). Добова потреба прийому заліза різна для різного віку. Так, у 7-12 місяців вона становить 11 мг на добу, в 1-3 роки – 7 мг на добу, у 4-8 років – 10 мг на добу, у 9-13 років – 8 мг на добу.

Варто зазначити, що наявні ферумвмісні препарати для перорального прийому мають ряд недоліків: низька біодоступність (для Fe (II) – 15%, Fe (III) – 4-5%), потребу у застосуванні порівняно високих доз, які щонайменше в 10 разів перевищують кількість феруму, що всмоктується. Ці два фактори впливають на необхідність збільшення тривалості курсу лікування. Крім того, вони асоційовані з високою частотою виникнення побічних реакцій, серед них найчастіші – нудота, блювання, забарвлення зубів, печія, біль у животі, запор або пронос. При цьому застосування препаратів з Fe (II) має більшу частоту небажаних ефектів порівняно з Fe (III). Поліпшити його переносимість можна шляхом прийому під час їжі, однак при цьому знижується біодоступність (P. Geisser et al., 2011).

? Які засоби слід рекомендувати для усунення та профілактики залізодефіцитних станів у дітей?

– Враховуючи всі вищевказані фактори, вченими проводився активний пошук оптимальної формули засобу, який буде характеризуватися високою біодоступністю, доброю переносимістю та комплаєнсом. І невдовзі такий пошук дав свої результати: було винайдено комплексний продукт – хелат бісгліцинату заліза. Хелат – це природний «контейнер», що складається з органічних речовин білка та амінокислот. Якщо в нього завантажити неорганічний мінерал (наприклад залізо), то останній перетвориться на напіворганічний. Саме такі комплекси беруть участь в обмінних процесах та значно легше засвоюються. Найкращим прикладом хелатів в організмі людини є гемоглобін, де мікроелементом є залізо. Водночас другою частиною засобу є гліцин, що в ЄС дозволений для застосування в продуктах харчування в якості джерела амінокислот.

У 1999 р. Управлінням по контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США цей продукт був визнаний повністю безпечним при застосуванні в якості харчового заліза. У 2003 р. Спільний комітет з питань харчових добавок Харчової організації ООН виконав оцінку застосування цього засобу в якості джерела заліза та затвердив його як безпечний. Такі ж дані були опубліковані науковою групою експертів Європейського агентства безпеки харчової продукції.

У ході досліджень у немовлят та дітей раннього віку була з'ясована біодоступність хелату бісгліцинату заліза у порівнянні з сульфатом феруму – вона становила відповідно 90,9% та 26,7%, тобто різниця у 3,4 рази, а це доволі суттєво. У журналі, який видає Європейське агентство безпеки харчової продукції, було опубліковано дослідження, в якому брали участь 2471 дітей віком від 6 місяців до 15 років: вони приймали цей засіб як суплементацію та фортифікацію у дозі від 2 до 120 мг елементарного заліза в день. У результаті спостерігалося достовірне підвищення рівня гемоглобіну та феритину без значущих побічних ефектів. У дітей, які приймали хелат бісгліцинату заліза в комплексному лікуванні целіакії, проводився OIAT (Oral iron absorption test). Пацієнти отримували продукт у дозі 0,5 мг/кг, внаслідок чого спостерігалося зростання рівня заліза в сироватці крові більш ніж у 3 рази.

В Україні хелат бісгліцинату заліза представлений засобом Текнофер (ТОВ «Ділео Фарма»). Він виробляється у вигляді розчину, тому Текнофер легко можуть приймати навіть немовлята та маленькі діти. Засіб рекомендований для вживання як додаткове джерело заліза для підтримки належного імунітету, розумового та фізичного розвитку дитини. Дітям 1-3 років слід приймати 2 краплі на кг на день, а дітям 4-10 років – 2 мл на день. 1 крапля засобу містить 0,25 мг елементарного заліза, 1 мл – 5 мг. Його перевагами є добра переносимість, а також те, що прийом їжі не впливає на його всмоктування, менша кількість побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту. Текнофер не містить глютену, лактози, пальмової олії, консервантів, що є дуже важливим.

Таким чином, дефіцит заліза – це доволі поширена патологія, яка тісно пов'язана з розладами шлунково-кишкового тракту. Водночас залізо є незамінним елементом для правильного й адекватного функціонування організму, а у дітей є необхідним компонентом розвитку всіх органів, особливо нервової системи. Звичайно, джерелом заліза в основному є харчові продукти, але правильно підібрати збалансований раціон, який би включав щоденну достатню кількість цього мікроелементу, надзвичайно складно. Варто зазначити, що корекція залізодефіцитних станів за рахунок одного лише раціону практично неможлива. Саме тому було розроблено хелат бісгліцинату заліза (Текнофер) – засіб, який є водночас безпечним та зручним у використанні, а також добре переноситься пацієнтами, має хороший комплаєнс та може використовуватися у дітей із супутньою патологією, оскільки не містить глютену та лактози.

Підготувала ***Роксоляна Денисюк***

C. Caffarelli, F. Paravati, M. El Hachem et al.

Ведення дітей з хронічною кропив'янкою: клінічні рекомендації

Хронічна кропив'янка (ХК) – це захворювання, яке характеризується періодичною появою мігруючих патологічних шкірних елементів (пухирів) та/або ангіоневротичного набряку (АНН) і триває понад 6 тижнів. Пухирі мають вигляд піднесених над поверхнею шкіри еритематозних елементів різного розміру та форми, які часто зливаються між собою. Зазвичай симптоми ураження шкіри зникають протягом 24 год. При васкуліті та фізичній кропив'янці, яка виникла внаслідок підвищення тиску, ураження шкіри може зберігатися довше. АНН представлений набряком підшкірної та/або підслизової тканини в ділянці губ, повік, задньої поверхні рук та ніг, мошонки. Ці прояви тривають 1-3 дні, супроводжуються такими симптомами, як біль у місці набряку, відчуття поколювання, печіння чи напруження, але не свербіж. Сьогодні існує велика кількість рекомендацій щодо ведення дорослих пацієнтів з ХК. Але жодна з них не стосується конкретно дитячої популяції. Лише деякі рекомендації щодо цієї категорії пацієнтів тезисно представлені між основними настановами документів. У багатьох документах мало уваги приділяється саме ХК, етіопатогенез якої суттєво відрізняється від гострої кропив'янки (ГК). Інколи частина рекомендацій стосується лише спонтанної ХК. Тому головною метою є створення підходів щодо ведення дітей з ХК у клінічній практиці, які базуються на доказовій медицині.

У 2016 р. за підтримки Італійського товариства з педіатрії, Італійського товариства з алергології та імунології, Італійського товариства з дитячої дерматології було створено мультидисциплінарну групу, котра включала педіатрів, алергологів, імунологів, дерматологів, психологів, а також методистів, які спеціалізуються на обробці даних систематичних оглядів та настанов. Фахівці обрали найбільш актуальні питання щодо ведення ХК у дітей, ухвалили стратегію пошуку та обробки інформації, що включала матеріали, опубліковані з червня 2009 р. до січня 2018 р. Повний перелік використаних джерел доступний за посиланням http://www.siaip.it.

? Яке визначення поняття «хронічна кропив'янка» для пацієнтів педіатричного профілю?

ХК у дітей – це патологія, яка супроводжується щоденною появою пухирів, що не завжди асоційовані з АНН, та триває понад 6 тижнів з можливими «світлими проміжками» при адекватній відповіді організму на призначену терапію.

? Як класифікують ХК у дітей?

Залежно від наявності доказів щодо дії конкретного тригера, ХК у дітей поділяють на спонтанну та індуковану.

? Які етіопатогенетичні механізми розвитку ХК у дітей?

У більшості випадків ХК виникає спонтанно й ідентифікувати провокуючий фактор не вдається. Однак потрібно враховувати, що в основі патогенезу спонтанної ХК можуть лежати аутоімунні процеси. У меншої частини педіатричних пацієнтів ХК пов'язана з дією конкретних факторів, зокрема фізичних.

Діагностика

Метою діагностичного пошуку є виявлення критеріїв, які свідчать про наявність кропив'янки у дитини, проведення диференційної діагностики, ідентифікація можливих тригерів патології, оцінка активності захворювання та рівень контролю над симптомами.

? Які діагностичні критерії дозволяють припустити наявність ХК у дитини?

Рекомендація. *Діагноз ХК у дитини базується на таких критеріях: поява пухирів, свербежу (не є патогномонічною ознакою при АНН), які турбують пацієнта щодня або у більшість днів протягом останніх 6 тижнів. Для верифікації діагнозу ХК проведення лабораторних досліджень не є необхідним (рівень доказовості VI, сила рекомендації A).*

Для встановлення діагнозу ХК оцінюють анамнез захворювання, час та тривалість ураження шкіри. Пухирі при ХК сверблять, схильні до міграції, бліднуть при натисканні. Тривалість одного епізоду ХК зазвичай не перевищує 24 год, проте вони часто повторюються протягом 6 тижнів. АНН характеризується появою нееритематозного набряку (з переважною локалізацією на обличчі, зовнішніх статевих органах, кінцівках), який супроводжується печінням чи болем, триває до 72 год. Специфічного лабораторного чи інструментального тесту для діагностики ХК не існує.

? Яке значення даних анамнезу та об'єктивного обстеження пацієнта у процесі ідентифікації ймовірного тригера захворювання?

Рекомендація. *Дані анамнезу та об'єктивного обстеження є основними орієнтирами у процесі пошуку ймовірного тригера ХК, а також дозволяють оцінити необхідність проведення додаткових методів дослідження (рівень доказовості V, сила рекомендацій A).*

Збір анамнезу є першим кроком діагностичного процесу при ХК. Дані анамнезу дозволяють диференціювати спонтанну та індуковану ХК та виявити конкретний тригер патології.

Клініцисти повинні досліджувати:

- частоту та тривалість шкірних симптомів; наявність пухирів понад 24 год може бути пов'язана з фізичною ХК (на тиск) чи уртикарним васкулітом; тривалість уражень шкіри менше 24 год характерна для фізичної кропив'янки (за виключенням ХК на тиск);
- форму, розмір та особливості розташування пухирів на шкірі;
- наявність ознак ізольованого чи асоційованого АНН;
- сімейний анамнез щодо наявності у членів родини проявів атопії, кропив'янки чи інших системних розладів;
- вік пацієнта на момент появи перших проявів захворювання;
- вплив можливих тригерів алергії (харчові звички, прийом деяких ліків, фізичні фактори), часовий інтервал між дією факторів та появою пухирів;
- обставини, за яких виникають симптоми (день/ніч, вдома/на вулиці тощо);
- симптоми з боку інших органів та систем, які дозволяють припустити наявність іншої соматичної патології (целіакії, уртикарного васкуліту, аутозапальних захворювань, зокрема періодичного кріопірин-асоційованого синдрому);
- інші суб'єктивні симптоми, такі як біль, печіння, свербіж;
- якість життя;
- результати нещодавно проведених тестів;
- ефективність попереднього та теперішнього лікування.

Призначення будь-яких додаткових методів дослідження є доцільним у тому випадку, якщо дані анамнезу чи об'єктивного обстеження свідчать про роль того чи іншого фактора або іншого системного захворювання у патогенезі хвороби (M. Kozel et al., 1998; P. Thomas et al., 2008).

? Чи рекомендується застосування специфічних лабораторних тестів у дітей з ХК для ідентифікації алергену чи інфекційного тригера, якщо у ході загальноклінічного обстеження не встановлено причину захворювання?

Рекомендація. *У випадках коли у ході загальноклінічного обстеження не виявлено взаємозв'язку між дією тригера та появою симптомів, проведення алергологічних тестів на продукти харчування, харчові добавки, інгалянти та медикаменти не рекомендовано (рівень доказовості VI, сила рекомендації D).*

Якщо у ході загальноклінічного обстеження виявлений причинно-наслідковий зв'язок між дією алергену та появою симптомів, отримано позитивний результат IgE-тесту на відповідний алерген, діагноз може бути встановлений на основі покращення стану дитини при обмеженні дії фактора або позитивного провокаційного тесту на цей же алерген (рівень доказовості V, сила рекомендації A).

Проведення діагностичних тестів для виявлення інфекційного захворювання доцільне лише у випадку вагомих припущень щодо патології при загальноклінічному обстеженні пацієнта (рівень доказовості V, сила рекомендації B).

? Чи доцільно проводити аутологічний сироватковий шкірний тест (ASST) для діагностики ХК у дітей?

Рекомендація. *ASST – це скринінговий метод діагностики для виявлення аутоантитіл (рівень доказовості IV, сила рекомендації B). Даний тест не повинен застосовуватися у якості рутинного методу діагностики у дітей з ХК (рівень доказовості IV, сила рекомендації D).*

? Чи доцільно проводити спеціальні обстеження для виключення целіакії, тиреоїдиту, інших аутоімунних та неопластичних захворювань при нестачі даних загальноклінічного обстеження дитини?

Рекомендація. *Хворих дітей слід обстежити на наявність целіакії та захворювань щитоподібної залози (рівень доказовості V, сила рекомендації B), але не аутоімунних та неопластичних захворювань (рівень доказовості V, сила рекомендації D).*

ХК у дітей часто асоційована з гіпотиреоїдизмом (C. Caffarelli et al., 2013; P. Kolkhir et al., 2017; X. Pan et al., 2015; L.M. Fine et al., 2010) та наявністю антитиреоїдних антитіл (P. Kolkhir et al., 2016), целіакією (J.F. Ludvigsson et al., 2013). Є дані, що целіакія може спровокувати розвиток ХК у дитини. Тому навіть при відсутності симптомів цих захворювань необхідно обстежувати усіх пацієнтів (R. Confino-Cohen et al., 2012). Також рекомендовано періодично обстежувати усіх пацієнтів з ХК на наявність гіпотиреозу або антитиреоїдних антитіл, оскільки ці стани можуть розвинутися на тлі ХК.

? Який діагностичний підхід слід застосувати у випадку спонтанної ХК у дитини?

Рекомендація. *Щодо дітей із спонтанною ХК за нестачі даних анамнезу та фізикального обстеження можна розглянути варіант проведення аналізу крові з метою пошуку ознак запалення (лейкоцитарна формула, швидкість осідання еритроцитів, рівень С-реактивного протеїну), а також тестів на наявність целіакії та тиреоїдиту (рівень доказовості V, сила рекомендації B).*

? Чи є доцільним застосування шкали оцінки тяжкості захворювання у педіатричних пацієнтів із спонтанною ХК?

Рекомендація. *Наразі не розроблена шкала оцінки тяжкості ХК для пацієнтів педіатричного профілю. Однак у клінічній практиці педіатри можуть користуватися шкалою оцінки тяжкості захворювання та відповіді на терапію для дорослих (Urticaria Score Activity, 7 – UAS7; рівень доказовості V, сила рекомендації B).*

UAS7 – це шкала, яка передбачає заповнення пацієнтом спеціальної анкети протягом 7 днів, де він щоденно повинен фіксувати інтенсивність свербежу та кількість патологічних шкірних елементів. Після цього визначається ступінь тяжкості захворювання, залежно від загальної суми балів (28-42 балів – тяжка форма ХК, 16-27 балів – ХК середньої тяжкості, 7-15 балів – легка форма ХК, 1-6 балів – добре контрольована ХК, 0 балів – відсутність хвороби). Результати UAS7 слід перевіряти під час кожного візиту до лікаря.

Лікування

? Який препарат вибору для лікування ХК?

Рекомендація. *Н1-антигістамінні препарати (АГП) II покоління є препаратами вибору у лікуванні ХК (рівень доказовості I; сила рекомендації B).*

Результати нещодавнього огляду 73 наукових досліджень (загалом 9759 учасників, включали дітей старше 12 років) показали, що застосування Н1-АГП II покоління приносить користь щонайменше 50% пацієнтів (M. Sharma et al., 2014). У ході проспективного дослідження за участю пацієнтів віком 11-92 роки з ГК чи ХК виявлено, що застосування левоцетиризину 5 мг протягом 2-6 тижнів призводить до покращення стану у 60-80% хворих. Близько 50-74% пацієнтів відзначили покращення якості сну, щоденної активності, а 50-65% хворих оцінили ефект препарату як швидкий (S. Fang et al., 2010). Результати досліджень демонструють добру переносимість Н1-АГП II покоління, за винятком астемізолу та терфенадину.

Н1-АГП слід застосовувати протягом 1-2 тижнів. У разі їх ефективності терапію потрібно продовжити. Кожних 3-6 міс необхідний перегляд терапевтичної схеми.

Левоцетиризин (активний енантіомер цетиризину) затверджений FDA для лікування дітей віком від 6 міс з неускладненими формами спонтанної ХК (F. Hampel et al., 2010). У результаті іншого тривалого наукового дослідження був встановлений сприятливий профіль безпеки та добра переносимість цетиризину та левоцетиризину,

які застосовувалися у подвійній дозі для лікування дітей віком 12-24 міс, що страждали на атопічний дерматит (F. Simons et al., 2007).

? Які заходи слід застосувати, якщо ефект від стандартної дози Н1-АГП II покоління відсутній? Чи слід збільшувати дозу препарату? Чи потрібно призначати інший антигістамінний засіб, якщо контроль над симптомами ХК при застосуванні Н1-АГП II покоління відсутній?

Рекомендація. *У дітей старше 12 років за відсутності адекватного контролю симптомів ХК на тлі застосування стандартної дози Н1-АГП II покоління після оцінки співвідношення ризик/користь слід збільшити добову дозу препарату (за рахунок кратності введення) не більше ніж у 4 рази (рівень доказовості I, сила рекомендації B).*

Що стосується дітей молодше 12 років, результати великого контрольованого дослідження продемонстрували, що подвійна доза Н1-АГП II покоління є цілком безпечною (рівень доказовості I, сила рекомендації C).

Багато науковців відзначили високу ефективність стратегії збільшення дози Н1-АГП II покоління (до 4 разів) для досягнення контролю над симптомами захворювання без зміни профілю безпеки цих препаратів (M. Sharma et al., 2014, M. Hoxha et al., 2011). Ця стратегія також представлена у Європейських рекомендаціях та базується на співвідношенні користь/ризик (T. Zuberbier et al., 2018; рис.).

? Чи доцільним є застосування комбінації Н1-АГП I покоління з Н1-АГП II покоління чи Н2-АГП у випадку відсутності адекватного контролю над симптомами ХК?

Рекомендація. *Застосування комбінації Н1-АГП I покоління з Н1-АГП II покоління та Н1-АГП I покоління та Н2-АГП не рекомендоване у пацієнтів з ХК (рівень доказовості I, сила рекомендації D).*

Незважаючи на це, у практичній діяльності інколи застосовуються комбіновані схеми із включенням різних АГП. Згідно з висновками систематичного огляду дані, які могли б стати підставою для рекомендації цієї стратегії, відсутні (M. Sharma et al., 2014). В одному дослідженні на дорослих пацієнтах з ХК було продемонстровано, що доповнення терапії Н1-АГП II покоління (левоцетиризином) Н1-АГП I покоління (гідроксизином) не є більш ефективним, ніж застосування лише левоцетиризину (M. Staevska et al., 2014). Інший систематичний огляд досліджень, які проводилися на дорослих пацієнтах, підтвердив низьку ефективність лікування хворих на ХК за допомогою Н2-АГП (Z. Fedorowicz et al., 2012).

? Які існують альтернативні методи лікування дітей з ХК у випадку неадекватного контролю симптомів захворювання за допомогою Н1-АГП II покоління?

У рефрактерних до Н1-АГП II покоління педіатричних пацієнтів пропонуються варіанти терапії 2-ї та 3-ї лінії. Проте переконливі клінічні дані щодо ефективності цих методів відсутні або мають низьку якість. Виключенням є застосування омалізумабу.

Тому у дітей старше 12 років, які страждають від спонтанної ХК, у випадку недостатнього контролю над симптомами захворювання на тлі застосування Н1-АГП II покоління у терапевтичну схему слід включити омалізумаб (рівень доказовості I, сила рекомендації A).

Циклоспорин А

Рекомендація. *Слід розглянути можливість застосування циклоспорину А у пацієнтів, у яких не досягнуто достатнього контролю над симптомами спонтанної ХК на тлі комбінованого лікування Н1-АГП II покоління та омалізумабом або у випадку недоступності омалізумабу для хворого. Застосування засобу обмежене рядом побічних ефектів (рівень доказовості V, сила рекомендації C).*

Системні кортикостероїди

Рекомендація. *Можливе застосування коротких курсів гормональної терапії (до 10 днів) у випадку тяжких загострень ХК (рівень доказовості VI, сила рекомендації B).*

Слід уникати тривалих курсів гормонотерапії через високий ризик виникнення побічних ефектів (рівень доказовості VI, сила рекомендації E).

Монтелукаст

Рекомендація. *У випадку недостатнього контролю симптомів спонтанної ХК на тлі лікування стандартною дозою Н1-АГП II покоління терапевтична схема може бути доповнена монтелукастом (рівень доказовості VI, сила рекомендації C).*

Інші методи лікування

Достовірних даних щодо оцінки ефективності інших методів лікування ХК у дітей немає (рівень доказовості VI, сила рекомендації D).

? Чи впливає ХК на якість життя пацієнта? Який психологічний тягар відчувають такі пацієнти? Яким чином слід вирішувати психологічні негаразди у хворого?

Рекомендації:

- *наявність ХК у дитини негативно впливає на якість її життя та життя її родичів. Найбільш ефективним інструментом для оцінки цього впливу є атмосфера турботи у родині. Для встановлення усіх обставин використовуються анкети (рівень доказовості V, сила рекомендації B);*

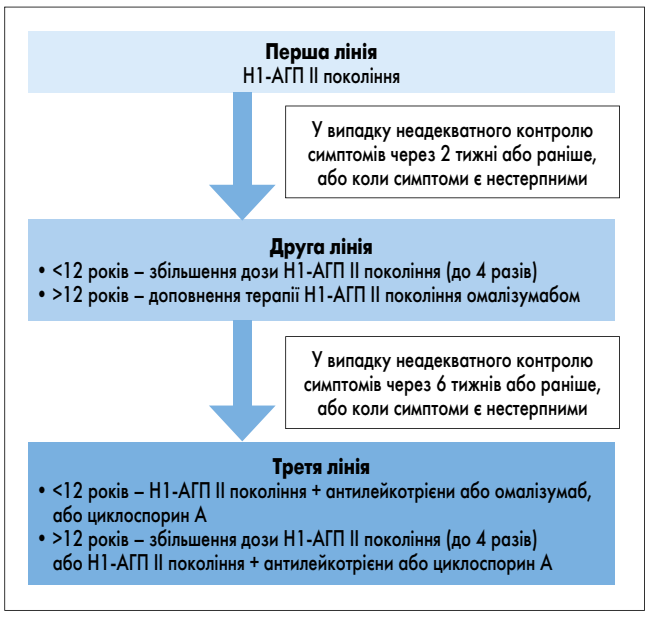


Рис. Алгоритм терапії хронічної кропив'янки
(EAACI/GA2LEN/EDF/WAO, 2018)

- *включення до комплексної терапевтичної схеми психологічних та емоційних заходів було б доречним при веденні усіх пацієнтів з ХК. Регулярний моніторинг емоційного статусу дитини за допомогою періодичних психологічних консультацій може зменшити вірогідність дезадаптації, запобігти або виявити ранні стадії психологічних розладів та своєчасно вжити необхідних заходів (рівень доказовості VI, сила рекомендації B);*
- *у пацієнтів з ХК рекомендовано дослідити наявність симптомів тривожності, депресії, ізольованості, стресових явищ; також корисно оцінити психологічний стан батьків, братів та сестер, взаємовідносини у родині (рівень доказовості VI, сила рекомендації B);*
- *у мультидисциплінарну стратегію ведення пацієнта рекомендовано включити психологічний підхід, орієнтований на співчуття, взаємодопомогу шляхом пошуку спільної мови лікаря та хворого (рівень доказовості VI, сила рекомендації B);*
- *рекомендовано, щоб психологічна консультація відбувалася за наявності правильних взаємовідносин між пацієнтом/командою/членами родини (рівень доказовості VI, сила рекомендації B);*
- *тип психологічної допомоги (індивідуальний чи груповий) залежить від рішення лікаря та можливостей родини (рівень доказовості VI, сила рекомендації B).*

Переклала з англ. ***Ілона Цюпа***

Респіраторні алергози у дітей: роль педіатра та алерголога

У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Четвертий академічний симпозіум», яка відбулася в м. Трускавці, у форматі міждисциплінарного тріо на тему респіраторних алергозів у дітей дискутували провідні вітчизняні експерти.

Т.Р. Уманець

Г.В. Бекетова

С.М. Недєльська

Головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук Тетяна Рудольфівна Уманець актуалізувала проблему респіраторних алергозів у педіатрії.

– Респіраторні алергози належать до найбільш поширених захворювань дитячого віку. Сьогодні поширеність алергічних респіраторних захворювань сягнула масштабів пандемії. У країнах Європи близько половини населення страждає від тих чи інших проявів алергії, причому на частку педіатричних хворих припадає аж 30%. За різними даними, поширеність бронхіальної астми (БА) серед дітей становить 5-10%, сезонного алергічного риніту (АР) – 20-40%, цілорічного АР – 1-13%. БА та АР є взаємопов'язаними захворюваннями, про що свідчать епідеміологічні дані: 15-40% пацієнтів з АР мають БА, а у 75-80% хворих на БА наявні симптоми АР. Ця статистика стала підставою для того, щоб рекомендувати обстежувати пацієнтів з БА на наявність АР і навпаки.

Вітчизняна статистика щодо кількості хворих дітей на БА та АР істотно відрізняється від світових даних. Поширеність БА серед дітей у світі коливається в межах 7-10%, в Україні, згідно з офіційними даними, вона становить 0,49%. За період спостереження з 2013 по 2017 рр. в Україні відзначається зниження рівня поширеності БА серед дитячого населення на 9,4% у віковій групі 7-14 років та на 6,1% у віковій групі 15-17 років. Така ж ситуація склалася щодо АР: у світі його поширеність коливається в межах 20-40%, тимчасом як, за офіційними даними, в Україні цей показник становить 0,51%; протягом 2013-2017 рр. поширеність АР серед дітей знизилася на 9,3%.

Проте ця, на перший погляд, позитивна епідеміологічна тенденція насправді є результатом пізньої верифікації діагнозу та гіподіагностики респіраторних алергозів у дітей. Наслідками пізньої верифікації діагнозу БА є розвиток незворотних змін у легенях, тяжкої БА в майбутньому, а також збільшення витрат на лікування (повторні курси антибіотикотерапії, застосування інгаляційних гормональних препаратів, потреба у тривалому прийомі муколітиків і бронхолітиків, стаціонарному лікуванні) та збільшення професійного навантаження на медичних працівників. Тому проблема своєчасної діагностики та призначення адекватного лікування є надзвичайно актуальною для педіатрів.

Метою терапії алергічних респіраторних захворювань є повний контроль над перебігом хвороби, відсутність симптомів патології, незапланованих візитів до лікаря та необхідності у невідкладній допомозі. Успішне лікування педіатричного хворого на БА повинне забезпечити повноцінне життя без обмеження фізичної активності, а також мати сприятливий віддалений прогноз щодо життя та здоров'я дитини.

Гіподіагностика БА та АР серед дитячого населення є актуальною медико-соціальною проблемою, котра потребує негайного вирішення. Одним із важливих кроків є оптимізація діагностичного процесу та забезпечення правильного, а головне, послідовного маршруту пацієнта.

Кількість потенційних хворих на БА в Україні складає 400 тис., на АР – близько 1 млн. Відповідно до Європейських стандартів на 50 тис. населення повинен бути щонайменше 1 лікар-алерголог та не менше одного алергоцентру на 750 тис. населення. Станом на 2016 р. 7 614 006 дітей обслуговують лише 107 дитячих алергологів (0,01 дитячий алерголог на 1000 українських дітей). За період з 2012 по 2017 рр. забезпеченість українського населення дитячими алергологами знизилася. Водночас значимість лікарів первинної ланки, у тому числі педіатрів, у ранній діагностиці респіраторних алергозів є дуже високою.

Заслужений лікар України, завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова зосередила увагу присутніх на діагностиці алергозів у дітей на етапі первинної ланки медичної допомоги.

– Перед вітчизняною медичною спільнотою протягом тривалого часу стоїть питання: як підвищити рівень своєчасності діагностики й терапії алергічних респіраторних захворювань у дітей? Розв'язання цієї проблеми потребує участі міждисциплінарної команди. Слід зазначити, що сьогодні на базі кафедри педіатрії № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика ведеться активна робота щодо підготовки дитячих алергологів, що є важливим кроком на шляху подолання проблеми пізньої діагностики алергічних захворювань у дітей. Проте не менш важливим є підвищення рівня базових знань лікарів першого контакту (сімейних лікарів, педіатрів), у компетенції яких своєчасно запідозрити алергічну патологію та побудувати правильний маршрут пацієнта.

У 2018 р. було проведено дослідження, яке дозволило визначити 10 найпоширеніших діагнозів, які встановлюються на педіатричному прийомі: гостра респіраторна вірусна інфекція (37,0%), гострий бронхіт (10,4%), гострий ринофарингіт (4,4%), гострий фарингіт (2,6%), гострий трахеїт (2,3%), гострий риніт (1,8%), гострий тонзиліт (1,7%), гострий риносинусит (1,7%), гострий трахеобронхіт (1,3%) та гострий обструктивний бронхіт (1,3%). Найчастішими симптомами перелічених нозологій є кашель і нежить, які також можуть свідчити про наявність алергічного респіраторного захворювання, про що часто забувають педіатри. Таким чином, під маскою гострої респіраторної інфекції (ГРІ) може ховатися хронічне запалення дихальних шляхів.

7 найпоширеніших причин гіподіагностики БА та АР у дітей:

- хронічний кашель і/або закладеність носа мають безліч причин;
- бронхообструктивний синдром (БОС) не завжди свідчить про наявність у дитини БА;
- відсутність епізодів задишки не завжди свідчить про відсутність БА;
- катаральний синдром є неспецифічним;
- батьки не завжди можуть точно описати симптоми, наявні у їхньої дитини;
- у дітей молодшого віку діагноз БА є клінічним (без даних спірометрії);
- батьки недооцінюють реальний стан дитини, заперечують діагноз та ігнорують звернення до фахівця (алерголога, пульмонолога).

Цікаво, що батьки самі часто відтерміновують початок лікування, адже вважають, що такі симптоми, як нежить і кашель, можуть регресувати самостійно. Усім добре відомий такий вираз, що «нежить, якщо його не лікувати, минає за 7 днів». Та чи насправді це так?

Дані систематичного огляду, у якому було проаналізовано 22 182 джерела, 23 випробування та 25 обсерваційних досліджень щодо тривалості симптомів при респіраторних інфекціях у дітей, демонструють, що середня тривалість інфекцій верхніх дихальних шляхів (англ. *common cold*) складає 15 днів, болю в горлі – 2-7 днів, кашлю – до 25 днів (M. Thompson et al., 2013).

Часто через неспецифічність симптомів респіраторних алергозів педіатри опускають такі діагнози, як БА та АР. Тому найкращим порадником у справі своєчасного виявлення респіраторних захворювань алергічного генезу в дітей є дитячий алерголог.

Т.Р. Уманець розповіла про кашель крізь призму респіраторних алергозів.

– Кашель – це симптом, який супроводжує великий перелік захворювань. Знання диференційних відмінностей кашлю при різних нозологіях, зокрема хронічного кашлю при респіраторних алергозах і гострого кашлю при ГРІ, дозволить педіатрам своєчасно запідозрити та виявити БА чи АР.

Характеристики кашлю, які повинні насторожити лікаря:

- рецидивуючий або персистуючий кашель, який може посилюватися вночі або супроводжуватися свистячим чи утрудненим диханням;
- кашель, який виникає при фізичному навантаженні, під час сміху, плачу, вдихання тютюнового диму, поза епізодами ГРІ;
- сезонний кашель (у період цвітіння рослин) або після контакту з алергічним чинником.

Важливою умовою диференційної діагностики алергічних захворювань є детальний збір анамнезу. Слід розпитати у батьків, чи є в дитини родичі з будь-якими атопічними захворюваннями, чи виникали в дитини інші прояви алергії (харчової алергії, атопічного дерматиту тощо).

Для оптимізації роботи лікарів першого контакту, у тому числі педіатрів, розроблені спеціальні опитувальники для визначення ризику розвитку БА у дитини з повторними епізодами бронхообструкції (3 та більше протягом року). Вони є допоміжним інструментом для педіатра і легко можуть використовуватися у повсякденній клінічній практиці.

Клінічний випадок 1

Хлопчик Д., 4 роки, потрапив до алергоцентру ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової

НАМН України» зі скаргами на епізодичний кашель і часті випадки гострого обструктивного бронхіту.

Анамнез життя: в 6 міс – легкий перебіг атопічного дерматиту, з 2-х років – часті епізоди ГРІ, які супроводжувалися БОС.

Сімейний анамнез не обтяжений.

Анамнез захворювання: вищевказані скарги турбують пацієнта протягом 2 років. За останній рік у пацієнта було 5 епізодів бронхообструкції на тлі ГРІ, останній із яких потребував госпіталізації. Слід зазначити, що в період між ГРІ у дитини виникав кашель під час фізичних навантажень. Під час загострень хлопчик приймав комбінований бронхолітик та інгаляційний глюкокортикостероїд (ГКС). У 2017 р. дитині було призначено монтелукаст протягом місяця. Після відміни препарату виник рецидив БОС і кашлю.

Дані об'єктивного обстеження: загальний стан – відносно задовільний, дитина активна. Шкіра суха, у зоні ліктьових і колінних згинів – ліхеніфікація, одиничні папульозні елементи, екскоріації. Носове дихання вільне. Аускультація легень – дихання везикулярне, перкусія – ясний легеневий звук. З боку інших органів і систем – без патологічних змін.

Коментар до клінічного випадку 1

Педіатр вчасно запідозрив БА та призначив пробну терапію монтелукастом. Проте такого пацієнта раціонально одразу направити до дитячого алерголога для прийняття оптимальної терапевтичної стратегії.

Наявність у дитини до 3-х років більше ніж 4 епізодів *wheezing* протягом останнього року має насторожити батьків і педіатра. Для оцінки ризику розвитку БА в дитини аналізують наявність великих (необхідна наявність 1) та малих (необхідна наявність 2) факторів ризику. До першої групи належать БА у батьків, атопічний дерматит у дитини та сенсибілізація не менш як до одного аероалергену. До групи малих факторів ризику відносять еозинофілію, АР, харчову алергію та наявність свистячих хрипів поза симптомами ГРІ. Проте слід пам'ятати, що ці фактори не є абсолютними ознаками, які підтверджують або спростовують діагноз БА.

Після обстеження дитини вузьким спеціалістом Алергологічного центру був встановлений діагноз: бронхіальна астма, атопічна форма, персистуючий перебіг. Дихальна недостатність 0. Атопічний дерматит, дитяча форма, підгострий легкий перебіг.

Рекомендоване лікування: препарат Глемонт 4 мг (по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 3 міс), при утрудненому диханні – сальбутамол 100 мкг, догляд за шкірою, огляд у спеціаліста через 6-8 тижнів лікування.

Чому Глемонт?

Монтелукаст – це ефективний засіб для досягнення контролю над перебігом БА у дітей. Сьогодні на ринку представлено багато лікарських засобів монтелукасту. При виборі оптимального препарату для лікування алергічного захворювання у дітей важливо враховувати такі характеристики:

- відсутність барвників, ароматизаторів, які можуть виступати в ролі тригера алергії;
- мінімальна кількість допоміжних речовин;
- тривалий профіль безпеки;
- тривала дія, що дозволить знизити кратність застосування препарату та підвищити комплаєнтність лікування.

Лікарський засіб Глемонт – білого кольору, не містить оксиду заліза, до його складу входить мінімальна кількість допоміжних речовин порівняно з іншими препаратами монтелукасту.

Сьогодні доступні публікації щодо препарату Глемонт та його можливостей в лікуванні дітей з БА та АР. Зокрема, науковці Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України (Ю.Г. Антипкін, Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин, О.І. Пустовалова, Н.Г. Чумаченко «Ефективність застосування монтелукасту у дітей дошкільного та шкільного віку з легким персистуючим перебігом бронхіальної астми», 2016) вказали на достатню ефективність, добру переносимість та високу прихильність до лікування препаратом монтелукасту, що дозволяє рекомендувати його для ініціації пробної терапії у дітей дошкільного віку з високим ризиком розвитку БА, а також як засіб для монотерапії легкої персистуючої БА у дітей різних вікових груп і включення його у комбіновані схеми базисного лікування.

Професор Г.В. Бекетова продемонструвала клінічний випадок, з яким часто у своїй практичній діяльності стикаються педіатри.

Клінічний випадок 2

Дівчинка С., 2 роки 1 міс. Батьки з дитиною звернулися до педіатра у зв'язку зі скаргами на частий кашель.

Анамнез життя: дитина народилася на 37 тижні гестації, після народження виявлено гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Протягом життя 5 разів хворіла на ГРІ.

Анамнез захворювання: захворіла 3 дні тому після контакту з хворою на ГРІ сестрою. У 1-й день захворювання підвищилася температура тіла до 39,2 °С, з'явилася ринорея, закладеність носа. На 3-й день захворювання з'явився рідкий малопродуктивний кашель, на 4-й день кашель почав турбувати вночі.

Дані об'єктивного обстеження: частота дихання – 35 дихальних рухів на 1 хв, частота серцевих скорочень – 124 уд./хв, періоральний ціаноз під час плачу. Перкусія легень: мозаїчний перкуторний тон. Аускультація легень: дихання жорстке, різнокаліберні вологі хрипи з обох боків.

Результати додаткових методів обстеження: загальний аналіз крові в межах норми.

Оскільки в цьому клінічному випадку відсутні тривожні симптоми, які могли б свідчити про наявність позалікарняної пневмонії у дитини (повторне підвищення температури тіла, ознаки дихальної недостатності, періоральний ціаноз у спокої, крепітація при аускультації тощо), встановлено діагноз ГРІ, гострий бронхіт.

Коментар до клінічного випадку 2

Кашель – це найбільш тривалий симптом ГРІ, який істотно знижує якість життя пацієнта. В основі ГРІ будь-якої етіології лежить запалення, що складається з 4 послідовних етапів: альтерації, ексудації, проліферації та репарації. Цей процес є причиною трансформації сухого кашлю у вологий: у фазу альтерації, коли відбувається пошкодження клітин і подразнення рецепторів, виникає сухий кашель; у фазу ексудації на тлі виходу рідини в тканини та органи розвивається вологий кашель. Цей аспект патогенезу кашлю має враховуватися при лікуванні.

Найбільш ефективним способом лікування кашлю є вплив на основні патогенетичні ланки симптому. Такий механізм дії мають комбіновані лікарські засоби, наприклад препарат Аскоріл. До його складу входить мукогідрант гвайфенезин, мукоактивний агент опосередкованої дії з протизапальним ефектом (бронхолітик) сальбутамол та мукокінетик бромгексин у мінімально значущих терапевтичних дозах. Синергічна дія компонентів препарату Аскоріл сприяє швидкому відновленню евакуаторної функції дихальних шляхів. Відповідно до клінічних рекомендацій для сімейних лікарів 2017 р., застосування комбінації гвайфенезину, сальбутамолу та бромгексину у терапії кашлю (у тому числі тривалого постінфекційного кашлю, який супроводжується прихованим бронхоспазмом внаслідок гіперреактивності бронхів) є доцільним з точки зору анатомо-фізіологічних особливостей дихальної системи дітей.

Цікавий клінічний випадок аудиторії продемонструвала **завідувач кафедри факультетської педіатрії Запорізького національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Світлана Миколаївна Недєльська**, а також обґрунтувала важливість тісної співпраці алерголога та педіатра в аспекті ведення педіатричного пацієнта з респіраторним алергозом.

Клінічний випадок 3

Дитина І., 3 роки, скарги на кашель, чхання, закладеність носа, свербіж носа та очей, ринорею; температура тіла та апетит нормальні.

Анамнез життя: часті епізоди ГРІ, харчова алергія. Дитина постійно контактує з домашньою твариною (котом) без негативних наслідків для її здоров'я.

Анамнез захворювання: 08.2018 перехворіла на ГРІ з затяжним кашлем. Після одужання дитина відпочивала у сільській місцевості. Через два тижні з'явився кашель, чхання, закладеність носа, свербіж носа й очей. Після повернення додому в дитини спостерігалося наростання симптомів, з'явилися густі виділення з носа, зберігався вологий кашель.

За рекомендаціями сімейного лікаря дитина почала приймати антибіотики, які не дали ефекту.

Дані додаткових методів обстеження. Загальний аналіз крові: еритроцити – 3,8 Г/л, Hb – 124 г/л, лейкоцити – 6,9x10^9/л, еозинофіли – 3%, паличкоядерні – 4%, сегментоядерні – 42%, лімфоцити – 49%, моноцити – %, ШОЕ – 3 мм/год, консультація ЛОР – риносинусит.

Призначено другий курс антибіотикотерапії, місцеве лікування риносинуситу – без покращення.

Було вирішено провести додаткове алергологічне обстеження, у результаті якого виявлена висока імовірність атопії (позитивний фадіотоп); рівень загального IgE та еозинофільно-катіонного білка вище вікової норми у 3 рази.

Призначене лікування: режимні заходи, лаваж слизової оболонки носа, топічні ГКС (Гленспрей 1 раз на добу) та антилейкотрієновий засіб (Глемонт 4 мг на ніч). На тлі терапії відмічалася позитивна клінічна динаміка.

Коментар до клінічного випадку 3

Для лікування дитини з респіраторним алергозом лікар обрав топічний ГКС Гленспрей, тому що: мометазону фуроат характеризується мінімальною системною біодоступністю (до 0,1%), унікальний пристрій сприяє рівномірному та точному розподіленню засобу на початку та наприкінці застосування спрею, може застосовуватися у дітей з 2-річного віку.

Ураховуючи патогенез алергічного запалення, з метою блокування медіаторів другої фази (простагландинів, лейкотрієнів, фактора активації тромбоцитів) обґрунтованим є застосування антилейкотрієнового засобу монтелукасту (Глемонт). Цей лікарський засіб дозволяє контролювати симптоми алергічного запалення на всій протяжності респіраторного тракту (порівняно з антигістамінними препаратами, котрі діють переважно у верхніх відділах).

Призначення препарату Глемонт на первинному етапі медичної допомоги не лише дозволяє досягти адекватного контролю над симптомами захворювання, але й дає можливість алергологу коректно спланувати обстеження пацієнта: монтелукаст не впливає на результати алерготестування, на відміну від антигістамінних засобів.

Таким чином, особливостями перебігу ГРІ на тлі респіраторного алергозу є: більш виражений катаральний синдром, гіперреактивність бронхів із розвитком БОС, тривалий постінфекційний кашель, загроза розвитку алергії на рослинні засоби, прийом антибіотиків, потреба у призначенні додаткової протизапальної терапії.

Успішний результат ведення педіатричного пацієнта з респіраторним алергозом залежить від злагодженості роботи педіатра й алерголога. У компетенцію вузького спеціаліста входить проведення алергодіагностики, призначення алергенспецифічної імунотерапії, навчання батьків. Проте педіатр – це лікар першого контакту з пацієнтом, на плечі якого лягає проведення профілактичних заходів, консультування батьків, рання діагностика алергічної патології, самостійне та своєчасне призначення пробної терапії та ефективна співпраця з алергологом.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

ГЛЕМОНТ
МОНТЕЛУКАСТ НАТРІЮ
Glenmark
НЕХАЙ РОЗВИВАЄТЬСЯ ТАЛАНТ, А НЕ ХВОРОБА!

СКОРОЧЕНІ ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ

ГЛЕМОНТ

Діюча речовина: монтелукаст; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить монтелукасту натрію еквівалентно монтелукасту 10 мг. *Допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, Опадрі жовтий (гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), оксид заліза жовтий (Е 172), віск карнаубський, оксид заліза червоний (Е 172)). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. ***Показання.*** Додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з персистуючою астмою від легкого до помірного ступеня, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою β-агоністів короткострокової дії, що застосовуються у разі необхідності. Симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту у хворих на бронхіальну астму. Профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичними навантаженнями.Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. ***Спосіб застосування та дози.*** Препарат призначений для застосування дорослим та дітям віком від 15 років. Пацієнтам з астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічним) призначають по 1 таблетці 10 мг 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні із сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендована доза становить 1 таблетка 10 мг 1 раз на добу, ввечері. *Дітям.* Застосовують дітям віком від 15 років. Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням. ***Побічні реакції.*** Побічні реакції, зареєстровані під час клінічних досліджень з частотою від ≥ 1/100 до <1/10: *інфекції та інвазії:* інфекції верхніх дихальних шляхів; *з боку нервової системи:* головний біль; *з боку шлунково-кишкового тракту:* біль у животі; *загальні розлади:* спрага. Побічні реакції, зареєстровані у постмаркетинговому періоді: *з боку кровоносної і лімфатичної системи:* тенденція до посилення кровотечивості; *з боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки; *з боку психіки:* порушення сну, у тому числі нічні кошмари, галюцинації, безсоння, тощо; *з боку нервової системи:* млявість і запаморочення, парестезія/гіпестезія, напади; *з боку серцево-судинної системи:* відчуття серцебиття; *з боку шлунково-кишкового тракту:* діарея, сухість у роті, диспепсія, нудота, блювання; *з боку гепатобіларної системи:* підвищення рівнів трансаміназ сироватки (АЛТ, АСТ), гепатит (холестатичний гепатит, печінковоклітинні порушення); *з боку шкіри і підшкірних тканин:* ангіоневротичний набряк, гематома, кропив'янка, тощо; *з боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини:* артралгія, міалгія, включаючи м'язові судоми;*загальні розлади та місцеві реакції:* астенія/втома, відчуття дискомфорту, набряк, гарячка. У поодиноких випадках під час лікування монтелукастом хворих на астму описано виникнення носової кровотечі, синдрому Чарга–Страуса (СЧС) (див. розділ «Особливості застосування»). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Гленмарк Фармасьютикалз Ltd. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Дірянка № С-7, промислова зона Колаваль, Колаваль, Бардез, Гоа – 403 513, Індія. Реєстраційне посвідчення № UA/14000/01/01 від 31.10.2014 дійсне до 31.10.2019. Наказ МОЗ №1772 від 12.08.2019.

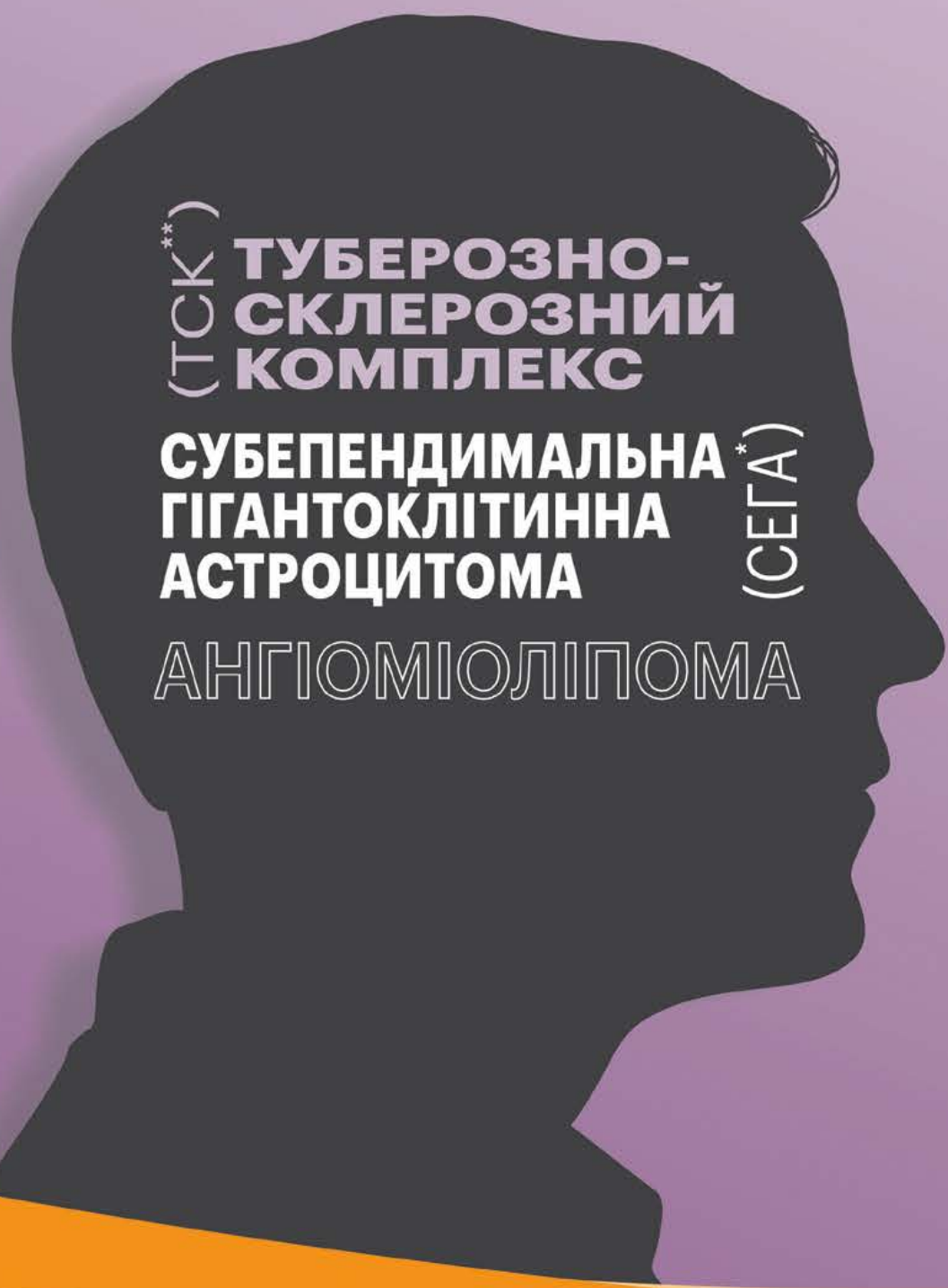
ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ

Діюча речовина: монтелукаст; 1 таблетка містить монтелукасту натрію еквівалентно монтелукасту 4 мг або 5 мг. *Допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, аспартам (Е 951), ароматизатор вишневий. ***Показання.*** Жувальні таблетки Монтелукаст 4 мг рекомендовані для дітей віком від 2 до 5 років; жувальні таблетки Монтелукаст 5 мг рекомендовані для дітей віком від 6 до 14 років: • як додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з персистуючою астмою від легкого до помірного ступеня, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою β-агоністів короткострокової дії, що застосовуються при необхідності; • як альтернативний спосіб лікування замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдів для пацієнтів з персистуючою астмою легкого ступеня, в яких не було нещодавно серйозних нападів астми, що потребують пероурального прийому кортикостероїдів, а також для тих пацієнтів, у яких виявлено непереносимість інгаляційних кортикостероїдних препаратів; • як профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичними навантаженнями; • для полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. ***Спосіб застосування та дози.*** *Дітям віком від 2 до 5 років.* Пацієнтам з астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічним) рекомендована доза становить 1 жувальна таблетка по 4 мг 1 раз на добу. *Дітям віком від 6 до 14 років.* Пацієнтам з астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічним) рекомендована доза становить 1 жувальна таблетка по 5 мг 1 раз на добу. Для лікування астми жувальну таблетку слід приймати ввечері за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому підбирають індивідуально. Для пацієнтів віком від 15 років рекомендується застосовувати таблетки монтелукасту з дозуванням 10 мг. *Дітям.* Застосовують дітям віком від 2 років. Дітям віком від 6 місяців до 2 років застосовують препарат у вигляді гранул по 4 мг. ***Побічні реакції.*** Побічні реакції, зареєстровані під час клінічних досліджень з частотою від ≥ 1/100 до <1/10: *інфекції та інвазії:* інфекції верхніх дихальних шляхів; *з боку нервової системи:* головний біль; *з боку шлунково-кишкового тракту:* біль у животі; *загальні розлади:* спрага. Побічні реакції, зареєстровані у постмаркетинговому періоді: *з боку кровоносної і лімфатичної системи:* тенденція до посилення кровотечивості; *з боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки; *з боку психіки:* порушення сну, тощо; *з боку нервової системи:* млявість і запаморочення, парестезія/гіпестезія, напади; *з боку серцево-судинної системи:* відчуття серцебиття; *з боку шлунково-кишкового тракту:* діарея, сухість у роті, диспепсія, нудота, блювання; *з боку гепатобіларної системи:* підвищення рівнів трансаміназ сироватки (АЛТ, АСТ), гепатит (холестатичний гепатит, печінковоклітинні порушення); *з боку шкіри і підшкірних тканин:* ангіоневротичний набряк, гематома, кропив'янка, свербіж, тощо; *з боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини:* артралгія, міалгія, включаючи м'язові судоми; *загальні розлади та місцеві реакції:* астенія/втома, відчуття дискомфорту, набряк, гарячка. У поодиноких випадках під час лікування монтелукастом хворих астмою описано виникнення носової кровотечі, синдрому Чарга – Страуса (СЧС) (дивись розділ «Особливості застосування»). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Гленмарк Фармасьютикалз Лтд. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Село Кішанпура, Бадді-Нагаларр Роуд, тексіл Бадді, р-н Солан, (Х.П.) 173 205, Індія. Реєстраційне посвідчення № UA/13872/01/01, UA/13872/01/02 від 30.08.2019, строк дії необмежений. Наказ МОЗ №1925 від 30.08.2019.

* О.М. Охотнікова. Ефективність застосування протизапального препарату антилейкотрієнової дії – монтелукасту натрію як засобу контролюючої терапії бронхіальної астми та алергічного риніту у дітей // Здоровье ребенка.- 2016.– 4 (72).– С.19-28, ** О.М. Охотнікова. Ефективність застосування протизапального препарату антилейкотрієнової дії – монтелукасту натрію як засобу контролюючої терапії бронхіальної астми та алергічного риніту у дітей // Здоровье ребенка.– 2016.– 4 (72).– С.19-28 – стосується у базисній терапії середньотяжкої астми.
З повною інформацією можна ознайомитися в інструкціях для медичного застосування препаратів ГЛЕМОНТ та ГЛЕМОНТ таблетки жувальні. Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформацію підготовлено: вересень 2019.

АФІНІТОР

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



* СЕГА – субепендимальна гігантоклітинна астроцитома
** ТСК – туберозно-склерозний комплекс

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Афінітор.
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. Наказ МОЗ України 29.11.2017 №1495

АФІНІТОР
таблетки
еверолімус

Література:
1. Bissler J., Kingswood J., Radzikowska E, Zonnenberg B, Elena Belousova, 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.

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій, інших заходів або для прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено.

Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс».

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

1129408/AFI/03.19/A3/15000

NOVARTIS

Lorena Lechuga, David Neal Franz, США

Застосування еверолімусу як ад'ювантної терапії у пацієнтів з парціальними нападами судом, асоційованими з туберозним склерозом

Туберозно-склерозний комплекс (TSC) – це мультисистемне генетичне захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування, частота якого серед новонароджених становить приблизно 1:6000. Патологія пов'язана з мутаціями генів *TSC1* і *TSC2*, які призводять до втрати функції білків гамартину та туберину, що супроводжується подальшою активацією комплексу мішені рапаміцину ссавців (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1). Результатом гіперактивації mTORC1 є ріст доброякісних пухлин у різних органах із переважною локалізацією у головному мозку, нирках, шкірі, легенях, органі зору, печінці. Існують також повідомлення про наявність пухлин таких рідкісних локалізацій, як кістки та підшлункова залоза.

Найчастішими клінічними проявами TSC є неврологічні порушення, зокрема майже у 90% хворих розвивається епілепсія, часто цей прояв маніфестує у дітей до 1 року. За результатами ретроспективного дослідження приблизно у 2/3 пацієнтів з TSC-асоційованими нападами судом виявляють так звану рефрактерну епілепсію. Це стан, при якому застосування щонайменше трьох протиепілептичних препаратів (ПЕП) не забезпечувало контролю судом. До запровадження інгібіторів mTOR для лікування субепендимальної гігантоклітинної астроцитоми (SEGA), лімфангіолейоміоматозу, ангіоміоліпоми нирок у пацієнтів з TSC специфічної терапії не існувало, і при клінічній маніфестації хвороби застосовували лише симптоматичну терапію.

Сьогодні діагностика та лікування пацієнтів з TSC проводиться відповідно до консенсусних рекомендацій, прийнятих ще у 2012 р., у яких обґрунтовується доцільність застосування ПЕП як 1-ї лінії терапії. На вибір ПЕП впливають вік хворого, варіант епілептичного синдрому та тип нападів судом. Зазвичай перевагу надають монотерапії (як варіанту з меншою кількістю побічних ефектів), проте за відсутності бажаного ефекту призначають комбіновані схеми. Застосування комбінації ПЕП, спрямованих на різні механізми розвитку судом, більш ефективне, особливо через те, що така стратегія дозволяє підсилити ергічні гальмівні процеси γ-аміномасляною кислотою. Інші методи лікування застосовують як 2-гу та 3-ю лінії терапії, вони включають введення кортикостероїдів або адренокортикотропного гормону (при інфантильних спазмах), хірургічне втручання, стимуляцію блукаючого нерва, кетогенну дієту та застосування інгібіторів mTOR. Оперативне втручання як метод лікування слід розглянути негайно у пацієнтів з рефрактерною епілепсією (щонайменше до двох ПЕП), особливо у дітей раннього віку, оскільки раннє проведення операції може збільшити шанси на повне усунення нападів судом.

Нещодавно у США та країнах Європейського Союзу на підставі результатів подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази був схвалений інгібітор mTOR еверолімус як препарат для ад'ювантної терапії рефрактерних TSC-асоційованих парціальних нападів судом.

Еверолімус

Результати дослідження III фази EXIST-3 показали, що введення еверолімусу, який раніше застосовували для лікування TSC-асоційованої SEGA та ангіоміоліпоми нирок, сприяє редукції нападів судом. Згодом ці висновки стали підставою для схвалення препарату для лікування рефрактерних парціальних нападів судом у хворих із TSC. Ще одним інгібітором mTORC1, ефективність якого оцінювали у пацієнтів з TSC, є сиролімус. Проте результати відкритого кросовер-дослідження, у якому вивчали дію сиролімусу як додаткової терапії фармакорезистентної TSC-асоційованої епілепсії, показали, що прийом цього засобу не супроводжується зниженням частоти нападів судом.

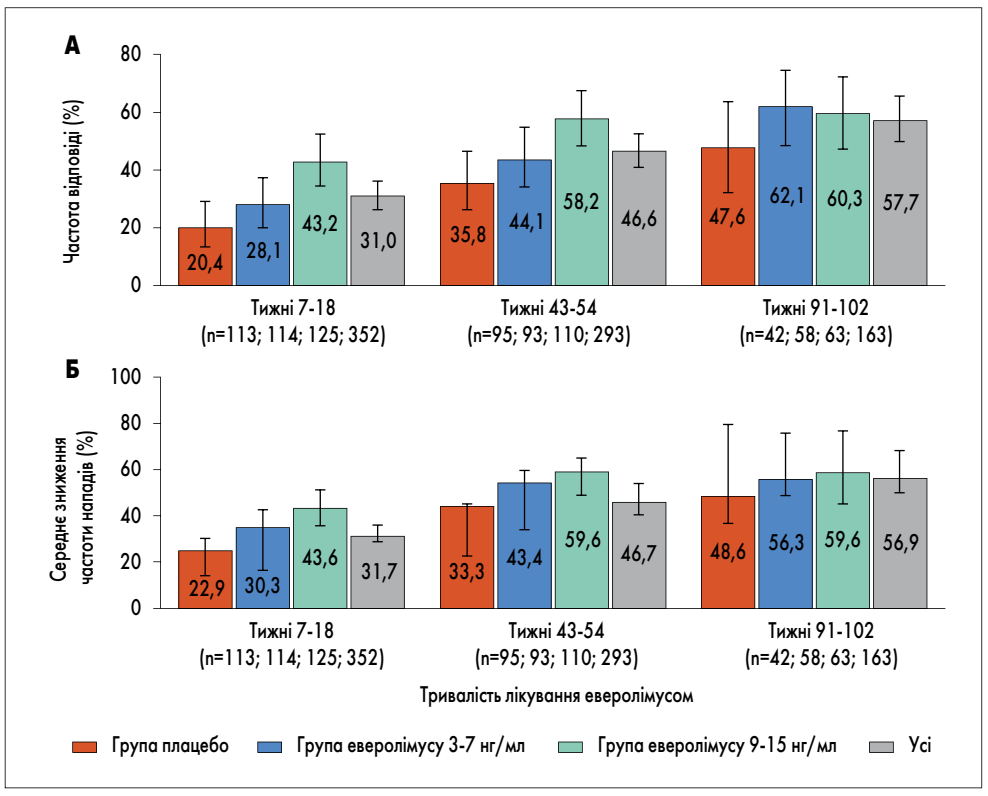


Рис. Порівняння ефективності еверолімусу та плацебо для ад'ювантної терапії при парціальних резистентних TSC-асоційованих судомах. А – частота нападів судом від початку лікування еверолімусом (95% ДІ; за методом Clopper – Pearson). Б – медіана зниження частоти нападів судом від початку лікування еверолімусом (95% ДІ; за D.N. Franz et al., 2018)

Клінічна ефективність. Першим клінічним дослідженням, результати якого продемонстрували ефективність еверолімусу у лікуванні TSC-асоційованих судом, стало відкрите дослідження I-II фази щодо вивчення ефективності препарату при TSC-асоційованій SEGA (Krueger et al., 2010). В основній фазі випробування взяли участь 28 пацієнтів ≥3 років з діагностованою SEGA. Хворі отримували еверолімус протягом 6 міс у дозі 3 мг/м^2 площі поверхні тіла (концентрація у крові, визначена шляхом титрування, становила від 5 до 15 нг/мл). Основною метою дослідження було вивчення ефективності еверолімусу при SEGA, а вплив препарату на напади судом виступав як другорядна ціль. Було виявлено, що після 6-місячного лікування еверолімусом частота нападів зменшилася (p=0,02). Із 16 хворих, у яких проводили відеоелектроенцефалографію, у 9 пацієнтів відзначено зниження частоти епізодів судом, 6 хворих не відмітили жодних змін, а 1 пацієнт повідомив про збільшення частоти нападів. Пацієнтів, які могли продовжити прийом еверолімусу, включили у наступну фазу дослідження. Результати проміжного аналізу показали, що частка пацієнтів, які повідомляли про відсутність нападів судом з моменту останнього візиту, зросла з 38,5 до 65,2% на 24-му тижні. Крім того, на 24-му тижні лікування лише 13% хворих повідомили про наявність щонайменше одного нападу судом на добу, що значно менше порівняно з початковим показником (26,9%). При фінальному аналізі результатів дослідження цей показник склав 11% на 60-му тижні. Частка пацієнтів без нападів судом зросла з 38,5 до 66,7% на 18-му тижні лікування і залишалася незмінною до кінця дослідження.

З метою порівняння ефективності еверолімусу (у двох різних дозуваннях) та плацебо для ад'ювантної терапії при парціальних резистентних TSC-асоційованих судомах було проведено рандомізоване мультицентрове плацебо-контрольоване дослідження III фази EXIST-3. В основній фазі дослідження пацієнти бути рандомізовані на 3 групи: група високої експозиції еверолімусу (high exposure – HE, 9-15 нг/мл, n=130), група низької експозиції еверолімусу (low exposure – LE, 3-7 нг/мл, n=117) та група плацебо (n=119). Тривалість лікування становила 18 тижнів (6 тижнів – період титрування дози препарату, 12 тижнів – підтримувальний період).

Під час дослідження отримано такі дані: зниження частоти нападів судом у групі плацебо (14,9%) було значно меншим порівняно з групою еверолімусу HE (39,6%; p<0,0001) та LE (29,3%; p=0,0028). Тобто показники клінічної відповіді у групах еверолімусу HE (40,0%; p<0,0001) та LE (28,2%; p=0,0077) були значно вищими, ніж у групі плацебо (15,1%).

Усі учасники дослідження EXIST-3 відповідали критеріям включення у наступну фазу випробування, де вони (враховуючи пацієнтів групи плацебо) отримували іншу дозу еверолімусу в межах 3-15 нг/мл протягом 48 тижнів і довше. Загалом дані 361 з 366 учасників дослідження EXIST-3, які отримували еверолімус в основній і/або продовженій фазі, були використані для довготермінового аналізу. З часом частота клінічної відповіді зростала (з 31,7% на 18-му тижні лікування до 56,9% через 2 роки; рис.).

Розширений аналіз показав, що через 1 рік лікування кращі результати отримано у дітей молодшого віку (до 6 років), ніж у старших пацієнтів (6-18 років), хоча з часом частота нападів судом істотно знизилася і серед старших дітей. Це спостереження узгоджується з тим, що раннє та навіть профілактичне призначення вігабатрину може супроводжуватися покращенням перебігу TSC. Мета наступних досліджень – визначити, чи може рання терапія інгібіторами mTOR бути такою ж ефективною, чи навіть більш ефективною, ніж вігабатрином.

Висновки

Дані клінічних досліджень підтверджують ефективність і безпечність еверолімусу як ад'ювантної терапії для контролю TSC-асоційованих парціальних нападів судом. Безпечність та ефективність довготермінової терапії потребує подальшого вивчення. Перспективним напрямом дослідження є визначення потенційної користі препарату для швидкого досягнення контролю над судомами, що може мати сприятливі віддалені наслідки для розвитку дитини.

До обговорення

На відміну від усіх видів лікування епілептичних нападів, які є ефективними незалежно від етіологічного чинника захворювання, інтерес до еверолімусу базується на його здатності пригнічувати mTOR та змінювати молекулярні механізми, що лежать в основі TSC. Оскільки гіперактивація mTOR становить основу різних клінічних проявів TSC, не дивно, що еверолімус позитивно впливає на їх перебіг (зокрема, це стосується SEGA, ангіоміоліпоми нирок, ураження шкіри – ангіофіброми шкіри обличчя, гіпопігментні плями; рабдоміоми серця). Таким чином, еверолімус чинить полісистемну дію, змінюючи перебіг хвороби. У цьому аспекті обґрунтованим є припущення, що інгібітори mTOR можуть бути ефективними для лікування інших генетичних захворювань і вад розвитку, пов'язаних з гіперактивацією mTOR, та/або синдромами, в основі яких лежить мутація генів *AKT/PI3K/mTOR*.

https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1635457

Переклала з англ. ***Ілона Цюпа***

Більше матеріалів тут:

Iris E. Overwater, Andre B. Rietman, Agnies M. van Eeghen, Marie Claire Y. de Wit, Нідерланди

Значення еверолімусу у лікуванні пацієнтів з рефрактерними судомами, асоційованими з туберозно-склерозним комплексом: сучасні перспективи

Місце інгібіторів mTOR у лікуванні TSC-асоційованої епілепсії

У зв'язку з отриманням результатів дослідження EXIST-3 та реєстрацією еверолімусу для лікування TSC-асоційованих судом, які важко піддаються терапії, рекомендації щодо ведення таких хворих зазнали певних змін (табл.). Оскільки у дослідження EXIST-3 було включено дітей віком від 2 років, еверолімус не може бути рекомендований пацієнтам, молодшим зазначеного віку. Крім того, дані I рівня доказовості щодо ефективності еверолімусу отримані лише у пацієнтів, у котрих терапія щонайменше двома протиепілептичними засобами була неефективною. Тому застосування еверолімусу як терапії 1-ї та 2-ї лінії не рекомендоване. У ході дослідження EXIST-3 спостерігалася краща відповідь на терапію вищою дозою еверолімусу, що свідчить про дозозалежний ефект препарату. Згідно з сучасними рекомендаціями, початкова доза препарату має становити 5-7 нг/мл, у разі недостатньої клінічної відповіді вона може бути збільшена до 5-15 нг/мл.

Питання до обговорення

Чи ефективний еверолімус для усунення судом і профілактики епілепсії? Яка оптимальна тривалість терапії?

Важливим питанням для обговорення є визначення ролі еверолімусу як протисудомного засобу і/або протиепілептогенного агента. Якщо епілепсія є результатом вогнищевої дисплазії кори, яка виникла у пренатальний період на етапі нейронної міграції та диференціації, тоді, ймовірно, епілептогенний процес уже запущений, і розвиток епілепсії є неминучим. У пацієнтів з TSC формування епілептичного вогнища пов'язане з так званими туберами. Після хірургічного видалення цих утворень і прилеглих тканин існує високий ризик ремісії нападів судом. Цей факт свідчить на користь гіпотези про те, що центральне місце в епілептогенезі займає дисплазія кортексу. Однак коли головною рушійною силою епілептогенезу є mTOR-залежні процеси, пригнічення гіперактивації mTOR може запобігти розвитку епілепсії. На тваринних моделях було продемонстровано, що гіперактивність mTOR може виступати тригером епілепсії за відсутності ознак дисплазії кори, це є аргументом до останнього твердження.

Для оцінювання стану розвитку мозкової тканини можна використовувати магнітно-резонансну томографію (МРТ) білої речовини мозку із застосуванням дифузійних технік. У багатьох пацієнтів з TSC виявляли порушення цілості білої речовини головного мозку. Дані МРТ, отримані у ході вивчення ефективності еверолімусу для лікування субепендимальної гігантоклітинної астроцитоми (NCT004116190), показали, що у пацієнтів з TSC застосування інгібітора mTOR сприяє покращенню стану білої речовини головного мозку.

Достовірних даних щодо ефектів еверолімусу поки немає, проте, ймовірно, цей препарат володіє протиепілептогенною дією у пацієнтів з TSC. Також цілком імовірно, що ця підгрупа пацієнтів матиме вікові обмеження. Застосування інгібіторів mTOR як симптоматичного та превентивного лікування у дітей молодше 2 років потребує подальшого вивчення.

Чи може введення еверолімусу запобігти розладам інтелекту та розвитку аутизму у пацієнтів з TSC?

Важливим предиктором когнітивного розвитку у дітей з TSC є час появи перших нападів судом та швидкість настання відповіді на призначене лікування. Крім того, існує тісний взаємозв'язок між часом появи перших судом і тяжкістю порушень аутистичного спектра, що дозволяє зробити припущення про кращі нейрокогнітивні наслідки для пацієнта у разі раннього призначення агресивної терапії. У дітей раннього віку з TSC, вогнищевими судомами та інфантильними спазмами рекомендовано застосовувати вігабатрин. Введення цього препарату немовлятам одразу після перших нападів судом асоційоване з істотним зниженням ризику інтелектуальних розладів та аутизму порівняно з дітьми, котрим лікування призначено пізніше. Прийом вігабатрину до появи судом також може бути корисним для пацієнта, і є сподівання, що нещодавно розпочаті дослідження EPISTOP та PREVENT зможуть пояснити цей феномен.

Оскільки епілепсія є важливим фактором ризику розвитку інтелектуальних порушень та аутизму у дітей з TSC, експерти погоджуються, що раннє призначення агресивного лікування є цілком виправданим. Проте нині невідомо, чи може передчасно призначене лікування інгібіторами mTOR запобігти розвитку епілепсії та сприяти кращому когнітивному розвитку. Дані про позитивний ефект 6-місячного лікування інгібітором mTOR у дітей з TSC віком 6 років і старше не представлені. Також відсутні відомості стосовно доцільності призначення еверолімусу для поліпшення поведінки чи когнітивних функцій пацієнтам без рефрактерної епілепсії.

Таблиця. **Сучасні рекомендації щодо лікування епілепсії у пацієнтів з TSC (дані Curatolo et al., 2018; Curatolo et al., 2012)**

Епілептичні синдроми	Перша лінія	Друга лінія	Третя лінія	Четверта лінія
Синдром Веста Вогнищеві напади судом в немовлят (з/без вторинної генералізації)	Вігабатрин Вігабатрин	Кортикостероїди Топірамат Карбамазепін Окскарбамазепін	Кетогенна дієта Розглянути оперативне лікування	Комбінація ПЕП Кетогенна дієта
Вогнищеві напади судом у пацієнтів >2 років (з/без вторинної генералізації)	Карбамазепін Окскарбамазепін Топірамат	Розглянути оперативне лікування, якщо немає можливості – спробувати інший ПЕП	Еверолімус	Роглянути комбінацію ПЕП, кетогенної дієти СБН

СБН – стимуляція блукаючого нерва.

Чи існують переваги щодо застосування комбінації, яка включала б еверолімус та інший лікарський засіб?

Коли обговорюється роль інгібіторів mTOR у контексті лікування TSC, зазвичай йдеться про прицільне пригнічення mTORC1. Однак TSC-протеїни можуть бути синтезовані внаслідок мутації *TSC1* або *TSC2*, що відбивається на фенотипі патології. Наприклад, TSC1 та TSC2 функціонують незалежно одне від одного, пригнічують ріст клітин, індукований трансформуючим фактором росту-β, модулюють епітеліально-мезенхімальний перехід. Втрата функції TSC-протеїнів також впливає на mTORC2 та активність AKT (протеїнкіназу B). Вплив цих механізмів на фенотип TSC остаточно не з'ясований, проте результати подальших досліджень можуть відкрити нові можливості лікування.

Висновки

Еверолімус приносить велику користь пацієнтам з TSC як щодо пригнічення пухлинного росту, так і рефрактерної епілепсії. Проте препарат поки не виправдав очікування як засіб, котрий здатний змінити перебіг хвороби. Щонайменше кожен другий пацієнт з TSC та рефрактерною епілепсією не відмічають клінічно значущого зниження частоти нападів судом. Також поки відсутні переконливі дані щодо позитивного впливу препарату на когнітивні функції та нейропсихічний дефіцит у пацієнтів з TSC. Подальші дослідження щодо оптимального часового діапазону, схем дозування та, можливо, комбінацій з іншими лікарськими засобами можуть підвищити користь еверолімусу для пацієнтів з TSC.

Therapeutics and Clinical Risk Management 2019; 15: 951-955.

Переклала з англ.
Ілона Цюпа

Більше матеріалів тут:

Media.med
ШАНОВНІ КОЛЕГИ!
Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю
«ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА: НАУКА І ПРАКТИКА»
«Нові погляди на ефективну медичну допомогу»
1 листопада 2019 року (09:00–18:00)
Місце проведення: Сіра зала - Fabrika.space
Адреса: м. Харків, вул. Благовіщенська, 1
Конференцію внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2019 році, узгодженому в НАМН України та затвердженому МОЗ України за №374
ОРГАНІЗАТОР:
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії
За підтримки:
Харківський національний медичний університет
Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини
Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України
Українська асоціація по вивченню болю
Українська асоціація нейропсихофармакології
Українська асоціація лікарів-психологів
Куратори: *Чабан Олег Созонович*, д.мед.н., професор, завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця
Хаустова Олена Олександрівна, д.мед.н., професор кафедри психосоматичної медицини і психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця
НАУКОВА ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦІЇ
Психіатрія та психосоматика: точки дотику
Алостатичне навантаження та стресасоційовані розлади в психосоматиці
Проблеми коморбідності психічних та соматичних розладів
Хронічний біль та хвороблива больова поведінка – проблеми діагностики, лікування, реабілітації
Когнітивні порушення, асоційовані з хронічними неінфекційними захворюваннями
Тривожні та депресивні розлади у пацієнтів соматичного профілю
Антивітальні тенденції у пацієнтів з хронічними неінфекційними захворюваннями
Клінічна фармакологія в психосоматичній медицині
Проблеми залежності у пацієнтів з хронічними неінфекційними захворюваннями
Етика, деонтологія, комунікація в медицині
До участі у роботі конференції запрошуються лікарі-психіатри, психологи, психотерапевти, лікарі сімейної практики, терапевти, педіатри, неврологи, ендокринологи, гінекологи, кардіологи, гастроентерологи, онкологи, хірурги
Докладніше про програму НПК, місце проведення та реєстрацію відвідувачів – на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»
ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЇ БЕЗКОШТОВНЕ!
Витрати на проїзд та проживання здійснюються за кошти учасників
+38 (098) 080-72-66 E-mail: info@mediamed.com.ua www.mediamed.com.ua
- @mediamedconferences

17–19 ЖОВТНЯ 2019 КИЇВ
вул. Хрещатик, 14, конгрес-хол готелю «Хрещатик»
II Національний конгрес
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ НЕВРОЛОГІЇ»
В рамках заходу будуть висвітлені сучасні аспекти діагностики та лікування новонароджених та дітей раннього, дошкільного та шкільного віку з ураженнями нервової системи, розглянуті нові підходи до профілактики, соціальної реабілітації, діагностики та надання медичної допомоги при орфанних захворюваннях, епілептичних синдромах, перинатальних ураженнях нервової системи тощо.
реєстрація
adnu.org.ua/майбутні-заходи/
RIMON Charitable Foundation www.rimon.in.ua

Гострий риносинусит у практиці педіатра

Гострий риносинусит (ГРС) – це патологія, з якою у своїй діяльності стикаються оториноларингологи, сімейні лікарі, педіатри. Збільшення поширеності захворювання спостерігається у період спалаху гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), що потребує підвищеної настороженості лікарів, особливо фахівців первинної ланки медичної допомоги. У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Четвертий академічний симпозіум з педіатрії» про основні принципи діагностики та лікування ГРС у дітей розповів завідувач кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Анатолій Лук'янович Косаковський.

А.Л. Косаковський

– ГРС – це актуальна проблема не лише для оториноларингологів, а й для інших лікарів, зокрема педіатрів. На різні форми ГРС хворіють близько 15% дорослого та 5% дитячого населення світу. У структурі ЛОР-патології ГРС становить близько 20% усіх діагнозів.

Етіологія та патогенез ГРС

У більшості (87-90%) пацієнтів з ГРВІ при проведенні комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії виявляють катаральне запалення приносових пазух. Бактеріальний синусит розвивається у 0,5-2,0% таких пацієнтів (W.J. Fokkens et al., 2012), хоча деякі автори наводять значно вищі показники (до 13%).

Відповідно до нової класифікації, вірусний ГРС відповідає діагнозу ГРВІ, при катаральному серозному риносинуситі говорять про поствірусний ГРС, гнійний риносинусит є нічим іншим, як бактеріальний ГРС. Стратегія лікування пацієнтів з ГРС залежить від етіологічного чинника, тому вкрай важливо розрізняти вірусну та бактеріальну етіологію захворювання.

! Бактеріальну природу риносинуситу слід припустити у разі:

- **наростання симптомів захворювання через 5 днів після полегшення стану пацієнта;**
- **збереження ознак синуситу протягом 10 днів і довше від виникнення перших симптомів захворювання.**

Приносові пазухи – це анатомічні структури, які є резервним захисним елементом верхніх дихальних шляхів, очної ямки та головного мозку. До них належать лобова, сфеноїдальна, етмоїдальна та верхньощелепна пазухи. Анатомо-фізіологічні особливості приносових пазух у дітей зумовлені їх недорозвиненістю (формування завершується до 20 років), ніжною та інтенсивно васкуляризованою слизовою оболонкою верхніх дихальних шляхів.

У патогенезі ГРС велике значення має так званий остіомеатальний комплекс (лат. *ostium* – отвір, *meatus* – носовий хід) – ділянка середнього носового ходу з отворами вивідних проток приносових пазух, які відкриваються в нього. Ураження цього комплексу у вигляді набряку слизової оболонки чи анатомічної обструкції, на тлі якого виникає блокада співустя, призводить до порушення аерації приносових пазух (збільшення концентрації вуглекислого газу, зниження pH, що сприяє приєднанню анаеробної інфекції) та роботи війчастого епітелію. Відповідно, найважливішим механізмом розвитку риносинуситу є набряк слизової оболонки, внаслідок чого блокується дренування та вентиляція приносових пазух.

Діагностика ГРС

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 11 лютого 2016 № 85, про наявність гострого риносинуситу свідчить поява двох або більше симптомів, один з яких належить до великих (закладеність/обструкція носа та виділення з нього назовні або в носоглотку). Додатковими симптомами ГРС є біль/тиск у ділянці обличчя, головний біль, кашель, а також ендоскопічні ознаки (слизово-гнійні виділення переважно із середнього носового ходу і/або набряк слизової оболонки здебільшого в середньому носовому ході). Локалізація болю при ГРС може бути різною: лицева, привушна ділянки, потилиця. Тривалість ГРС становить до 4 (12) тижнів.

! Слід наголосити, що діагноз гострий риносинусит переважно встановлюють за наявності клінічних критеріїв захворювання. Рентгенологічне підтвердження діагнозу риносинуситу у хворих з неускладненим перебігом захворювання не потрібне. Для діагностики етмоїдиту та сфеноїдиту рентгенологічне дослідження не є достатньо чутливим методом.

Серед додаткових інструментальних методів дослідження високою чутливістю та роздільною здатністю щодо кісткової та м'яких тканин характеризується комп'ютерна томографія (КТ), що дозволяє використовувати її для діагностики ГРС. Показаннями до проведення КТ є дуже тяжкий чи рецидивуючий перебіг захворювання, наявність ознак ускладнення ГРС, розладів імунної системи, неефективність лікування, необхідність оперативного втручання.

У разі припущення ГРС бактеріальної природи доцільне виконання мікробіологічного дослідження. Культуральне дослідження вмісту приносових пазух із виділенням $\geq 10^4$ КУО/мл патогенів можна вважати золотим стандартом діагностики гострого бактеріального риносинуситу. Рутинне проведення мікробіологічного дослідження пацієнтам з ГРС не показане, проте у випадку тяжкого перебігу захворювання, неефективності емпіричної антибактеріальної терапії, а також в імуноскомпрометованих осіб проведення такого обстеження є обґрунтованим. Достовірне дослідження вмісту пазухи не може бути проведене шляхом вивчення виділень або мазків з носа. Для взяття матеріалу проводять пункцію пазухи.

Анатомічна близькість приносових пазух до інших життєво важливих структур зумовлює високу настороженість лікарів у разі ГРС. Виявлення у хворих з ГРС періорбітального набряку, зміщення очного яблука, розладів зору (двоїння в очах, офтальмоплегії, зниження гостроти зору), тяжкого одно- або двобічного головного болю та/або набряку в лобовій ділянці, менінгеальних або вогнищевих неврологічних симптомів є показанням до негайної госпіталізації. Діти належать до категорії підвищеного ризику виникнення внутрішньочерепних та орбітальних ускладнень ГРС.

Основні фактори ризику розвитку тяжких ускладнень у дітей: вік менше 7 років, відсутність позитивної динаміки або прогресування патології, незважаючи на адекватне лікування, залучення в процес лобової пазухи, наявність верхнього або латерального субперіостального абсцесу орбіти, поява неврологічних симптомів і стать (у хлопчиків ускладнення ГРС виникають у 10 разів частіше, ніж у дівчаток).

Принципи терапії при ГРС

Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит», затвердженим наказом МОЗ України від 11 лютого 2016 № 85, лікування ГРС включає:

- патогенетичну та симптоматичну терапію (аналгетики, інтраназальні та пероральні кортикостероїди, сольові розчини для носа, інші препарати; щодо ефективності деконгестантів, антигістамінних препаратів і муколітиків доказів недостатньо);
- антибіотикотерапію (призначається емпірично тим пацієнтам, які мають критерії бактеріального ГРС або тяжкий перебіг хвороби; застосовують амоксицилін у поєднанні з клавулановою кислотою, макроліди, цефалоспорини III покоління, фторхінолони);
- хірургічне втручання у разі неефективності емпіричної антибактеріальної терапії, тяжкого перебігу ГРС із загрозою виникнення ускладнень, наявності ускладнень, бактеріального ГРС у пацієнтів з імуносупресією.

Алгоритм терапії у пацієнтів з риносинуситом включає 2 основних етапи: 1-й етап – елімінаційні заходи, 2-й етап – застосування кортикостероїдів. Метою елімінаційної терапії є розрідження та видалення в'язкого секрету з поверхні війчастого епітелію, усунення інфекційного агента, продуктів клітинного розпаду та запальних субстанцій, відновлення умов для функціонування мукоциліарного клірансу, зменшення набряку слизової оболонки носової порожнини й остеомеатального комплексу, відновлення дренажної функції вивідних отворів пазух. Очікуваними ефектами терапії кортикостероїдами у пацієнтів з ГРС є стабілізація клітинних мембран, зменшення кількості опасистих клітин, медіаторів запалення, еозинофілів, Т-клітин, інгібування продукції лейкотрієнів тощо.

Особливості антибіотикотерапії при ГРС

За наявності даних про участь бактеріального збудника у розвитку ГРС проводять емпіричну антибактеріальну терапію. Рекомендована тривалість курсу антибіотикотерапії для дітей становить 10-14 днів (для дорослих – 5-7 днів). У разі неефективності початкової терапії через 48-72 год рекомендується замінити препарат.

! Застосування антибіотиків у пацієнтів з ГРВІ з профілактичною метою не рекомендоване.

Для вибору оптимального протимікробного засобу для лікування дитини з ГРС бактеріального генезу потрібно враховувати спектр найчастіших збудників захворювання, серед яких «лідирують» *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes*, анаероби. Вираженою протимікробною дією проти основних бактеріальних збудників ГРС володіють цефалоспорини III покоління, зокрема препарат Сорцеф® (фармацевтична компанія «Алкалоїд»). Він представлений у формі таблеток, вкритих оболонкою, по 400 мг і гранул для приготування оральної суспензії у флаконах по 60 та 100 мл (призначають дітям з 6 міс).

Сьогодні у світовій медичній практиці для лікування бактеріальних інфекцій (у тому числі бактеріального риносинуситу) застосовують стратегію switch-терапії. Вона передбачає перехід з парентерального введення одного препарату на прийом іншого, який належить до того самого класу лікарських засобів і володіє тією ж терапевтичною дією. Перевагами switch-терапії є зменшення тривалості перебування пацієнта в стаціонарі, більша прихильність хворого до лікування вдома, зменшення витрат на лікування, зниження ризику приєднання внутрішньолікарняної інфекції, атравматичність лікування. У національному протоколі щодо лікування ГРС бактеріального генезу зазначено, що при амбулаторному лікуванні перевагу слід надавати пероральним формам антибактеріальних лікарських засобів.

Таким чином, враховуючи мікробний спектр збудників бактеріального ГРС, рекомендації національного клінічного протоколу, застосування цефіксиму (препарат Сорцеф® у формі таблеток і гранул для приготування оральної суспензії) є оптимальним рішенням для лікування педіатричних пацієнтів з бактеріальним риносинуситом при неможливості терапії ампіциліном/клавулановою кислотою.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології: актуальні питання та відповіді

21-22 травня у Харкові відбулася традиційна науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена світлій пам'яті Юрія Володимировича Бєлоусова. Тема заходу – «Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці дитячого та сімейного лікаря». Конференція проходила за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО), зокрема кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології, Департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації, Департаменту охорони здоров'я Харківської міської ради, а також харківського осередку Асоціації дитячих гастроентерологів та нутриціологів України.

Головною метою заходу було ознайомлення клініцистів із новими напрямами у діагностиці та терапії захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей, а також допомога фахівцям у набутті нових знань та навичок, що зможуть покращити якість надання медичних послуг в їхній щоденній практиці. Учасниками заходу стали спеціалісти різних галузей: педіатри, сімейні лікарі, гастроентерологи, нутриціологи, дієтологи. Лікарі мали чудову нагоду послухати доповіді найкращих українських фахівців та іноземних спікерів.

Традиційно захід був присвячений пам'яті видатного вітчизняного вченого та лікаря, заслуженого діяча науки і техніки України, завідувача кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології ХМАПО, доктора медичних наук, професора Юрія Володимировича Бєлоусова. Саме він є одним з основоположників дитячої гастроентерології в Україні. За його участю було розроблено безліч діагностичних алгоритмів та протоколів лікування захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей. Він став одним із засновників Асоціації дитячих гастроентерологів України. Тому проведення цієї конференції дало змогу лікарям одночасно дізнатися про останні досягнення у багатьох галузях медицини та вшанувати пам'ять тих, завдяки кому розвиток сучасної медицини просунувся далеко вперед, – своїх вчителів.

Розпочав роботу конференції **ректор Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Олександр Миколайович Хвисюк**. У своєму виступі він зазначив, що під час проведення заходу лікарі зможуть ознайомитися не лише з найновішими досягненнями української гастроентерології та нутриціології, але й з міжнародними рекомендаціями у цих галузях медицини. Також на відкритті конференції учасників привітали представники Департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації, Департаменту охорони здоров'я Харківської міської ради та Харківської обласної асоціації педіатрів.

Першою з доповіддю на тему «Хронічний абдомінальний біль – «гаряча» тема в педіатричній практиці» виступила **завідувачка кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології ХМАПО, голова Харківської обласної Асоціації дитячих гастроентерологів і нутриціологів України, доктор медичних наук, професор Ольга Юріївна Бєлоусова.**

– Проблема хронічного абдомінального болю має мультидисциплінарний характер і вимагає злагодженої роботи лікаря-педіатра, сімейного лікаря, дитячого гастроентеролога, хірурга, психолога та інших фахівців. Біль займає основну позицію в клінічній картині багатьох захворювань, і з'ясування його причини практично завжди дає основний напрямок діагностичному процесу. У звіті Всесвітньої організації гастроентерологів та ендоскопістів зазначено, що точність діагностики причини болю в животі до початку XXI століття становила лише 50% і сьогодні ситуація кардинально не змінилася (S. King et al., 2011).

Рецидивуючий біль у животі у дітей (цей термін зазвичай вживають стосовно осіб віком 4-15 років) – це щонайменше 3 епізоди болю, які виникли протягом трьох місяців і впливали на нормальну активність пацієнта.

Особливостями абдомінального болю у дітей є труднощі опису ними своїх відчуттів, їх локалізації та іррадіації. Водночас будь-який біль діти молодшого віку локалізують в області пупка, що не є ні інформативним, ні надійним діагностичним критерієм. Маленькі діти будь-який дискомфорт схильні ототожнювати з болем, тому для них розроблена шкала, заснована на спостереженні за поведінкою дитини, що включає такі показники, як вираз обличчя, рухи кінцівок, плач чи «еквіваленти» плачу.

Біль може бути органічним, таким, що спричинений патологічним процесом у черевній порожнині (запаленням, обструкцією, ішемією і т.д.), а також функціональним. Останній є діагнозом-виключенням та не може бути встановлений, якщо відзначаються невмотивована втрата маси тіла, нічний біль, лихоманка, виявлені зміни при об'єктивному, інструментальному та лабораторному методах обстеження.

Водночас правильно підібране лікування сприяє зменшенню або зникненню болю як головного симптому хвороби. При органічній патології в основу терапії повинен бути покладений патогенетичний принцип, тобто корекція причин основного захворювання, механізми появи якого часто збігаються з механізмами больового синдрому. Лікування функціонального болю повинне бути комплексним і спрямованим на корекцію порушення моторики та чутливості в поєднанні з психотерапевтичним впливом, нормалізацією харчування та способу життя.

Таким чином, біль – це свідчення не тільки фізичного страждання, але часто і психоемоційної та стресової ситуації в житті дитини. Спеціаліст не повинен допускати, щоб пацієнт протягом тижня і більше відчував біль у животі і чекав, поки лікар з'ясує його причину. Тому в першу чергу необхідно позбавити пацієнта страждань і призначити симптоматичну терапію, одночасно проводячи всі необхідні діагностичні тести.

На конференції була розглянута також проблема ферментативних розладів та їх впливу на життя дітей. Зокрема, з доповіддю «Лактазна недостатність у патогенезі гастроінтестинальних проявів харчової алергії. Особливості клініки та підходи до терапії» виступив **керівник відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Геннадійович Шадрін.**

– Харчова алергія – це імунологічно опосередкована реакція гіперчутливості до будь-якого харчового елемента, включаючи IgE-позитивні та/або IgE-негативні реакції. Епідеміологія цієї патології така: серед дітей раннього віку поширеність захворювання становить 6-8%, серед підлітків – 2-4%.

Варто зауважити, що харчова алергія у дітей першого року життя найчастіше зумовлена вживанням коров'ячого молока, у якому міститься білок, що є алергеном. Проте з віком сенсибілізація до нього зменшується, і до 3 років 80-85% дітей стають повністю толерантними до лактози. Такі зміни насамперед зумовлені тим, що перший рік життя – це час «дозрівання» ферментної системи.

Лактоза – білок, який міститься у молоці. Вона надзвичайно важлива для процесів травлення, адже під час її розщеплення мікрофлорою товстого кишечнику утворюється молочна кислота, що пригнічує ріст патогенних бактерій, гнильної та газоутворюючої флори. Вона також стимулює ріст нормальних мікроорганізмів та виконує роль пребіотика.

Лактаза – єдиний в організмі людини фермент, що здійснює гідроліз лактози на глюкозу та галактозу і синтезується на вільній апікальній поверхні ентероцитів.

Лактазна недостатність буває первинною (транзиторною у недоношених дітей і конституційною у дорослих) та вторинною. Остання може бути спричинена інфекціями, харчовою алергією, целіакією, антибіотикотерапією, запальними захворюваннями кишечнику. До абдомінальних проявів лактазної недостатності належать: абдомінальний біль, кишкові коліки, запори, метеоризм, здуття, діарея. Всі ці симптоми є вкрай неприємними для батьків та дитини. Тому при встановленні діагнозу необхідно застосовувати замісну ферментну терапію в поєднанні зі збалансованим дитячим харчуванням.

Отже, харчова алергія є доволі поширеним явищем серед дітей, яке водночас має неспецифічні прояви. Саме тому перед лікарями стоїть непросте завдання вчасно її розпізнати, за допомогою тестів та аналізів визначити, який продукт є сенсибілізатором, та призначити адекватну терапію, що буде включати, за необхідності, замісні препарати.

Не менш актуальною проблемою є діагностика та лікування кишкових інфекцій у дітей. Саме ці питання у своїй доповіді розкрила **завідувачка кафедри педіатрії № 2 Української стоматологічної академії (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Тетяна Олександрівна Крючко.**

– Гострі кишкові інфекції (ГКІ) за показниками захворюваності у дітей посідають друге місце після гострих респіраторних вірусних інфекцій. Основними збудниками ГКІ є віруси, бактерії та гельмінти. На захворюваність впливає сезон, відвідування дошкільних закладів, погані санітарні умови проживання.

Діагноз ГКІ встановлюється за сукупністю клінічних ознак та анамнезу. Лабораторна діагностика у дітей старше 1 року з типовою клінікою ГКІ не показана, оскільки не впливає на основний напрям терапії. Проте загальний аналіз крові, рівень електролітів у крові (натрій, калій, аніонний інтервал), копрограма можуть бути корисними для підтвердження чи виключення діагнозу, а також визначення ступеня тяжкості захворювання.

Варто зазначити, що в імунокомпетентних пацієнтів із звичайним гастроентеритом мікробіологічне дослідження у більшості випадків не проводиться. Водночас воно рекомендоване пацієнтам з фоновими станами (наприклад, хворим на рак або тим, що мають запальні захворювання кишечнику), під час спалахів ГКІ, особливо у закладах закритого типу (лікарні, дитячі садки, школи тощо), хворим, у яких діарея триває більше 1 тижня, та за необхідності диференційної діагностики кишкових інфекцій та коліту.

Важливим аспектом лікування ГКІ у дітей є показання до призначення антибактеріальної терапії. Антибіотики слід використовувати при інвазивних (гемоколіт і шигельоз, незалежно від віку) та секреторних інфекційних діареях (холера, паразитарні ураження), а також при тяжких формах захворювання, у дітей віком до 3 місяців, у хворих з імунодефіцитами.

Таким чином, кишкові інфекції у дітей є доволі поширеними та потребують правильних підходів до їх діагностики та лікування.

Все частіше під час лікування розладів шлунково-кишкового тракту лікарі призначають пацієнтам пробіотики. Але рутинне застосування цих препаратів залишається дискутабельним, тому що існують конкретні показання та протипоказання до їх призначення. Цю тему у своїй доповіді «Пробіотичний бум: як на нього реагувати» розглянула **заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор кафедри інфекційних хвороб та дитячої імунології Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ) Людмила Іванівна Чернишова.**

– За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, пробіотики – це живі мікроорганізми, які при введенні в адекватній кількості корисні для здоров'я. Слід зазначити, що найчастіше вони є представниками нормальної мікрофлори людини.

Знання про роль кишкової мікробіоти в здоров'ї людини та розвитку захворювань весь час розширюються. Чисельність друкованих праць на цю тему постійно зростає. Так само невпинно збільшується кількість нових пробіотичних препаратів, що зумовлює їх часте використання без достатнього наукового обґрунтування.

Вченими з'ясовано, що вибір пробіотика без урахування штаму, комбінації мікроорганізмів та оптимальної дози може призвести до клінічної неефективності препарату. Було встановлено, що пробіотики *Lactobacillus reuteri, Lactobacillus acidophilus, Saccharomyces boulardii,* комбінації *Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus bulgaricus* значно знижують тривалість діареї в порівнянні з плацебо.

Варто зазначити, що навіть ті пробіотичні препарати, ефективність яких була доведена у ході різних клінічних досліджень, слід з обережністю застосовувати у недоношених немовлят, дітей з імунодефіцитними станами, вадами серця, синдромом короткої кишки, тяжкохворих пацієнтів, а також тих, кому встановлено центральний венозний катетер.

Підсумовуючи, можна сказати, що пробіотики належать до додаткової комплементарної терапії, їх ефективність залежить від штаму та дози, а їх використання потребує подальших наукових та клінічних досліджень.

Останніми роками якість продовольчих продуктів погіршується, харчові звички людей змінюються. Ці та багато інших факторів негативно впливають на організм людини, через що збільшується поширеність хвороб шлунково-кишкового тракту у дітей. Це ставить нові виклики перед лікарями та вимагає розробки нових методів діагностики та лікування із залученням як вітчизняного, так і міжнародного досвіду. Медицина загалом та дитяча гастроентерологія зокрема невпинно розвиваються, тому лікарям конче необхідно встигати за усіма інноваціями та змінами. Конференція «Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці дитячого та сімейного лікаря», яка зібрала фахівців різних галузей медицини, дала їм змогу дізнатися про найактуальніші розробки та досягнення у цій галузі, а також поділитися з усіма своїм практичним досвідом.

Підготувала ***Роксоляна Денисюк***

назоферон®

на захисті організму від інфекцій!*

діє у вхідних воротах інфекції **

ефект розвивається через 5-10 хвилин після введення **

дітям від 1 місяця *

Завітай до нас на сторінку

До складу НАЗОФЕРОНУ входить ГІПРОМЕЛОЗА, яка забезпечує фіксацію інтерферону α2b на слизовій оболонці порожнини носа **

- Забезпечує щільний контакт та фіксацію діючої речовини на слизовій оболонці носової порожнини **
- Підвищує параметри біодоступності **

ВИТЯГ З ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ НАЗОФЕРОН®:

Склад: діюча речовина: interferon alfa-2b; 1 мл крапель містить інтерферону альфа-2b рекомбінантного людини 100000 МО; **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Інтерферони. Інтерферон альфа-2b. Код АТХ L03A B05. **Показання.** Профілактика та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у дітей віком від 1 місяця та дорослих: у пацієнтів, які часто та тривалий час страждають на захворювання верхніх дихальних шляхів; при контакті з хворими на ГРВІ; при переохолодженні; при сезонному підвищенні захворюваності в організованих колективах (дитячих та дорослих), серед груп «ризику» – медичних працівників, вчителів, особливо у період епідемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інтерферону альфа-2b та інших компонентів, що входять до складу препарату, тяжкі форми алергічних захворювань в анамнезі. Період вагітності або годування груддю. Умови зберігання. Зберігати в захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі від 2 ºС до 8 ºС. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ПАТ "Фармак".Місцезнаходження. Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату НАЗОФЕРОН®.

* згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу Назоферон краплі та Назоферон спрей

** Інтерферонотерапія гострих вірусних інфекцій у дітей» Кузнєцов С.В., Актуальна Инфектологія, 2016р.

Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях , призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. № UA/15653/01/01, від «16» грудня 2016 р. (наказ МОЗ України від «15» грудня 2016 р. № 1345.), Р.П. № UA/15653/02/01, від «16» грудня 2016 р. (наказ МОЗ України від «15» грудня 2016 р. № 1345.). УКР/ПРОМО/07/2019/НАЗ/ПБ/001

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВИРОБНИК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЄВРОПЕЙСЬКОГО РІВНЯ

Виробник: АТ «Фармак»
04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63
тел.: +38 (044) 239-19-40
факс: +38 (044) 485-26-86
info@farmak.ua / www.farmak.ua

Фармак

Профілактичні та симптоморієнтовані терапевтичні підходи при інфекціях верхніх дихальних шляхів у дітей

За матеріалами Сідельниковських читань 2019 року

Під час роботи XXI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (м. Львів, 18-19 вересня) з доповіддю «Профілактичні та симптоморієнтовані терапевтичні підходи при інфекціях верхніх дихальних шляхів у дітей» виступив заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Сергій Петрович Кривопустов (Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ).

С.П. Кривопустов

– Без сумніву, найбільш поширеними захворюваннями серед дітей є гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) верхніх дихальних шляхів. У дітей молодшого віку за рік в середньому відбувається 6-8 епізодів ГРВІ, у 10-15% дітей – не менше 12 епізодів на рік; з віком їх кількість зменшується до 2-3 епізодів на рік у дорослих. Частота захворювань залежить від відвідування дитиною дитячого дошкільного закладу, від пори року. При цьому в етіології риновіруси займають понад 50% (E.K. Miller, J.V. Williams, 2016). Так, K. Prawin та співавт. (2017) показали, що у дітей першого року життя серед ГРВІ 95% складають саме інфекції верхніх дихальних шляхів, а серед вірусів превалює риновірус (42%).

Розглянемо такий приклад. Дівчина 12 років взимку поспілкувалася зі своєї подругою, яка другий день хворіє на ГРВІ, в неї підвищена температура тіла, нежить. Після зустрічі з подругою дорогою додому дівчина переохолодилася. Що у такому випадку можна порекомендувати для запобігання захворюванню на ГРВІ?

Як відомо, саме слизова оболонка порожнини носа є воротами інфекцій, викликаних респіраторними вірусами. Неспецифічні фактори імунного захисту – це механічна дія війок, чхання, слиз, інтерферони, лізоцим, дефензини, IgA тощо. Враховуючи, що віруси використовують для розмноження клітини організму людини, він прагне знищити інфіковані клітини до того, як вірус почне розмножуватися. Інфіковані клітини вивільняють інтерферони I типу, зокрема, інтерферон-α. У свою чергу, інтерферони активують натуральні кілери, котрі руйнують інфіковані вірусами клітини, причому до того, як віріони почнуть відмежовуватися від поверхні інфікованих клітин і проникати в сусідні клітини. Навколо вогнища інфекції утворюється бар'єр зі стійких до вірусу неінфікованих клітин, які обмежують його поширення.

Чи може в такому випадку допомогти використання інтраназального інтерферону-α? Питання його ефективності та безпеки в профілактиці та лікуванні ГРВІ широко висвітлене в літературі й доволі дискусійне. Ефективність інтерферону залежить від лікарської форми, дози, частоти введення, типу вірусу тощо (T.C. Samo, 1983; B.M. Farr, 1984; S.B. Mossad, 1998, та ін.).

Ефективність застосування інтерферону-α2b для профілактики природних та експериментально індукованих риновірусних захворювань вивчалася у багатьох дослідженнях. Так, R.M. Douglas та співавт. (1986) у The New England Journal of Medicine опублікували дані про ефективність використання інтерферону-α2 для профілактики природних респіраторних інфекцій, викликаних риновірусами. У 1986 р. в The Journal of Infectious Diseases A.S. Monto та співавт. повідомили, що захисна ефективність інтраназального рекомбінантного інтерферону-α2b при профілактичному використанні становить 76%.

T.O. Jefferson, D. Tyrrell (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001; (3): CD002743; 2007 Jul 18; (3): CD002743) зазначають, що ефективність інтраназальних інтерферонів проти експериментальних застудних захворювань становить 46% (37-54%), проти природних застудних захворювань – 24% (21-27%). К.Г. Гуревич (2002) вказує, що інтерферон можна розглядати як засіб екстреної профілактики відразу ж після контакту з хворим на ГРВІ або при перших симптомах захворювання.

Відомо, що інтерферони належать до цитокінів – сигнальних молекул імунної системи. Антивірусна дія інтерферону I типу реалізується шляхом індукції 2',5'-олігоаденілатсинтетази, що призводить до деградації вірусної РНК; індукції P1-кінази, яка пригнічує реплікацію вірусу; індукції білка Mx, що викликає резистентність до інфікування вірусом (А.А. Ярилін та співавт., 2010). Таким чином, інтерферон-α2b сприяє розвитку резистентності неінфікованих клітин до дії вірусів.

Слід підкреслити, що саме при інтраназальному введенні інтерферону відбувається вплив на клітини вхідних воріт. Інтраназальний шлях введення лікарських засобів має багато переваг. Це і швидке потрапляння діючої речовини у системний кровообіг завдяки добрій васкуляризації слизової оболонки, і відсутність ефекту першого проходження крізь печінку, і зменшення частоти виникнення побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, і зручність та простота застосування, що підвищує комплаєнтність та ефективність лікування (C. Bitter et al., 2011; L. Illum, 2003; M. Parvathi, 2012; К.Г. Гуревич, 2002; A. Pires et al., 2009; S. Upadhyay et al., 2011).

Українські педіатри та сімейні лікарі мають великий клінічний досвід ефективного і безпечного використання інтраназального рекомбінантного інтерферону-α2b людини – це препарат Назоферон®. До складу препарату входить гіпромелоза, яка забезпечує фіксацію інтерферону-α2b на слизовій оболонці порожнини носа. Назоферон® використовується для профілактики та лікування ГРВІ: після контакту з хворими, після переохолодження, при сезонному підвищенні захворюваності в організованих колективах, при перших ознаках захворювання на ГРВІ. Назоферон® використовують у формі крапель (з першого місяця життя) та спрею (з одного року).

У дослідженні С.О. Крамарьова, В.В. Євтушенко (2009) показано, що препарат рекомбінантного інтерферону-α2b Назоферон® для інтраназального застосування є ефективним засобом профілактики та лікування ГРВІ у дітей. Його застосування за 1-2 місяці до сезонного підвищення захворюваності на ГРВІ сприяло зниженню захворюваності дітей на 23,7%. Пацієнти, які приймали Назоферон®, але захворіли на ГРВІ, мали більш легкий перебіг захворювання. Інтраназальне застосування препарату інтерферону дуже зручне для дітей різного віку.

Л.В. Беш (2014) провела дослідження ефективності та безпеки лікарського засобу Назоферон® в умовах Львівського міського дитячого алергологічного центру. Встановлено, що препарат добре переноситься дітьми, в тому числі пацієнтами, які мають алергічні реакції в анамнезі (атопічний дерматит, алергічний риніт тощо).

Практичний досвід ефективного та безпечного використання інтраназального рекомбінантного інтерферону-α2b в педіатрії підтверджує доцільність його призначення для запобігання захворюванню на ГРВІ у випадку, зазначеному вище, коли мали місце контакт із хворим та переохолодження. В такому разі згідно з віком Назоферон® слід застосовувати по 2 спрей-дози або 2 краплі 2 рази на добу протягом 5-7 днів. При перших ознаках захворювання на ГРВІ – по 2 спрей-дози або 2 краплі в кожен носовий хід 4-5 разів на добу протягом 5 днів.

Слід також пам'ятати про самообмежувальний характер (self-limiting) ГРВІ. Головну увагу лікар має приділити покращенню якості життя пацієнта, тобто симптоморієнтованій терапії.

Розглянемо клінічний випадок. 8-річний хлопчик хворіє 3-й день. Температура тіла 37,8 °С, закладеність носа, ринорея, нечастий кашель, болісні відчуття в горлі при ковтанні, передньошийні лімфатичні вузли безболісні, не збільшені. При орофарингоскопії відзначаються гіперемія, набряк слизової оболонки задньої стінки глотки, наявність лімфаденоїдних фолікулів у вигляді гранул яскраво-червоного кольору. Над легенями – без патологічних змін.

Лікар встановив діагноз гострий назофарингіт. До речі, слід приділити увагу наявності збільшених лімфатичних вузлів саме задньої шийної групи. Показань до антибіотикотерапії немає. В клінічній практиці слід використовувати оцінку за шкалою Centor (McIsaac). Було рекомендовано дотримуватися кімнатного режиму, провітрювати приміщення, зволожувати повітря, частіше пити теплі напої, виключити з раціону гарячу, холодну, кислу, гостру, солону їжу. Дуже важливо пояснити батькам і дитині, як правильно сякатися.

З урахуванням зазначених назальних (назальна обструкція, ринорея) та фарингеальних (біль у горлі, фарингеальна еритема) проявів хвороби було призначено Мілт назальні краплі (комбінований препарат, який містить фенілефрин та диметинден) по 3 краплі у кожен носовий хід 3 рази на добу, а також Лізак® (комбінований препарат, що містить лізоциму гідрохлорид та деквалінію хлорид) по 1 таблетці для розмоктування через кожні 3 години, до 5 таблеток на добу. Спостереження в динаміці.

Фенілефрин – це назальний деконгестант з помірною судинозвужувальною дією, який селективно стимулює α_1-адренергічні рецептори кавернозної венозної тканини слизової оболонки носа та усуває її набряк. K.-E. Andersson та M. Bende (1984) зазначали, що для уникнення негативних наслідків зниження кровообігу слизової оболонки носа назальний деконгестант зі стимулюючим ефектом α_1-адренорецепторів має перевагу над тим, що діє головним чином на α_2-адренорецептори, за умови, що ефект однаковий. P.P. Phillips та співавт. (1990) зазначали, що у відповідних концентраціях при короткочасному використанні фенілефрин є безпечним для мукоциліарного апарату. Диметинден є холінергічним антагоністом гістамінових H_1-рецепторів I покоління. Саме застосування I покоління антигістамінних препаратів зменшує прояви ринореї на 25-30% (E.K. Miller, J.V. Williams, 2016).

Отже, препарат Мілт назальні краплі може використовуватися для симптоматичного лікування застуди, закладеності носа, гострого риніту. Важливо не перевищувати рекомендовану дозу препарату та дотримуватися терміну лікування згідно з інструкцією. Накопичений досвід ефективного та безпечного використання препарату Мілт назальні краплі описаний у роботах Ю.В. Гавриленка (2015), Ю.В. Марушка, О.Д. Московенко (2016).

Наявність у дитини запалення слизової оболонки глотки є показанням для використання комбінованого препарату Лізак® для розсмоктування (містить лізоциму гідрохлорид та деквалінію хлорид). Лізоцим – це мукополісахарид, фермент класу гідролаз (мурамідаза), який є важливим компонентом неспецифічного імунітету. Він руйнує клітинні оболонки бактерій, атакуючи пептидоглікани, зокрема, муреїн, що входить до складу клітинних стінок бактерій, особливо грампозитивних. Крім протимікробної, має місцеву протизапальну та противірусну дію, а також бере участь у процесах регенерації епітелію. Деквалінію хлорид є місцевим антисептиком групи квінолінів, забезпечує проникнення діючих речовин глибоко у слизову оболонку.

Лізак® застосовується для лікування дітей віком від 4 років. Таблетки зі смаком анісу та м'яти не містять цукру, тому їх можна призначати хворим на цукровий діабет; 1 таблетка для розсмоктування (зі смаком шоколаду, апельсина або малини) містить 0,05 ХО, що необхідно враховувати.

Накопичений досвід використання місцевого комбінованого препарату Лізак® описаний у роботах О.Ф. Мельникова, Ю.В. Марушка та співавт. (2011), С.М. Пухлика та співавт. (2012). О.Ф. Мельников та співавт. (2015) показали, що препарат Лізак® істотно підвищує активність клітин-кілерів мигдаликів, їх фагоцитарну активність. Він блокує цитопатогенну дію аденовірусів на клітини Hep-2, що свідчить про пряму антивірусну дію на аденовіруси.

Отже, в профілактиці (зокрема, при контакті з хворими на ГРВІ, після переохолодження) та лікуванні ГРВІ (серед яких переважають вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів, в тому числі риновірусні) доцільно використовувати наявну доказову базу застосування інтраназального інтерферону-α2b. У лікуванні self-limiting ГРВІ верхніх дихальних шляхів головна увага має бути приділена якості життя пацієнта, симптоморієнтованій терапії. У педіатрії при гострому назофарингіті слід лікувати і назальні, і фарингеальні клінічні прояви захворювання.

При інфекціях ЛОР-органів
та дихальних шляхів

Цефодокс

Оптимальний [1]

Безпечний [2]

Зручний [3]

Вибір більшості лікарів України [4]

[1] С.П. Кривопустов "Цефодокс: 10 років успіху", Здоров'я України, тематичний номер «Педіатрія» №3 (38), вересень 2016 р.
[2] Боярская Л.Н., Котлова Ю.В., Крыгина А.Н. и др. (2009) Микробиологическая безопасность цефподоксима проксетила (Цефодокса) при лечении детей с острыми респираторными заболеваниями. Совр. педиатр., 2(24): 72–75
[3] Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цефодокс
[4] Серед пероральних цефалоспоринів 3 генерації за даними аналітичної системи pharmstandart.com.ua, 1-3 квартал 2017 року

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: cefpodoxime; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту Цефодокс призначають у разі хронічної або рецидивуючої інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання. Підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринів, пеніцилінів. Дитячий вік до 12 років (таблетки). Спадкова непереносимість фруктози або недостатність сахарази-ізомальтази. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у педіатрії. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Таблетки Цефодокс слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з печінковою недостатністю. Порушення функції нирок: немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв., якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв., фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому доза препарату повинна бути відкорегована; хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розраховану залежно від маси тіла разову дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 місяців до 12 років препарат призначати у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції верхніх сечовивідних шляхів (гострий пієлонефрит) - 200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (цистит) - 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) - 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретрит - 200 мг одноразово. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку: немає необхідності змінювати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1 /100), рідко (≥1/10 000, <1/1000), дуже рідко (<1 /10 000). Інфекції та інвазії: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибками роду Candida, нечутливими до цефподоксиму; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровотворення: рідко – еозинофілія; дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія. З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, анафілактичні реакції. Метаболічні порушення: рідко – зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла. З боку кістково-м'язової системи: рідко – міалгія. З боку нервової системи: нечасто – цефалгія; рідко – вертиго; дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршання зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія. З боку дихальної системи: рідко – астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит. З боку травного тракту: рідко – діарея; нечасто – біль у животі, нудота; рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт. З боку гепатобіліарної системи: рідко – холестатичне ураження печінки. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибковий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикульозні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема. З боку сечостатевої системи: рідко – гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протеїнурія, вагінальний кандидоз. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомлюваність, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у поперек), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази, білірубіну, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, можливе виникнення енцефалопатії. Випадки енцефалопатії, як правило, оборотні при низьких рівнях цефоподоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терапія симптоматична.
Р.п.: UA/4152/01/01, UA/4152/02/01, UA/4152/01/02, UA/4152/02/02

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

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

Сравнение пероральных цефалоспоринов: микробиология и точки соприкосновения

По данным Всемирной организации здравохранения (ВОЗ), устойчивость к противомикробным препаратам представляет собой значительную проблему для общественного здравоохранения во всем мире. Она ставит под угрозу эффективную профилактику и успешное лечение растущего числа инфекций, вызываемых бактериями, паразитами, вирусами и грибами. Рутинные оперативные вмешательства и банальные инфекционные заболевания снова станут опасными для жизни человека из-за быстрого появления и распространения в мире устойчивых к лекарственным средствам супермикробов. По оценкам экспертов, только в США и Европе резистентные к противомикробным препаратам инфекции в настоящее время приводят к 50 тыс. смертей в год, более 100 тыс. людей ежегодно умирают в других регионах мира от нечувствительности патогенной микрофлоры к существующим антибиотикам. Если не замедлить прогрессирование антибиотикорезистентности, то последствия будут еще печальнее. Поэтому доклад о рациональном применении цефалоспоринов в контексте глобальной антибиотикорезистентности, представленный на научно-практической конференции с международным участием «Инновации в детской гастроэнтерологии и нутрициологии в практике детского и семейного врача» в г. Харькове заведующим кафедрой госпитальной педиатрии Запорожского государственного медицинского университета, доктором медицинских наук, профессором Геннадием Александровичем Леженко вызвал огромный резонанс среди клиницистов.

Г.А. Леженко

– Ежегодно в мире используется порядка 700-800 т антибиотиков. Противомикробные препараты, особенно их пероральные формы, преимущественно назначаются в амбулаторной практике. Чаще всего антибиотики применяются при патологии респираторного тракта (в среднем 50-70% от всего потребления), заболеваниях мочеполовой системы и кишечных инфекциях. Внебольничное использование антибиотиков составляет 2/3 их мирового оборота. Вследствие чрезмерного и нерационального применения противомикробных препаратов в медицине, ветеринарии, агроиндустрии формируется невосприимчивость патогенной микрофлоры к их воздействию. Согласно результатам независимого обзора относительно устойчивости к противомикробным препаратам, к 2050 г., если не будут приняты соответствующие меры, в результате инфекций, вызванных нечувствительными к антибиотикам возбудителями, могут умирать 10 млн человек в год, что больше, чем от рака и диабета вместе взятых в настоящее время.

Из-за появления большого количества резистентных штаммов микроорганизмов фармацевтическая промышленность стремится активно поставлять новые антибиотики. Однако, согласно последним данным, большинство препаратов, находящихся в настоящее время на стадии клинической разработки, являются модификациями уже существующих классов антибиотиков, по сути генериками. В то же время количество новых, впервые синтезированных молекул противомикробных препаратов стремительно уменьшается. Так, за 1983-1987 гг. были разработаны 16 оригинальных антибиотиков, с 1998 по 2002 гг. создано только 7, в 2003-2007 гг. официально зарегистрировано всего 4 новых лекарственных средства. На фоне уменьшения количества инновационных молекул антибиотиков практически утрачена значимость важных групп препаратов: тетрациклинов, ранних цефалоспоринов, ко-тримоксазола и др. Лишь немногие препараты потенциально могут применяться для лечения резистентных к антибиотикам инфекций.

Механизмы формирования невосприимчивости патогенной микрофлоры к воздействию одного или нескольких антибактериальных средств разнообразны. В настоящее время различают природную и приобретенную резистентность. Истинная природная устойчивость является постоянным видовым признаком болезнетворных возбудителей, легко прогнозируется и характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени для действия антибиотика или ее недоступностью из-за первично низкой проницаемости микробной клетки либо ферментативной инактивации. При наличии у бактерий природной резистентности антибиотики клинически неэффективны. Под приобретенной устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов микроорганизмов в результате получения новой генетической информации или изменения уровня экспрессии собственных генов сохранять жизнеспособность при тех концентрациях противомикробных препаратов, которые обычно подавляют основную часть микробной популяции. Сформированный таким образом резистентный штамм в дальнейшем способен к быстрому внутри- и межвидовому горизонтальному переносу генов медикаментозной устойчивости.

Основными причинами распространения в мире устойчивых бактерий является низкий уровень гигиены, использование антибиотиков без показаний, их назначение без учета данных о локальной резистентности, неправильно подобранные дозы и длительность лечения, бесконтрольное использование в разных сферах деятельности (более 50% антибиотиков в мире применяются не в медицине).

Проблема антибиотикорезистентности многогранна, поэтому ВОЗ разработала стратегический план действий для ее решения, предусматривающий углубленное изучение вопросов устойчивости к противомикробным препаратам, инфекций, вызванных нечувствительными к антибиотикам возбудителями, в том числе за счет эффективного эпидемиологического надзора, снижение заболеваемости, оптимизацию использования антибиотиков, увеличение инвестиций в разработку новых лекарственных средств, вакцин, диагностических инструментов.

Одним из важных этапов устранения медикаментозной резистентности является проведение динамического бактериального мониторинга для расшифровки вида возбудителя, оценки локальной антибиотико- и фагорезистентности, принятия обоснованного решения относительно лечения и антибиотикопрофилактики. Общеизвестно, что к основным возбудителям бактериальных инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей относятся пневмококк, гемофильная палочка, моракселла, стрептококк, стафилококк, синегнойная палочка, энтеробактерии, микоплазма, хламидия (Д.Н. Гилберт и соавт., 2012). В структуре возбудителей инфекций мочевыводящей системы у детей, согласно данным Европейской ассоциации урологов за 2013 г., преобладают *E. coli* (56,7%), затем – *Proteus* (8,5%), *Enterococcus* (8,5%), *Klebsiella pneumoniae* (8,0%), *Enterobacter cloacae* (5,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,4%). Однако ежегодно наблюдается изменение микрофлоры и частоты встречаемости патогенных микроорганизмов. Так, при сравнительном анализе наиболее частых бактериальных возбудителей респираторных инфекций у детей в 2017 г. обнаружено заметное снижение по сравнению с 2014 г. значимости *Haemophilus influenzae, H. haemolyticus* в развитии заболеваний дыхательных путей на фоне увеличения удельного веса *S. pneumoniae, K. pneumoniae, M. catarrhalis.* Частота выделения *H. influenzae* у детей при тонзиллофарингите, риносинусите, остром бронхите, пневмонии в 2014 и 2017 гг. также имела существенные различия. За последние годы в этиологической структуре возбудителей острых и хронических инфекций мочевыводящих путей отмечалось значительное снижение традиционной роли *E. coli*, 2-е место по распространенности заняли энтерококки (*E. faecalis* и *E. faecium)*, что в ряде случаев объясняет неэффективность эмпирической антибиотикотерапии (собственные данные).

В контексте рационального применения антибиотиков при глобальной антибиотикорезистентности имеет значение постановка точного диагноза, идентификация болезнетворной микрофлоры, наличие достоверных данных о локальной чувствительности патогенных бактерий, понимание клинической эффективности противомикробных препаратов, включая безопасность, фармакокинетику, фармакоэкономику и формы выпуска лекарственных средств, оценка тяжести состояния, необходимость эрадикации. К сожалению, в Украине отсутствует национальный реестр локальной резистентности микроорганизмов, поэтому клиницисты вынуждены ориентироваться на международные данные.

Выбирая препарат для эмпирической антибактериальной терапии, необходимо отдавать преимущество такому лекарственному средству, которое воздействует как на грампозитивную, так и на грамнегативную микрофлору. В этом аспекте внимания клиницистов заслуживают цефалоспорины. На сегодняшний день выделяют пять поколений цефалоспоринов. В настоящее время у детей цефалоспорины V поколения не применяются. Использование цефалоспоринов IV поколения в амбулаторной практике ограничено из-за парентеральной формы выпуска.

Основной особенностью цефалоспоринов I поколения является их высокая антистафилококковая активность (за исключением MRSA), однако бактерицидное действие в отношении некоторых грамнегативных бактерий (*E. coli, P. mirabilis*) значительно ниже, чем у препаратов II-IV поколений. Цефалоспорины I поколения не действуют на энтерококки, листерии, сальмонеллы, шигеллы, к ним устойчивы *H. influenzae* и *M. catarrhalis*; по уровню влияния на *S. pneumoniae* значительно уступают аминопенициллинам. Поэтому цефалоспорины I поколения не могут служить препаратами выбора для лечения респираторной патологии. Цефалоспорины II поколения по действию на грампозитивные кокки не отличаются от таковых I поколения, однако проявляют более высокую активность в отношении грамнегативных бактерий (*H. influenzae, M. catarrhalis, E. coli*, некоторых штаммов клебсиелл, протея).

Цефалоспорины III поколения обладают широким спектром действия относительно многих грампозитивных, грамнегативных, аэробных и анаэробных микроорганизмов, включая некоторые нозокомиальные полирезистентные штаммы. Они представлены парентеральными и пероральными формами выпуска, что позволяет успешно использовать эти лекарственные средства в стационаре и в амбулаторных условиях. Действующими веществами пероральных цефалоспоринов этого поколения являются цефиксима тригидрат и цефподоксима проксетил.

! В соответствии с официальной аннотацией оба препарата аналогично воздействуют на одинаковую патогенную микрофлору. Однако, согласно последним данным Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), цефиксим практически не влияет на S. pneumoniae в отличие от цефподоксима.

Также цефподоксим проявляет в 2,5 раза большую, чем цефиксим, активность против гемофильной палочки, в 5 раз – против моракселлы и в несколько сот раз – пневмококка. Поэтому наиболее эффективным препаратом для лечения легочной патологии среди пероральных цефалоспоринов III поколения является именно цефподоксим. Показания к применению цефиксима – заболевания мочевыводящей системы, обусловленные *E. coli.* Доказано, что стандартная доза цефиксима создает в моче концентрацию лекарственного вещества в 650 раз больше необходимой для эрадикации этого патогена.

В Украине для успешного лечения в педиатрической практике инфекций респираторной и мочевыводящей системы применяются качественные и эффективные цефалоспорины III поколения от ведущей биофармацевтической корпорации Иордании Pharma International Company – Цефодокс и Цефикс. Цефодокс (цефподоксим) выпускается в форме порошка для приготовления оральной суспензии по 50 и 100 мг/5 мл во флаконах по 50 мл (разрешен к применению у детей от 5 мес) и таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 100 и 200 мг (для взрослых и детей старше 12 лет). Детям в возрасте от 5 мес до 12 лет препарат назначают в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки (максимальная суточная доза – 400 мг). Длительность лечения зависит от тяжести заболевания и определяется индивидуально. Приготовленную суспензию Цефодокс принимают во время еды для усиления биодоступности лекарственного средства. Цефикс (цефиксим) представлен в форме порошка для приготовления 30 и 60 мл оральной суспензии по 100 мг/5 мл (для детей от 6 мес) и капсул по 400 мг (для взрослых и детей старше 12 лет с массой тела более 50 кг). Рекомендуемая доза препарата Цефикс для детей в возрасте от 6 месяцев до 10 лет с массой тела до 50 кг составляет 8 мг/кг в сутки за 1 прием или 4 мг/кг каждые 12 ч в зависимости от тяжести заболевания.

Таким образом, каждый антибиотик имеет свою точку приложения, эмпирический выбор антимикробного препарата не означает случайное назначение, а должен соответствовать критерию «назначенный на основании опыта». Ввиду особенностей фармакокинетики, фармакодинамики и спектра противомикробного воздействия, цефподоксим (Цефодокс) является эффективным средством для лечения бактериальной респираторной патологии, а цефиксим (Цефикс) – инфекции урогенитального тракта у детей.

Подготовила ***Виктория Бандалетова***

Запальні захворювання кишечнику у дітей

Запальні захворювання кишечнику (ЗЗК) – це група хронічних рецидивуючих запально-деструктивних хвороб, серед яких найпоширенішими є хвороба Крона (ХК) і виразковий коліт (ВК). Сьогодні у всьому світі відзначається тенденція до збільшення поширеності та захворюваності на ЗЗК у пацієнтів усіх вікових категорій, у тому числі і дітей. Актуальність проблеми ЗЗК також пов'язана зі швидким прогресуванням патології, ранньою інвалідизацією хворих і зниженням якості їх життя. Складність ведення педіатричних пацієнтів із ЗЗК зумовлена атиповим і стертим перебігом захворювання, більш тяжкими віддаленими наслідками (зокрема, це стосується затримки фізичного розвитку дітей із ЗЗК). Тому педіатрам як лікарям первинної ланки медичної допомоги важливо своєчасно запідозрити патологію та скласти правильний маршрут пацієнта, щоб досягти адекватного контролю над перебігом хвороби і забезпечити оптимальні умови для повноцінного фізичного та психічного розвитку дитини.

Епідеміологія

Найвищу поширеність ЗЗК реєструють у країнах Західної Європи на Північної Америки, причому виявлена залежність між географічною широтою місцевості та рівнем захворюваності на ЗЗК, який підвищується у напрямку з півдня на північ (E.I. Benchimol et al., 2009).

У більшості випадків ЗЗК маніфестують у молодому віці (20-30 років), проте у 25-30% випадків хворобу діагностують у дитячому віці (J. Burisch et al., 2015). Поширеність ЗЗК у дитячій популяції стабільно зростає – приблизно на 30% через кожні 10 років. Слід зазначити, що сьогодні все частіше діагноз ЗЗК встановлюють у ранньому віці, також зросла кількість тяжких форм ВК і ХК. У Європі захворюваність на ЗЗК з дуже ранньою маніфестацією хвороби становить 4,37:100 000 (E.I. Benchimol et al., 2011). Така несприятлива динаміка зумовлена не лише удосконаленням методів ранньої діагностики цих захворювань, а й значним погіршенням екологічної ситуації у всьому світі. Це пояснює вищу поширеність ЗЗК серед населення, яке проживає у містах, порівняно із сільськими жителями.

Етіологія, патогенез

Етіологія ЗЗК невідома. Вважається, що ХК та ВК – це багатофакторні хвороби, які розвиваються в осіб із генетичною схильністю. У патогенезі ЗЗК основна роль належить розладам імунної системи, зокрема неадекватному сприйняттю кишкових антигенів. Результати багатьох наукових досліджень свідчать, що при ЗЗК розлади імунної відповіді виникають на всіх ланках імунного захисту кишечнику: від бар'єрних функцій слизової оболонки кишечнику, розпізнавання антигену, передачі сигналу дендритними клітинами та сигнальними молекулами, презентації антигену HLA (Human Leukocyte Antigens) до реалізації функції моноцитів-макрофагів, Т- та В-лімфоцитів (A. Kaser et al., 2006). Про аутоімунний характер ЗЗК свідчать висока концентрація циркулювальних імунних комплексів, які виявляють у 20-40% хворих, особливо у пацієнтів з позакишковими проявами захворювання. Як антигени можуть виступати різні кишкові бактерії та продукти їх життєдіяльності, котрі в нормі не становлять загрози для здоров'я людини. Завдяки виявленню аутоантитіл до цих антигенів можна діагностувати захворювання, а також оцінити активність запального процесу та прогноз. Найбільш вивченими є антитіла до перинуклеарних нейтрофільних антигенів (pANKA) та мананового полісахариду клітинної мембрани *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Великий інтерес для науковців становлять антиепітеліальні антитіла, антитіла до гліканів бактеріальної стінки тощо.

Фоном аутоімунного запалення є генетична схильність: ризик розвитку ЗЗК у десятки разів вищий в осіб, у яких є родичі першого ступеня спорідненості з таким діагнозом.

Клінічні прояви

Класичною тріадою симптомів при ЗЗК є біль у животі, діарея та зниження маси тіла. Така клінічна картина спостерігається лише у 25% педіатричних пацієнтів, у решти дітей перебіг ХК і ВК має низку особливостей, які ускладнюють встановлення правильного діагнозу. У багатьох хворих між появою перших симптомів та встановленням діагнозу минає багато часу. За даними європейських та американських дослідників, тривалість періоду від появи клінічних ознак ЗЗК до верифікації діагнозу становить близько 9-16 міс, у дітей віком до 10 міс – до 22 міс (G.E. Reese et al., 2006; C.I. de Bie et al., 2012). Пізня діагностика захворювання є однією з причин високої частоти виявлення тяжких форм ЗЗК. У зв'язку з цим лікарю-педіатру вкрай важливо вчасно припустити наявність захворювання, адже раннє лікування таких пацієнтів асоційоване з більш сприятливим прогнозом.

Найбільш важливими відмінностями ЗЗК у дітей, порівняно з дорослими пацієнтами, є:

- більша поширеність ураження травного каналу;
- переважання неспецифічних симптомів, стерта клінічна картина;
- негативний вплив ЗЗК на фізичний і статевий розвиток дитини.

З метою виявлення первинних ознак ЗЗК у дітей було проведено дослідження, у якому взяли участь 46 дітей з ВК (середній вік пацієнтів на момент виникнення симптомів хвороби – 4 роки) та 13 дітей із ХК (середній вік пацієнтів на момент виникнення перших симптомів захворювання – 5 років). Середня тривалість часу від появи перших симптомів до встановлення діагнозу – 1,4 року для ВК та 2,6 року для ХК. У ході дослідження виявлено такі найчастіші первинні прояви ЗЗК у дітей: діарея (89,8%), біль у животі (47,4%), ректорагія (72,8%), втрата апетиту (64%), тенезми (40,6%), наявність слизу у випорожненнях (62,7%), відчуття неповного спорожнювання кишечнику (42,3%), здуття живота (50,8%), бурчання в животі (57,6%), відставання у рості та розвитку (28,8%). При порівнянні частоти симптомів у пацієнтів з ВК і ХК виявлені значні відмінності у наявності таких клінічних проявів: кров у калі (у 86,9% пацієнтів з ВК та 23,1% – із ХК), біль у животі (у 36,9% пацієнтів з ВК та 84,6% – із ХК), відставання у рості (у 17,3% пацієнтів з ВК та 69,2% – із ХК; И. Миху, О. Тигиняну, 2018).

Клінічними проявами ЗЗК у дітей можуть бути:

- анемія (зазвичай змішаного характеру), яка виникає у більшості дітей із ЗЗК; у дітей з анемією спостерігають порушення когнітивних функцій;
- затримка фізичного розвитку – одна з найбільших проблем ведення педіатричних пацієнтів із ЗЗК. Згідно з результатами нещодавно проведеного клінічного дослідження, хворі на ЗЗК діти значно відстають від здорових у фізичному розвитку. У дослідженні взяли участь 45 школярів із ЗЗК і целіакією, які супроводжувалися синдромом мальабсорбції (45% хворих дітей мали часті рецидиви захворювання). Групу порівняння склали 343 школярі віком від 6,5 до 11 років. Результати антропометричного обстеження учасників випробування: найбільша різниця показників маси тіла й індексу маси тіла у здорових і хворих дітей виявлена серед хлопчиків 9-11 років (незважаючи на нижчу масу тіла хлопчиків із ЗЗК, у них зафіксовано значний відсоток жирового компонента); у дівчаток із ЗЗК виявлено відставання усіх антропометричних показників від групи порівняння (Г.Ю. Порецкова и соавт., 2018);
- ознаки порушення остеогенезу, що пов'язано з високим рівнем циркулювальних імунних комплексів, недостатньою фізичною активністю, аліментарним дефіцитом, потребою застосування кортикостероїдів; за даними деяких авторів, тяжку остеопенію виявляють у 3-6% хворих на ВК та 12-18% – на ХК (А.С. Потапов и соавт., 2013; R. Gokhale et al., 1998; F.A. Sylvester et al., 2007; F. Walther et al., 2006).

У таблиці 1 наведені основні симптоми, а також екстраінтестинальні варіанти маніфестації ЗЗК, наявність яких у дитини може дати лікарю можливість встановити правильний діагноз.

Диференційна діагностика

У таблиці 1 представлений перелік захворювань, від яких слід диференціювати ЗЗК у дітей. Слід також розрізняти ВК і ХК. Основні диференційно-діагностичні відмінності між цими захворюваннями наведені у таблиці 2.

Діагностика

Оскільки у педіатричних пацієнтів є певні особливості перебігу ЗЗК, описані вище, алгоритм діагностики у таких пацієнтів ґрунтується на ретельному аналізі анамнезу життя та захворювання, результатах додаткових методів дослідження.

1. Анамнез. Однією з найважливіших умов розвитку ЗЗК у дитини є генетична схильність. При виявленні ЗЗК у родичів імовірність наявності цього діагнозу у дитини є дуже високою.

2. Фізикальне обстеження пацієнта. На первинній ланці надання медичної допомоги проводиться повне фізикальне обстеження дитини (при потребі виконують огляд періанальної ділянки), антропометрія

Таблиця 1. **Симптоми ЗЗК у дітей і підлітків та диференційна діагностика (J. Dabritz et al., 2017)**

Симптом	Екстраінтестинальна маніфестація ЗЗК	Диференційна діагностика
Лихоманка Втома Блідість шкіри та слизових оболонок Рідка консистенція калу Прихована/видима кров у калі Кривава діарея Біль у животі Чутливість живота при пальпації Резистентність живота при пальпації (особливо в нижньому правому куті) Тенезми Затримка розвитку Періанальні нориці, тріщини, абсцеси	Затримка фізичного розвитку Афтозний стоматит Вузлова еритема Склерит, епісклерит Артрит, артропатія Первинний склерозуючий холангіт Жовчні камені Аутоімунний гепатит Венозна тромбоемболія Нефролітіаз Панкреатит	Синдром мальабсорбції Інфекційний коліт, ентероколіт Алергія на білок коров'ячого молока Целіакія Геморагічний васкуліт Апендицит Анальні тріщини Поліпи кишечнику Геморой Інвагінація кишечнику Дивертикул Меккеля Імунні захворювання Функціональні захворювання кишечнику Туберкульоз кишечнику Побічні реакції на контакт із різними речовинами

Таблиця 2. **Диференційна діагностика ВК і ХК у дітей (А.В. Горелов и соавт., 2018)**

Ознака	Виразковий коліт	Хвороба Крона
Вік початку хвороби	Будь-який	До 7-10 років – рідко
Характер початку хвороби	Гострий у 5-7% хворих, у решти – протягом 3-6 міс	Гострий – рідко, частіше поступовий, протягом кількох років
Кровотеча	Постійна у період загострення	Рідко, при ураженні прямої кишки
Діарея	Випорожнення часті, водянисті, нерідко у нічний час	До 4-6 разів на день, зазвичай у денний час, кал кашкоподібний
Запор	Рідко	Частіше
Біль у животі	Частіше виникає перед дефекацією, вираженість зменшується після спорожнювання кишечнику	Типовий, різної інтенсивності
Виявлення інфільтрату під час пальпації живота	Відсутній	Часто
Перфорація	Тільки на тлі токсичної дилатації товстої кишки	Типова (прикрита)
Внутрішні нориці	Не відзначаються	Типові
Зовнішні нориці	Не відзначаються	Відкриваються у передню черевну стінку, частіше – в післяопераційних рубцях
Ремісія	Характерна, можлива тривала відсутність загострень зі зворотним розвитком структурних змін у кишечнику	Абсолютної ремісії немає, можливе покращення стану хворого, структура кишечнику не відновлюється
Малігнізація	При тривалості хвороби >10 років	Рідко
Періанальні ураження	У 20% хворих мацерації, тріщини	У 75% хворих періанальні нориці, абсцеси, виразки
Поширеність процесу	Тільки товста кишка (починаючи з прямої кишки), безперервне ураження	Будь-яка частина кишечнику (пряма кишка може не уражатися), запалення сегментарне
Стриктури	Не характерні	Часто
Гаустрація	Низька, згладжена або відсутня	Потовщена або нормальна
Ендоскопічні ознаки		
Слизова оболонка	Зерниста	Гладка
Мікроабсцеси	Наявні	Відсутні
Дефекти слизової оболонки	Неправильної форми, без чітких меж, поверхневі	Афтоподібні виразки з вінцем гіперемії або дефекти за типом тріщини
Контактна кровоточивість	Наявна	Відсутня
Псевдополіпоз	При тяжких загостреннях	Не характерний
Рентгенологічні ознаки		
Звуження просвіту кишечнику	Рівномірне, на значній довжині	Локальне, іноді непрохідність за рахунок стриктур
Скорочення товстої кишки	Пов'язане зі спазмом м'язів	Не характерне
Дефекти слизової оболонки	У тяжких випадках – численні виразки	Рідко, у вигляді глибоких тріщин з подвійним контуром
Евакуація барію з товстої кишки	Нормальна або прискорена	Сповільнена

й аналіз отриманих показників за перцентильними таблицями, оцінювання темпів росту, статевого дозрівання.

3. Лабораторна діагностика. Дітям з припущенням наявності ЗЗК виконують аналіз калу на приховану кров. У разі затримки фізичного розвитку дитини та наявності діареї без домішок крові проводять лабораторні дослідження для виключення/підтвердження целіакії. За припущення ЗЗК у дітей до 2 років необхідно виключити наявність первинного імунодефіциту (J.P. Cezard et al., 2009). Важливо виключити харчову алергію, яка також маніфестує у дитячому віці та супроводжується роздами травлення.

Неінвазивним та ефективним методом діагностики ЗЗК є визначення рівня фекального кальпротектину (ФК). ФК становить близько 60% усього білка цитозолю нейтрофілів. Він також виявлений у моноцитах і макрофагах (Ю.М. Степанов, 2010). Це пояснює підвищення рівня ФК при ЗЗК, що пропорційно активності запального процесу в органі.

4. Інструментальні дослідження. Важливим методом діагностики у пацієнтів з припущенням наявності ЗЗК є ендоскопічне дослідження шлунково-кишкового тракту (ШКТ; верхніх і нижніх відділів), яке характеризується високою чутливістю та специфічністю щодо візуалізації слизової оболонки. У дітей цю діагностичну маніпуляцію проводять із застосуванням седації або загального знеболювання. Під час ендоскопічного дослідження з різних відділів ШКТ беруть біопсійний матеріал для подальшого патоморфологічного дослідження зразка.

За припущення ЗЗК із залученням тонкої кишки у дітей старше 3 років можливе проведення магнітно-резонансної томографії з уведенням контрастної речовини (перорально або за допомогою назогастрального зонда).

Як скринінгове дослідження доцільно використати ультрасонографію.

Проведення рентгенографії обґрунтоване у разі підозри повної або часткової непрохідності кишечнику, його токсичної дилатації.

Комп'ютерну томографію застосовують при невідкладних станах або недоступності інших методів діагностики.

Діагноз ВК або ХК може бути верифікований тільки на підставі патоморфологічного аналізу біоптату кишечнику.

Лікування

Між терапевтичними схемами, які застосовують для лікування дорослих і дітей із ЗЗК, є певні відмінності (J. Dabritz et al., 2017):

- у дітей і підлітків із ХК, незалежно від ступеня тяжкості хвороби, використовують спеціальне ентеральне харчування (СЕХ);
- до досягнення 18 років або статевого дозрівання пацієнту показана тривала підтримувальна терапія;
- первинна терапія дітей і підлітків з ХК та анальними норицями включає інфліксимаб;
- тіопурини мають більше значення для підтримання ремісії у педіатричних пацієнтів, ніж у дорослих.

Принципи лікування дітей з ХК

Для індукції ремісії у дітей з ХК як терапію першої лінії призначають СЕХ. Якщо через 1-2 тижні ефект від такого втручання відсутній або батьки/опікуни відмовляються від цього методу лікування, призначають гормональну терапію. Блокатори фактора некрозу пухлини (TNF) використовують при ХК з 6 років. Якщо наявні фактори ризику прогресування патології (збереження активності запального процесу на тлі проведеної терапії, значна затримка фізичного розвитку, тяжкий остеопороз, ураження шкіри та суглобів, пенетрація чи стриктури кишечнику, тяжке ураження періанальної ділянки, поширене ураження кишечнику), блокатори TNF слід використовувати як початкову індукційну терапію.

Як підтримувальну терапію застосовують тіопурини та/або біологічні агенти, зокрема інфліксимаб, а також препарати 5-аміносаліцилової кислоти (АСК) і часткове СЕХ при їх ефективності. У тяжких хворих підтримувальна терапія може включати комбінацію 5-АСК з анти-TNF-препаратами або тіопуринами.

Принципи лікування дітей з ВК

У педіатричних пацієнтів з ВК індукційна терапія першої лінії представлена препаратами 5-АСК. Кортикостероїди (КС) використовують при тяжкій формі ВК або при відсутності відповіді на терапію 5-АСК. Рутинне використання КС для лікування педіатричних пацієнтів з ВК істотно обмежене через значні побічні ефекти щодо фізичного розвитку дитини.

В оновлених рекомедаціях ECCO, ESPGHAN 2018 р. щодо лікування ВК у дітей зазначено, що для індукції ремісії можливе застосування інфліксимабу або такролімусу у випадках, коли попередні режими лікування забезпечували неповну відповідь. Для підтримки ремісії дітям призначають препарати 5-АСК (з пробіотиками); у разі збереження активності запалення та частих рецидивів терапію 5-АСК слід доповнити тіопуринами. Якщо відповідь на таку терапію є недостатньою, призначають інфліксимаб (адалізумаб/толімумаб – при втраті відповіді). Такі заходи, як призначення ведолізумабу чи хірурургічне втручання, розглядають як можливі варіанти лікування лише за відсутності ефекту від терапії анти-TNF.

Таким чином, ЗЗК – це важлива медико-соціальна проблема, актуальність якої зростає прямо пропорційно до темпів індустріалізації та погіршення екологічної ситуації у світі. Враховуючи той факт, що в 1/4 пацієнтів хвороби маніфестують у дитячому віці, педіатр відіграє важливу роль у своєчасній верифікації діагнозу, від чого згодом залежатиме ефективність протизапальної терапії.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Продукція, згадана у цій статті, може не бути зареєстрована у всіх країнах. Інформація щодо медичного застосування може змінюватися залежно від країни. Фахівці системи охорони здоров'я мають звертатися до інструкції для застосування, затвердженої та чинної на території відповідної країни.
Стаття публікується за підтримки компанії ТОВ «Джонсон & Джонсон».
СР-107715

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу РЕМИКЕЙД®

Склад: *діюча речовина:* infliximab; 1 флакон містить 100 мг інфліксимабу.
Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.
Фармакотерапевтична група. Імуносупресанти. Інгібітори фактора некрозу пухлини-альфа (TNFα). Код АТХ L04A B02.

Показання.
- ревматоїдний артрит;
- хвороба Крона;
- хвороба Крона у дітей;
- виразковий коліт;
- виразковий коліт у дітей;
- анкілозивний спондилоартрит;
- псоріатичний артрит;
- псоріаз.

Для докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

Протипоказання. Наявність в анамнезі реакцій підвищеної чутливості до інфліксимабу, інших мишачих білків або будь-яких допоміжних речовин препарату. Туберкульоз або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис, абсцеси та опортуністичні інфекції. Серцева недостатність середнього та тяжкого ступеня (NYHA **III**/**IV**).

Спосіб застосування та дози. Лікування слід проводити під контролем лікарів із досвідом діагностики та лікування таких захворювань, як ревматоїдний артрит, запальні захворювання кишечнику, анкілозивний спондилоартрит, псоріатичний артрит і псоріаз. Ремикейд® застосовувати внутрішньовенно. Інфузії препарату здійснює кваліфікований медичний персонал, який пройшов навчання щодо виявлення будь-яких реакцій, пов'язаних із проведенням інфузій. *Дорослі. Ревматоїдний артрит.* Призначають по 3 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії на 2 та 6 тижнях після першої інфузії, далі – через кожні 8 тижнів залежно від перебігу захворювання. Ремикейд® слід застосовувати у комбінації з метотрексатом. *Активна форма хвороби Крона від середнього до тяжкого ступеня.* Призначати по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії, після чого через 2 тижні проводити повторну інфузію у тій же дозі. *Хвороба Крона в активній формі з утворенням фістул.* Призначати по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії на 2 та 6 тижнях лікування після першого застосування. *Виразковий коліт, псоріатичний артрит, псоріаз.* Призначати по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії на 2 та 6 тижнях лікування після першої інфузії, далі – через кожні 8 тижнів. *Анкілозивний спондилоартрит.* Призначати по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії на 2 та 6 тижнях лікування після першої інфузії, далі – через кожні 6-8 тижнів. *Діти. Хвороба Крона у дітей віком від 6 років, виразковий коліт у дітей від 6 років.* Призначати по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії на 2 та 6 тижнях лікування після першої інфузії, далі – через кожні 8 тижнів.
Для докладної інформації щодо рекомендованих доз та приготування інфузійного розчину див. повну інструкцію для медичного застосування.
Побічні реакції. Інфекції верхніх дихальних шляхів були найчастішою побічною реакцією (ПР), про яку повідомлялося у ході клінічних випробувань, з частотою 25,3 % у групі, яка отримувала Ремикейд®, та 16,5 % у контрольній групі пацієнтів. Найбільш серйозними побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням блокаторів TNF, були реактивація вірусу гепатиту В, застійна серцева недостатність, тяжкі інфекції (включаючи сепсис, опортуністичні інфекції та туберкульоз), сироваткова хвороба (реакції гіперчутливості уповільненого типу), гематологічні реакції, системний еритематозний вовчак/вовчакоподібний синдром, демієлінізуючі розлади, гепатобіліарні порушення, лімфома, гепатолієнальна Т-клітинна лімфома, лейкемія, мерекеліома, меланома, злоякісні новоутворення у дітей, саркоїдоз/саркоїдоподібні реакції, кишкові або періанальні абсцеси (при хворобі Крона) та серйозні інфузійні реакції. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.
Термін придатності. 3 роки при температурі від 2 °С до 8 °С. Див. повну інструкцію для медичного застосування.
Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/4904/01/01 від 21.09.2016 року терміном на 5 років.

Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 21.09.2016 року зі змінами від 26.04.2019 року.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
04070, м. Київ, вул. Спаська, 30; тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

Крапивница у детей: взгляд экспертов

Аллергическая патология – одна из самых частых причин обращения детей и их родителей за медицинской помощью. Симптомы, которые сопровождают аллергические заболевания, снижают качество жизни пациентов, а в ряде случаев препятствуют выполнению ежедневных задач и нарушают сон. Клинические проявления аллергии у детей также негативно сказываются на эмоциональном, психическом и умственном уровне: дети становятся раздражительными, ухудшаются взаимоотношения в семье, детских коллективах, снижается интерес и способность к обучению. В этом аспекте контроль и устранение симптомов аллергии у детей решает много вопросов, включая психоэмоциональное состояние ребенка.

Среди многих проявлений аллергии наиболее досаждающими являются кожные: атопический дерматит, крапивница. Доказанная связь атопического дерматита с другими, более тяжелыми состояниями (в частности, бронхиальной астмой) обосновывает настороженность педиатров в отношении ранней диагностики и лечения данной патологии, в то время как крапивница часто остается «в тени». Но такие пациенты требуют не менее тщательного наблюдения, проведения дифференциальной диагностики и лечения. Проблему крапивницы не обошли стороной украинские ученые, представившие свои доклады в рамках научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и лечения аллергических болезней и аутоиммунных состояний у детей», которая состоялась 25-26 апреля в г. Киеве.

Доклад «Крапивница у детей раннего возраста: подходы к терапии» представила **заведующая кафедрой педиатрии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Елена Николаевна Охотникова**.

– Острая крапивница (ОК) – это непрерывная крапивница длительностью не более 6 недель. Консенсус EAACI (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology) 2018 г. определяет ОК как спонтанное заболевание, исключая ряд патологических состояний (контактную, физическую, холинергическую крапивницу, сывороточную болезнь, ангиоотек без волдырей, аутовоспалительные уртикарные синдромы, анафилаксию).

У 15-25% населения планеты хотя бы раз в жизни возникала крапивница. В последнее время отмечается тенденция к увеличению числа случаев заболевания в раннем возрасте. У детей до 2 лет, как правило, встречаются только острые формы крапивницы, а мнение о том, что для детей до 6 мес ОК не характерна, уже опровергается многими авторами. У детей 2-12 лет могут развиваться острые и хронические формы крапивницы с преобладанием ОК. Для детей старше 12 лет более характерна хроническая крапивница. По нашим данным, частота ОК пищевого генеза у детей до 4 лет жизни превышает аналогичные показатели у детей более старшего возраста.

Среди провоцирующих факторов ОК у детей до 2 лет первое место занимают пищевые триггеры (молоко, яйца, пшеница, курица, фрукты, морепродукты, мед, орехи, цитрусовые, копчености), второе – лекарственные средства (антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, витамины группы В, противосудорожные средства). Часто ОК провоцируется вирусами, бактериями, паразитами, ядами перепончатокрылых насекомых, различными аэроаллергенами.

Более чем у половины пациентов с ОК выявляют и другие аллергические заболевания. Для ОК характерно быстрое появление волдырей и быстрое их исчезновение в течение 24 ч без формирования вторичных кожных элементов. Но в 40% случаев патология сочетается с ангиоотеком век, губ, половых органов, слизистых оболочек (в том числе дыхательных путей и пищеварительного тракта), кожи конечностей. Поэтому важно учитывать, что ОК может стать причиной ургентных ситуаций.

У детей первых 6 лет жизни при ОК могут наблюдаться общие симптомы (за счет отека различных тканей):
- **повышение температуры тела до 39 °С;**
- **схваткообразная боль в животе (колики);**
- **артралгии мелких суставов;**
- **геморрагический синдром;**
- **головная боль;**
- **при тяжелом течении – висцеральные проявления со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота, рвота, диарея, со стороны респираторных органов – затрудненное дыхание, эпизоды кашля;**
- **в редких случаях развиваются поражения миокарда, мозговых оболочек.**

В развитии ОК основное значение имеют тучные клетки (мастоциты), которые выступают в роли первичных эффекторов и основным источником вазоактивных веществ и медиаторов (гистамина, разных цитокинов, лейкотриенов, фактора некроза опухоли, гепарина, хемотаксических факторов эозинофилов и нейтрофилов и др.). Процесс дегрануляции и высвобождения немедленных медиаторов вызывает вазодилатацию, экстравазацию и отек периваскулярных тканей. Еще одним патологическим механизмом ОК является активация афферентных нейронов кожи С-типа с последующей секрецией нейропептидов и активацией аксон-рефлекса.

Фазы развития сыпи при ОК совпадают с определенными этапами патогенеза заболевания:
- начальная гиперемия связана с вазодилатацией;
- появление волдырей обусловлено увеличением сосудистой проницаемости, экссудацией и отеком;
- гиперемия большого диаметра является следствием вазодилатации, вызванной аксон-рефлексом.

Согласно новым европейским рекомендациям – EAACI, Global Allergy and Asthma European Network (GA^2LEN), European Dermatology Forum (EDF), Worlad Allergy Organization (WAO) – ОК обычно не требует диагностического обследования, кроме случаев, когда есть подозрение на наличие у высокочувствительного пациента крапивницы, вызванной пищевой аллергией или приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

Современная стратегия ведения детей с ОК предусматривает полное устранение симптомов посредством того объема и длительности фармакотерапии, которые требуются конкретному пациенту. Терапия ОК направлена на снижение влияния основных медиаторов аллергического воспаления. Ввиду того что многие симптомы крапивницы опосредованы первичным действием гистамина на H_1-гистаминовые рецепторы, которые локализуются в эндотелиоцитах и чувствительных нервах, патогенетически обоснованным является применение антигистаминных средств (II поколения), что отражено в обновленных рекомендациях EAACI/GA^2LEN/EDF/WAO.

Особого внимания заслуживают активные метаболиты антигистаминных средств, которые не требуют дополнительного преобразования в печени и начинают действовать сразу после попадания в кровеносное русло. К ним относится дезлоратадин – первичный активный метаболит лоратадина, который входит в состав оригинального лекарственного средства Эриус® (фармацевтическая компания Bayer).

К ключевым свойствам препарата Эриус®, которые отличают его от других антигистаминных препаратов, относятся:
- **наибольшая степень сродства с H_1-рецепторами;**
- **длительный период полувыведения (27 ч);**
- **быстрое начало действия – в течение 30 мин после приема;**
- **отсутствие ряда побочных эффектов (седативного, антихолинергического и кардиотоксического, тахифилаксии);**
- **отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами, пищей.**

Лекарственное средство Эриус® угнетает каскад всех реакций, которые лежат в основе аллергического воспаления. Дезлоратадин ингибирует выделение провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-4, -6, -8, -13), хемокинов RANTES, супероксидного аниона активированными полиморфными нейтрофилами, молекул адгезии, IgE-зависимое выделение гистамина, простагландина D2 и лейкотриенов С4, ингибирует адгезию и хемотаксис эозинофилов (B.M. Henz et al., 2001).

Касательно клинической эффективности и безопасности препарата Эриус® следует отметить два важных момента:
- выраженное уменьшение интенсивности симптомов ОК (в частности, зуда) наблюдается уже после первого приема;
- увеличение дозы в 4 раза не приводит к повышению количества побочных эффектов.

ОК – это патология, развивающаяся у детей раннего возраста. Поэтому существует потребность в детских лекарственных формах антигистаминных средств. Препарат Эриус® представлен не только в форме таблеток, но и сиропа, который используется для лечения детей с 6 мес при аллергической патологии.

Заведующая кафедрой факультетской педиатрии Запорожского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Светлана Николаевна Недельская рассказала о крапивнице и об аутовоспалительных синдромах.

– Больных с крапивницей, особенно детей, сегодня следует относить к категории сложных пациентов. Данная проблема требует пристального внимания детских врачей, которые должны руководствоваться современными подходами к ведению педиатрических пациентов с крапивницей.

Крапивница – это распространенное аллергическое заболевание, связанное с мастоцитами и характеризующееся появлением волдырей и/или развитием ангионевротического отека. При крапивнице сыпь имеет определенные особенности, которые отличают ее от патологических кожных элементов другой этиологии: волдыри имеют вид центрального отека разного размера, практически всегда окружены эритемой; сыпь сопровождается зудом, иногда жжением и имеет скоротечный характер (волдыри исчезают на протяжении 30 мин – 24 ч). С целью исключения врожденного ангионевротического отека также важно учитывать характеристики ангионевротического отека при крапивнице: внезапный и выраженный эритематозный или телесного цвета отек глубоких слоев дермы, подкожной жировой клетчатки и слизистых оболочек, который скорее болезненный, чем зудящий, и исчезает позже, чем волдыри на коже (на протяжении 72 ч).

Крапивницу классифицируют по длительности заболевания как острую (до 6 недель) и хроническую (более 6 недель), по действию провоцирующих факторов – как спонтанную (отсутствие специфического фактора заболевания) и индуцированную (наличие специфического триггера аллергического воспаления).

Для оптимизации стратегии ведения пациентов с уртикарной сыпью используется шкала UAS7 (табл.), которая помогает не только установить верный диагноз, но и обоснованно назначить амбулаторное или стационарное лечение.

При наличии у пациента менее 50 волдырей проводится амбулаторное лечение, более 50 волдырей – стационарное лечение. Пациенты, у которых менее 50 волдырей, но есть гипертермия, также требуют госпитализации.

Большинство случаев ОК не требует применения дополнительных методов обследования, за исключением крапивницы пищевого генеза или на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств. Также проводятся рутинные провокационные тесты в случаях индуцированного варианта крапивницы

Таблица. **Шкала UAS7**

Оценка	Волдыри	Зуд
0	Отсутствуют	Отсутствует
1	Незначительно выражены (менее 20 волдырей за 24 ч)	Незначительный (не беспокоит пациента)
2	Умеренно выражены (20-50 волдырей за 24 ч)	Умеренный (беспокоит пациента, но не препятствует ежедневной активности и сну)
3	Сильно выражены (более 50 волдырей за 24 ч)	Интенсивный (сильно беспокоит пациента, препятствует ежедневной активности и сну)

(при тепловой крапивнице – тепловая провокационная проба, вибрационном ангионевротическом отеке – вибрационный тест, аквагенной, холинергической, контактной, холодовой крапивнице – соответствующие провокационные тесты).

Целью диагностики крапивницы является исключение альтернативных диагнозов, оценка активности заболевания и его влияния на качество жизни, выявление триггеров, которые вызывают обострение, или других причин болезни.

При частых рецидивах крапивницы педиатр должен помнить о так называемых аутовоспалительных синдромах, которые могут манифестировать именно с уртикарной сыпи.

Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Family Cold Autoinflam Syndrome, FCAS) – врожденная болезнь, которая сопровождается появлением сыпи по типу крапивницы, лихорадки, артралгий, конъюнктивита, головной боли, тошноты под влиянием холода. Обычно симптомы болезни появляются через 1 ч после холодового раздражителя (максимально – через 6-8 ч) и исчезают через 24 ч.

Синдром Макла – Уэлса (Muckle – Wells syndrome, MWS) – это генетическая болезнь, которая развивается в результате мутации в гене *CIAS1*, локализующемся в длинном плече 1-й хромосомы (1q44). Болезнь может манифестировать как в детском, так и во взрослом возрасте. Клинически MWS проявляется повторными эпизодами лихорадки с появлением уртикарной сыпи, суставным симптомокомплексом (артриты, артралгии), поражением глаз (конъюнктивит, эписклерит, иридоциклит). Эти эпизоды длятся несколько дней, возможно длительное персистирующее течение.

Младенческое периодическое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutneous Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID) – это врожденное редкое аутовоспалительное заболевание, характеризующееся прогрессирующим хроническим менингитом, глухотой, нарушением зрения и умственного развития, деструктивным артритом.

Синдром Шницлера – это болезнь, при которой хроническая крапивница сочетается с рецидивирующей лихорадкой, болью в костях, суставах или артритами. У таких пациентов наблюдается уровень моноклонального иммуноглобулина IgM менее чем 10 г/л. У 10-15% пациентов синдром Шницлера приводит к разным лимфопролиферативным расстройствам (лимфомы, макроглобулинемия Вальденстрема или IgM-миелома).

Крапивницу также следует дифференцировать от **синдрома Глейха** (эпизодический ангионевротический отек с эозинофилией), **синдрома Блау** (редкое аутовоспалительное заболевание, сопровождающееся гранулематозным артритом, увеитом и кожной сыпью).

Современная стратегия лечения крапивницы у детей представлена в виде 4-ступенчатой схемы терапии.

Шаг 1 – назначение антигистаминных препаратов II поколения. В случае отсутствия контроля над симптомами через 2-4 недели терапии – переход на Шаг 2.

Шаг 2 – увеличение дозы антигистаминных препаратов II поколения до 4 раз. В случае отсутствия контроля над симптомами через 2-4 недели терапии – переход на Шаг 3.

Шаг 3 – применение антигистаминных препаратов II поколения и омализумаба. В случае сохранения симптомов на протяжении 6 мес – переход на Шаг 4.

Шаг 4 – применение циклоспорина А.

При крапивнице топические кортикостероиды не используются. Возможно применение коротких курсов системных кортикостероидов в дозе 20-50 мг/сут на протяжении не более 10 дней.

Основным компонентом терапевтической схемы при крапивнице у детей являются антигистаминные препараты II поколения, которые показывают существенные преимущества в сравнении с блокаторами H_1-рецепторов I поколения. Но настоящим прорывом стало появление активных метаболитов блокаторов H_1-рецепторов II поколения (например, дезлоратадина), которые «обходят» печеночный метаболизм. С одной стороны, это позволяет избежать дополнительной нагрузки на печень (поэтому препараты могут применяться у пациентов с заболеваниями печени), с другой – препарат начинает действовать сразу после попадания действующего вещества в кровоток.

В Украине дезлоратадин входит в состав современного оригинального лекарственного средства Эриус®, которое обладает тройным механизмом действия: антигистаминным, противовоспалительным и противоаллергическим. Препарат не вызывает привыкания, не взаимодействует с пищей и другими лекарственными средствами, эффект наступает быстро (в течение 30 мин после приема) и сохраняется на протяжении 24 ч. Эти особенности лекарственного средства Эриус® позволяют повысить комплайентность лечения и использовать препарат 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

Важно отметить, что препарат Эриус® позволяет соблюдать современную схему лечения пациентов с крапивницей и при необходимости повышать дозу лекарственного средства до 4 раз без увеличения риска развития побочных эффектов.

Родителей часто волнует вопрос о безопасности лечения для их ребенка. Препарат Эриус® имеет благоприятный профиль безопасности, не оказывает негативного воздействия на центральную нервную систему, поэтому не влияет на память, способность к обучению и координацию движений ребенка. Все преимущества лекарственного средства Эриус® делают его препаратом выбора для лечения крапивницы у детей.

Подготовила ***Илона Цюпа***

Коротка інформація про лікарський засіб. Кратал для дітей РП МОЗ України № UA/12660/01/01 від 16.08.2017. Склад: 1 таблетка містить: екстракт плодів глоду – 21,5 мг; екстракт собачої кропиви – 43,5 мг; таурин – 433,5 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Код АТХ С01 Е Х. Фармакологічні властивості. Кратал для дітей покращує кровопостачання та функціональний стан міокарда, підвищує фізичну працездатність, чинить заспокійливу дію. Показання. При вегетативних розладах (нейроциркуляторних та вегето-судинних, таких як підвищена втомлюваність, емоційна лабільність, порушення сну, головний біль, запаморочення). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виражені брадикардія та артеріальна гіпотензія.
Спосіб застосування: дітям від 6 до 11 років – по 1 таблетці 3 рази на добу; від 12 до 18 років – по 2 таблетки 3 рази на добу. Побічні реакції: алергічні реакції, диспептичні явища, сонливість, артеріальна гіпотензія, брадикардія. Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в пачці. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру 17. Тел.: (044) 205-41-23; 497-71-40. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Розлади вегетативної нервової системи у практиці педіатра

Важливим критерієм успішного ведення хворих дітей різного віку є врахування анатомо-фізіологічних особливостей їхнього організму. У процесі розвитку дитини кожен орган та система проходить так звані критичні періоди, коли певні умови середовища вимагають активації адаптаційних механізмів. Пристосування дитячого організму до нового режиму життя неможливе без належного функціонування різних відділів вегетативної нервової системи (ВНС). На жаль, у практичній діяльності педіатрів часто зустрічаються діти з різними варіантами розладів адаптації внаслідок дисбалансу ВНС.

Дисбаланс ВНС, або синдром вегетативної дисфункції (СВД), – це патологічний стан, який характеризується порушенням вегетативної регуляції функцій внутрішніх органів, судин, обмінних процесів. Ці зміни можуть бути первинними та вторинними, супроводжуватися як функціональними, так і морфологічними наслідками. У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду ці стани позначені кодом G90.

Досі існує хибна думка, що синдром вегетативної дисфункції у дітей виникає внаслідок незрілості їхньої ВНС і є транзиторним станом, який не потребує лікарського втручання та регресує самостійно. Проте симптоми, які супроводжують патологію, істотно погіршують якість життя дитини, негативно впливають на успішність, сон, а також характеризуються несприятливими віддаленими наслідками, зокрема з боку серцево-судинної системи.

СВД слід розглядати як поліморфну патологію, при якій страждають різні органи та системи, проте домінуюча роль у клінічній картині відводиться розладам серцево-судинної системи. У клінічній практиці також використовують такі синоніми СВД, як «вегетосудинна дистонія», «нейроциркуляторна дистонія», «нейроциркуляторна астенія».

Різні варіанти дисфункції ВНС дуже поширені серед дітей. За різними даними, частота патології коливається в межах 29-82%, хоча результати деяких досліджень демонструють вищі показники. При вивченні вегетативного статусу школярів віком 9-18 років за допомогою визначення індексу Кердо ($(1-D/P)\times100$, де D – діастолічний артеріальний тиск у міліметрах ртутного стовпа, P – частота серцевих скорочень за 1 хв) та коефіцієнта Хільдебранта (P/D, де P – частота серцевих скорочень за 1 хв, D – частота дихальних рухів за 1 хв) різні варіанти розладів функції ВНС із переважанням симпатичного типу вегетативного статусу встановлено у 97,6% дітей. Виявлена тенденція до зниження частоти дисфункції ВНС із віком (Н.М. Попова и соавт., 2006).

Слід зазначити, що у третини дітей із дисфункцією ВНС цей стан зберігається і у дорослому віці, а у 17-20% патологія прогресує та є фактором ризику виникнення таких ускладнень, як гіпертонічна/гіпотонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, атеросклероз (Н.В. Медведовська, 2010; В.Г. Майданник, 2007).

Причини дисфункції ВНС

Першим кроком у вивченні проблеми СВД є дослідження будови та функцій ВНС. ВНС (або автономна нервова система) представлена сегментарними та надсегментарними структурами.

Сегментарні відділи ВНС:

- вегетативні центри стовбура головного мозку та спинного мозку (належать 4 групи вегетативних центрів: мезенцефалічні, бульбарні, тораколюмбальні та нижні поперково-крижові);
- вегетативні ганглії;
- периферичні нерви та нервові сплетення.

Надсегментарні відділи ВНС:

- ретикулярна система середнього мозку;
- гіпоталамус (найвищий вегетативний центр);
- лімбічна система;
- асоціативні зони кори головного мозку.

Надсегментарні відділи ВНС відповідають за адаптаційно-компенсаторні механізми організму, а сегментарні – за збереження сталості внутрішнього середовища організму (гомеостазу).

Для кращого розуміння функції ВНС виділяють її симпатичні та парасимпатичні відділи. Симпатичні відділи ВНС збуджуються адреналіном і гальмуються ерготаміном. Збудливим медіатором для парасимпатичної нервової системи є ацетилхолін, а гальмівним – атропін. Завдяки симпатичній нервовій системі реалізуються механізми адаптації до мінливих умов зовнішнього середовища, а парасимпатичні відділи створюють умови для підтримки гомеостазу, в основному за рахунок трофотропної функції.

Незважаючи на те що симпатична та парасимпатична системи виконують антагоністичні ролі, в основі злагодженої роботи усієї ВНС лежить взаємодія цих відділів. При порушенні цієї рівноваги і виникає вегетативна дисфункція з переважанням впливу одного з двох відділів ВНС.

Таким чином, результатом належного функціонування ВНС є забезпечення гомеостазу (підтримка оптимальних показників артеріального тиску, рівня pH, інших біохімічних, фізико-хімічних, метаболічних показників) і гомеокінезу (пристосування функціональних систем організму до мінливих умов середовища). Дисбаланс цієї регуляторної системи несе велику загрозу для здоров'я дитини, тому педіатр як лікар, до якого звертаються насамперед, має вчасно припустити патологію, провести диференціальну діагностику стану та вжити необхідних заходів для його корекції.

СВД є поліетіологічним станом, тобто може виникнути внаслідок впливу багатьох факторів:

- спадково-конституційних особливостей ВНС (аутосомно-домінантний тип успадкування);
- органічних уражень центральної та периферичної нервової системи;
- несприятливого перебігу вагітності та пологів (гіпертензивно-гідроцефалічний синдром, вертебробазилярна недостатність тощо);
- екзогенних причин (черепно- та спинномозкова травма, травма структур периферичної нервової системи, інфекції, стрес, аліментарно-токсичні фактори тощо);
- ендогенних причин (зміна гормонального статусу індивіда, патологія ендокринної системи, наявність іншої соматичної патології тощо);
- змішаних факторів.

Дитина перебуває в епіцентрі впливу низки факторів, які є потенційними тригерами розвитку СВД. Так, школярі мають підвищену схильність до тривалого психоемоційного напруження, надмірної тривожності. Зміна середовища перед початком нового навчального року може стати причиною розладу функції ВНС. Тому педіатрам слід очікувати помітного зростання кількості дітей з СВД саме в осінній період. Окрема роль у розвитку патології належить надмірним фізичним навантаженням, несприятливій екологічній ситуації.

Оскільки нервова та ендокринна системи складають синергічну регуляторну систему людського організму, зміна функції одного компонента призводить до переналаштування роботи іншого. Так, пубертатний період є критичним, адже різка перебудова гормонального статусу дитини перетворюється у сприятливий фон для формування розладів ВНС.

Таким чином, слід виділити три вікових періоди, коли ризик виникнення дисбалансу ВНС є найвищим:

- 6-7 років (початок навчання у школі є сильним стресом для дитини);
- період статевого дозрівання (через нестабільність гормонального фону);
- 16-18 років (визначення профорієнтації потребує значних інтелектуальних та емоційних ресурсів, може викликати психоемоційне перевантаження).

Клінічні прояви

Багато лікарів вважають, що СВД переважно проявляється розладами з боку серцево-судинної системи. Проте клінічна картина цього патологічного стану є доволі поліморфною та залежить від віку дитини, початкового вегетативного тонусу тощо.

У дітей раннього віку у клінічній картині домінують розлади з боку шлунково-кишкового тракту: зригування, метеоризм, розлади випорожнень. У віці до 7 років диспептичні розлади зберігаються (виникають дискінезія жовчовивідних шляхів, прояви синдрому подразненого кишечнику), частішають випадки цефалгії (за типом мігрені), функціональної кардіопатії, нейрогенної дисфункції сечового міхура, порушення сну. У віці 7-12 років зростає частота цефалгічного синдрому, функціональної кардіопатії, вестибулопатії, синдрому гіпервентиляції, синкопальних станів. У дітей 13-16 років домінують цефалгії, функціональна кардіопатія, синдром гіпервентиляції, зустрічаються вазомоторний риніт, астенічний синдром (С.М. Чечельницкая, 2000; О.Е. Талицкая, 2002).

Клінічні прояви СВД:

- головний біль (зазвичай є двобічним, локалізується у лобно-скроневій або лобно-тім'яній ділянці, можливий варіант болю за типом мігрені);
- кардіалгія (може виникати спонтанно або після дії провокувального чинника);
- порушення функції серцево-судинної системи (артеріальна гіпер- або гіпотензія, аритмії);
- розлади дихання (відчуття нестачі повітря, задишка);
- розлади з боку шлунково-кишкового тракту;
- порушення терморегуляції (безпричинне підвищення температури тіла до 37,0-37,5 °С з подальшою її самостійною нормалізацією);
- різні варіанти розладу сечовипускання;
- психоемоційні розлади (надмірна тривожність, фобії, напади істерії, апатія, іпохондрія тощо);
- зміни шкіри залежно від варіанта перебігу патології;
- нейрогенна непритомність (вазовагальна втрата свідомості, непритомність за типом ортостатичної гіпотензії, внаслідок надмірної чутливості каротидного синусу, вегетативні кризи тощо).

Перебіг СВД залежить від типу вегетативного тонусу. У разі симпатикотонічного типу відзначають такі особливості: гіперстенічний тип конституції тіла, астенія, знижене потовиділення, шкіра суха, тепла, характерне підвищення апетиту, схильність до тахікардії, підвищеного артеріального тиску, підвищена дратівливість, зменшення здатності до концентрації уваги.

При ваготонічному типі у дітей часто спостерігається надлишкова маса тіла, хоча апетит у них знижений. Діти часто скаржаться на мерзлякуватість, частий головний біль, запаморочення, біль у ділянці серця, відчуття нестачі повітря. Шкіра у них волога, холодна, бліда. Часто виявляють брадикардію, брадиаритмію, розлади з боку шлунково-кишкового тракту, сечового міхура. Зазвичай такі діти схильні до апатії, депресивного настрою.

Діагностика

Клінічна картина СВД є поліморфною, тому важливо виконати повне об'єктивне обстеження пацієнта (оцінка психічного та фізичного розвитку дитини, детальне вивчення анамнезу, визначення показників роботи серця) для виключення органічної патології, яка може супроводжуватися схожою симптоматикою. Доцільно також провести комплексні лабораторні та інструментальні дослідження (зокрема, рентгенографію черепа, ехоенцефалографію, реоенцефалографію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, електрокардіографію).

Для встановлення діагнозу СВД використовують шкалу оцінки вегетативного статусу А.М. Вейна із модифікаціями для дітей Н.О. Бєлоконь, що включає клінічні, електрофізіологічні та лабораторні критерії, математичні моделі оцінки вегетативних показників (індекс Кердо, коефіцієнт Хільдебранта), виконують проби з навантаженням, проби зі зміною положення тіла.

Лікування

Для корекції дисбалансу ВНС необхідно враховувати причини, які зумовили цей стан, початковий вегетативний статус пацієнта, клінічні прояви патології. Лікування дитини з СВД має бути комплексним, тривалим, індивідуалізованим.

Велике значення у веденні пацієнтів з вегетативними розладами мають базисні немедикаментозні заходи, до яких належать:

- корекція режиму дня (тривалі прогулянки на свіжому повітрі);
- дозоване фізичне навантаження (слід уникати фізичного перенапруження, а також вправ з поштовхоподібними рухами);
- обмеження перебування дитини за комп'ютером, телевізором;
- загартовування, зокрема ефективними є водні процедури;
- правильне харчування (конкретні дієтичні рекомендації залежать від типу вегетативного статусу дитини).

Одним із варіантів медикаментозної корекції розладів ВНС у дітей є застосування рослинних лікарських засобів, які дозволяють збалансувати її роботу. На українському фармацевтичному ринку доступний препарат Кратал для дітей (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), до складу якого входить 21,5 мг екстракту плодів глоду, 43,5 мг екстракту кропиви собачої і 433,5 мг таурину.

Таурин – це β-амінокислота, яка у людському організмі синтезується у незначній кількості з цистеїну та метіоніну (за присутності вітаміну B_6), тому основним джерелом її надходження є їжа. Ця молекула позитивно впливає на метаболізм вуглеводів, білків і жирів, сприяє підтриманню внутрішньоклітинного гомеостазу, стабілізації клітинних мембран, володіє потужними цитопротекторними, антиоксидантними властивостями, що клінічно проявляється покращенням роботи серцево-судинної та нервової систем (сприяє процесам навчання та запам'ятовування). Є дані про те, що таурин бере участь у розвитку головного мозку та сітківки ока (J.A. Sturman, 1986), тому амінокислота успішно застосовується з метою запобігання ураженню сітківки та розладам з боку нервової системи. Нейропротекторні властивості таурину полягають у покращенні кровообігу у головному мозку, когнітивних функцій, зменшенні неврологічної симптоматики у пацієнтів з органічними ураженнями центральної нервової системи (И.С. Чекман, 2002). Таурин відіграє важливу роль у засвоєнні жирів, обміні жовчних кислот, що є ще однією точкою терапевтичного впливу. Застосування засобу із вмістом таурину при СВД обґрунтоване його впливом на адренергічні структури (зменшення виділення медіаторів, прискорення катаболізму), виконанням ролі нейромодулятора (супресивна дія на симпатичну нервову систему).

Глід позитивно впливає на функціонування серцево-судинної системи, володіє гіпохолестеринемічним, антиоксидантним ефектами. Його застосування супроводжується покращенням серцевого та мозкового кровообігу, що є важливим у пацієнтів з СВД. Кропива собача справляє такі дії: седативну, протисудомну, спазмолітичну, сечогінну. Заспокійливий ефект рослини подібний до валеріани лікарської, проте у 2-3 рази сильніший (М.Й. Білозір, В.П. Новіков, 2008).

Підготувала ***Ілона Цюпа***

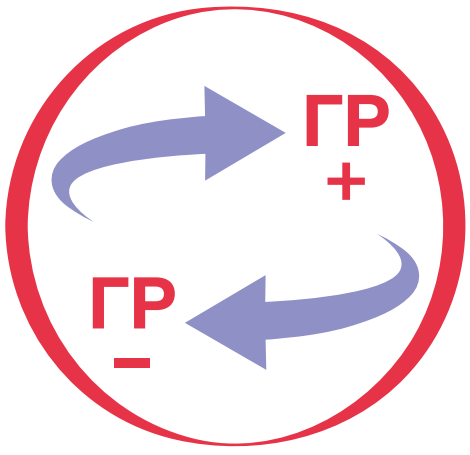
Santen

*A Clear Vision For Life®**

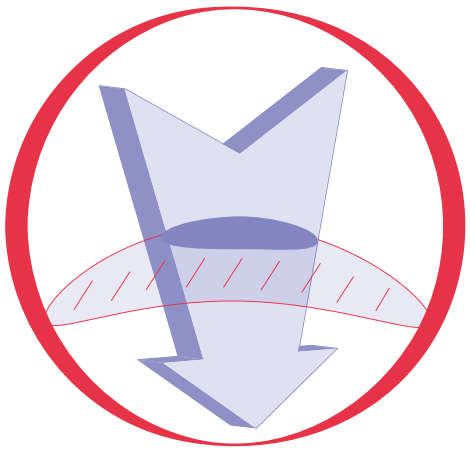
ОФТАКВИКС®

Левофлоксацин/капли глазные

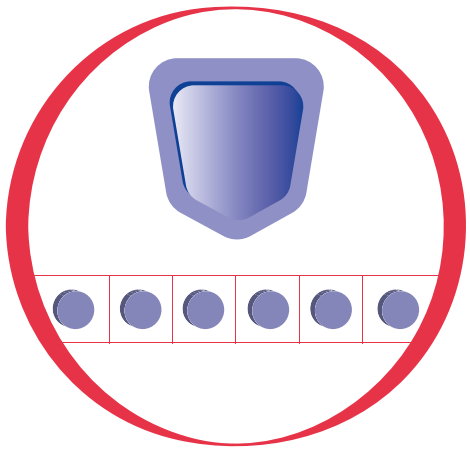
Широкий спектр действия как против грамотрицательной, так и против грамположительной микрофлоры[1]



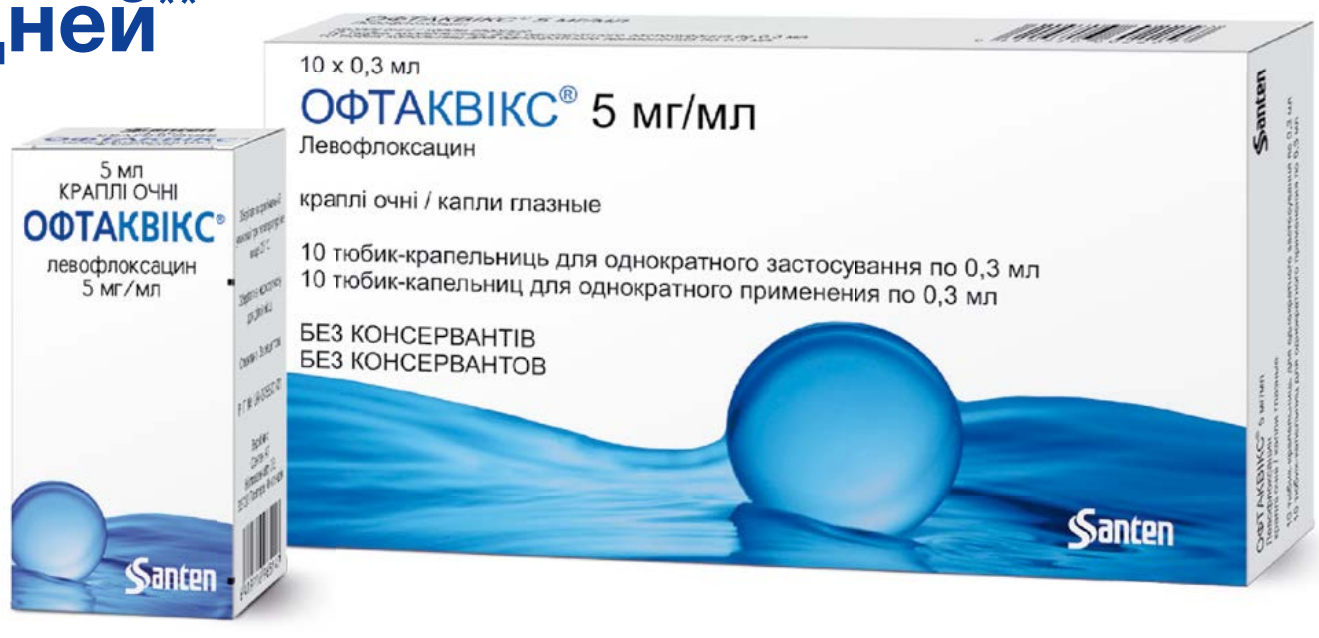
Высокая проникающая способность в ткани глаза[2]



Минимальная кератотоксичность в классе фторхинолонов[3]



5 дней**



* Ясное зрение для жизни.
** Обычный период лечения.

1. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОФТАКВИКС®.
2. Puustjärvi T. et al., 2006.
3. Kaji Y., Oshika T. J of the Eye. 2007;24(9):1229-1232.

Склад: *діюча речовина:* Склад: діюча речовина: 1 мл крапель очних містить лево-флоксацину напівгідрат 5,12 мг еквівалентно 5 мг лево-флоксацину. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються в офтальмології. Левофлоксацин. Код АТХ S01A E05. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Левофлоксацин є L-ізомером рацемічної лікарської речовини офлоксацину. Антибактеріальну дію має переважно L-ізомер офлоксацину. Левофлоксацин – антибактеріальний засіб з групи фторохінолонів, пригнічує активність бактеріальних топоізомераз II типу – ДНК-гіраз та топоізомераз IV. Дія левофлоксацину у грамнегативних бактерій спрямована переважно на ДНК-гіразу, а у грампозитивних бактерій – на топоізомеразу IV. **Показання.** Місцеве лікування бактеріальних зовнішніх очних інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до левофлоксацину. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини левофлоксацину, на інші хіноліни або до будь-якого іншого компонента препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Не проводили спеціальних досліджень щодо взаємодії цього препарату з іншими ліками. При паралельному застосуванні різних місцевих очних лікарських засобів інтервал між закапуваннями має становити щонайменше 15 хвилин. **Особливості застосування.** Препарат не можна вводити під кон'юнктиву. Розчин не слід вводити безпосередньо у передній відділ ока. Контактні лінзи. Пацієнтам із бактеріальною зовнішньою очною інфекцією не слід носити контактні лінзи. *Діти.* Особливі застереження та запобіжні заходи при використанні однакові для дорослих і дітей віком від 1 року. Застосування у період вагітності або годування груддю. *Вагітність.* Відповідних даних щодо застосування левофлоксацину у період вагітності немає. Досліди на тваринах є недостатніми щодо впливу на перебіг вагітності і розвиток плода та ембріона, пологів і постнатального розвитку. Можливий ризик для людини невідомий. Препарат слід застосовувати у період вагітності лише у випадку, якщо потенційна користь для матері переважає можливий ризик для плода.**Спосіб застосування та дози.** Офтальмологічне застосування. Для одноразового використання. По 1-2 краплі в уражене око (очі) кожні 2 години до 8 разів на добу протягом перших двох днів після пробудження, а потім 4 рази на добу з 3-го по 5-й день. Тривалість лікування залежить від тяжкості гостроти розладу і від клінічного та бактеріологічного перебігу хвороби. Зазвичай термін лікування становить 5 днів. *Годування груддю.* Левофлоксацин проникає у грудне молоко. Проте у терапевтичних дозах Офтаквікс® не впливає на дитину. Очні краплі Офтаквікс® у період годування груддю слід застосовувати лише у випадку, якщо потенційна користь переважає можливий ризик для дитини. *Фертильність.* Левофлоксацин не спричиняє погіршення фертильності щурів при експозиції, що значно перевищує максимальний вплив на людину після застосування в очі. **Побічні реакції.** Ознайомтесь з переліком можливих побічних реакцій в повній інструкції для медичного застосування. **Термін придатності**. 2 роки. Після відкриття пакета з тюбик-крапельницями: краплі очні слід використати протягом 3 місяців після розкриття пакета. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 0,3 мл крапель очних у тюбик-крапельниці; по 10 тюбик-крапельниць у пакеті з фольги. По 1 пакету з фольги у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Сантен АТ, Фінляндія/Santen Oy, Finland. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Ніиттихаанкату, 20, 33720 Тампере, Фінляндія/Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finland. Реєстраційне посвідчення № UA/11401/01/01 від 04.05.2016.

Этот материал не является рекламой лекарственного средства, содержит исключительно научную и медицинскую справочную информацию, предназначен для персонального использования и / или предоставлен по запросу. Перед назначением любого препарата, упомянутого в настоящем материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции изготовителя по применению препарата. SANTEN не рекомендует применять продукты в целях, которые отличаются от тех, которые описаны в инструкции по применению данной продукции. Настоящий материал предназначен только для медицинских специалистов и для распространения во время специализированных медицинских мероприятий и для печати в специализированных медицинских журналах. Изготовлен: апрель 2019. Годен до апрель 2021.

Представительство «Сантен ОЙ» в Украине: г. Киев, ул. Н. Пимоненко, 13, корпус 7-В, офис 15. Тел.: +38 044 200 68 85.

PP-OQ-UA-0001

Сухой глаз, синдром красного глаза: что необходимо знать педиатру

По материалам XII Национального конгресса «Человек и лекарство», г. Киев

В рамках ставшего уже традиционным форума состоялось заседание «Украинская академия педиатрии 2019: педиатр-профессионал». В ходе этого мероприятия обсуждались актуальные вопросы, касающиеся нутрициологии, вирусных диарей, аллергических заболеваний и рациональной антибиотикотерапии у детей.

Председатель правления ОО «Ассоциация детских офтальмологов и оптометристов Украины», заведующий кафедрой офтальмологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Сергей Александрович Рыков привлек внимание аудитории к заболеваниям передней камеры глаза у детей.

– Воспалительные заболевания поверхностных структур глазного яблока – одна из важных социальных проблем практической офтальмологии. В структуре причин временной нетрудоспособности и слепоты их доля составляет до 80% и 10-30% соответственно. У 40,2% пациентов на амбулаторном приеме поводом для обращения к офтальмологу являются именно воспалительные заболевания глаза; в цифрах по Украине это 7 млн человек в год. Воспалительные заболевания глаз у детей служат причиной обращения к офтальмологу еще чаще – в 47,3% случаев.

Понятие «синдром красного глаза» (СКГ) объединяет группу глазных заболеваний, сопровождающихся характерным клиническим признаком – гиперемией конъюнктивы. Такое объединение ряда болезней в данном случае оправдано необходимостью ранней диагностики и подключения раннего, а иногда и неотложного лечения. Классическими признаками СКГ выступают гиперемия конъюнктивальных сосудов, ощущение боли, светобоязнь, слезотечение, блефароспазм, отек, характерное отделяемое, зуд.

СКГ включает травматическое поражение, острый приступ закрытоугольной глаукомы (такие нарушения, как правило, требуют неотложного хирургического вмешательства), кератиты, ириты, иридоциклиты (нуждаются в тщательном анализе причин, вызвавших усугубление воспалительного процесса, для назначения грамотного этиотропного лечения), конъюнктивиты (требуют детального изучения клинической картины для подбора индивидуальной схемы терапии), болезнь сухого глаза (БСГ; выявление нарушений слезообразования позволяет минимальными усилиями купировать клинические проявления и предотвратить осложнения).

Главные составляющие ведения пациента с СКГ – подробный анализ жалоб и анамнеза заболевания, оценка клинической картины, выбор необходимых дополнительных инструментальных и лабораторных методов диагностики, подбор оптимального лекарственного препарата (T. Kaercher, H. Brewitt, 2004; J.P. McCulley, W.E. Shine, 2000).

В ряде случаев причиной СКГ в детском возрасте является приступ закрытоугольной глаукомы; ведущими признаками выступают выраженная боль с иррадиацией в соответствующую половину головы и плечо, диффузная застойная инъекция конъюнктивальных сосудов, мутная и отечная роговица, ригидный зрачок. Дифференциальными признаками являются острое начало, отсутствие отделяемого, высокое внутриглазное давление. В семейном анамнезе обычно отмечается глаукома у близких родственников. Важно помнить, что таким пациентам необходимы срочная корректная гипотензивная терапия, направление пациента на третичный уровень медицинской помощи, хирургическое (лазерное) лечение.

При кератите ведущими клиническими признаками служат нарушение целостности эпителия роговицы, выраженная перикорнеальная инъекция, гнойное или слизисто-гнойное отделяемое, инфильтрация роговицы. В анамнезе зачастую выявляют перенесенные травмы и стрессы. Главными дифференциально-диагностическими характеристиками кератита можно считать острое начало, наличие дефекта эпителия роговицы при окраске флуоресцеином, выявление микроорганизмов при бактериологическом исследовании. В связи с угрозой перфорации пациенты с данным заболеванием нуждаются не только в местной антибиотикотерапии и использовании эпителизирующих средств, но и в направлении на третичный уровень медицинской помощи.

В клинической картине аденовирусного конъюнктивита, нередко встречающегося у детей, доминируют интенсивные слезотечение и светобоязнь, диффузная инъекция, серозное отделяемое, образование пленок на конъюнктиве век, характерные инфильтраты на роговице. Признаки, позволяющие отличить аденовирусный конъюнктивит от других типов СКГ, включают яркое острое начало, характерную этапность с вовлечением второго глаза, регионарный лимфаденит, одновременное или предшествующее соматическое недомогание. В анамнезе отмечаются острые инфекционные вирусные заболевания или контакты с вирусоносителем. Тактика ведения больных с аденовирусным конъюнктивитом должна включать изоляцию пациента, местную специфическую противовирусную терапию, профилактику вторичной инфекции, удаление пленчатых мембран.

Аденовирусный конъюнктивит может сопровождаться зудом, в связи с чем требуется дифференциальная диагностика с аллергическим конъюнктивитом. В последнем случае наблюдаются диффузный мелкий фолликулез, более выраженная отечность (в отличие от аденовирусного конъюнктивита, при котором превалирует гиперемия), сезонность, наличие других аллергических заболеваний, быстрый (на протяжении 2 дней) ответ на антигистаминные препараты.

БСГ представляет собой многофакторное заболевание поверхности глаза, характеризующееся потерей гомеостаза слезной пленки и сопровождающееся симптомами, среди которых ведущую этиологическую роль играют нестабильность слезной пленки, гиперосмолярность, воспаление, повреждение глазной поверхности и нейросенсорные аномалии. Для диагностики БСГ применяются методы витального окрашивания глазной поверхности (1% флуоресцеином, 1% бенгальским розовым, 3% лиссаминовым зеленым), изучение функции мейбомиевых желез, проба Норна, тест Ширмера, анализ осмолярности слезной жидкости, теаскопия слезной пленки, тест Липкоф. Нередкое сочетание БСГ с блефароконъюнктивитом характеризуется отсутствием слезного мениска, наличием муфт и чешуек у корней ресниц, улучшением остроты зрения при моргании или почесывании глаза. Для анамнеза типична значительная длительность заболевания (месяцы, а то и годы).

Различным формам СКГ свойственны разные типы отделяемого. Так, для аллергического конъюнктивита типично серозно-слизистое отделяемое, для бактериального – гнойное, зелено-желтое, для аденовирусного – серозное. Кроме того, течение заболевания также варьирует: для БСГ характерен вялотекущий процесс, тогда как при аллергическом конъюнктивите наблюдается сезонность обострений; в случае акантамебного кератоконъюнктивита имеют место обострения с нарастающей симптоматикой, а при герпетическом кератоконъюнктивите отмечается стрессовая провокация обострений. В любом случае у пациента с СКГ обследование следует начинать с осмотра роговицы. В отсутствие поражения оцениваются наличие фолликулов и их размер, а также выраженность гиперемии (рис.).

При подозрении на инфекционную природу СКГ применяются такие методы бактериологического исследования мазка с конъюнктивы и роговицы, как прямая микроскопия, получение вирусной культуры, полимеразная цепная реакция, тесты на определение вирусного антигена и антител против вируса герпеса человека (метод флуоресцентных антител, пассивной гемагглютинации), посев на среду Гиса.

Преимущественное большинство случаев СКГ и их осложнений требуют антибактериальной терапии. Антибиотики (АБ) относятся к наиболее часто назначаемым средствам. В Украине в настоящее время используется более 200 АБ примерно 30 различных групп. По фармакологическим особенностям АБ подразделяются на время-зависимые (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы, тетрациклины) и дозозависимые (фторхинолоны, макролиды, аминогликозиды, метронидазол). Клинический и микробиологический успех терапии первыми зависит от времени, в течение которого уровень препарата в крови превышает минимальную подавляющую концентрацию. В отличие от этого эффективность дозозависимых АБ определяется концентрацией медикамента в очаге поражения.

При выборе АБ следует учесть вид вероятного возбудителя и его АБ-чувствительность, локальные данные относительно АБ-резистентности, способность АБ проникать и накапливаться в органах и тканях, доказательную базу, удобство применения, безопасность и переносимость препарата.

Наиболее частыми возбудителями воспалительных заболеваний глаза инфекционной природы являются грамположительные микроорганизмы (более 75% случаев), в первую очередь стафилококки (*Staphylococcus epidermidis, S. aureus*). По нашему опыту, левофлоксацин (Офтаквикс, компания Santen) продемонстрировал широкий спектр активности касательно возбудителей глазных инфекций: 93,3% изолятов оказались чувствительны к этому антибактериальному средству. Эффективность левофлоксацина превысила аналогичный показатель для офлоксацина, в особенности по отношению к *Streptococcus viridans* (97,7 и 27,3% чувствительных изолятов соответственно), *S. pneumoniae* (98,4 и 35,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (86,7 и 68,9%). При бактериальном конъюнктивите применение левофлоксацина позволяет достичь полной эрадикации возбудителя в 85% случаев, тогда как офлоксацина – лишь в 68%. Среди грамотрицательных микроорганизмов (*Moraxella catarrhalis, Chlamydophila pneumoniae, C. psittaci, C. trachomatis*) чувствительность к левофлоксацину также высока, в то время как чувствительность данных патогенов к популярному АБ для топического применения тобрамицину является крайне низкой или вообще отсутствует. В зарубежной литературе все чаще появляются сообщения о росте уровня резистентности анаэробных микроорганизмов и к моксифлоксацину, которая в ряде стран достигает 27% (C.Y. Liu et al., 2008).

Таким образом, существует спектр сходных по клинической картине заболеваний глаза, объединяемых в группу СКГ. Различные СКГ характеризуются типичными особенностями анамнеза, клинической картины, течения заболевания. Многие СКГ и их осложнения требуют антибиотикотерапии. Левофлоксацин (Офтаквикс, Santen) демонстрирует мощную антибактериальную активность в отношении наиболее частых возбудителей инфекционных поражений глаза. Чувствительность наиболее значимых офтальмопатогенов к левофлоксацину превышает таковую к другим часто назначаемым топическим АБ, в том числе к офлоксацину и тобрамицину.

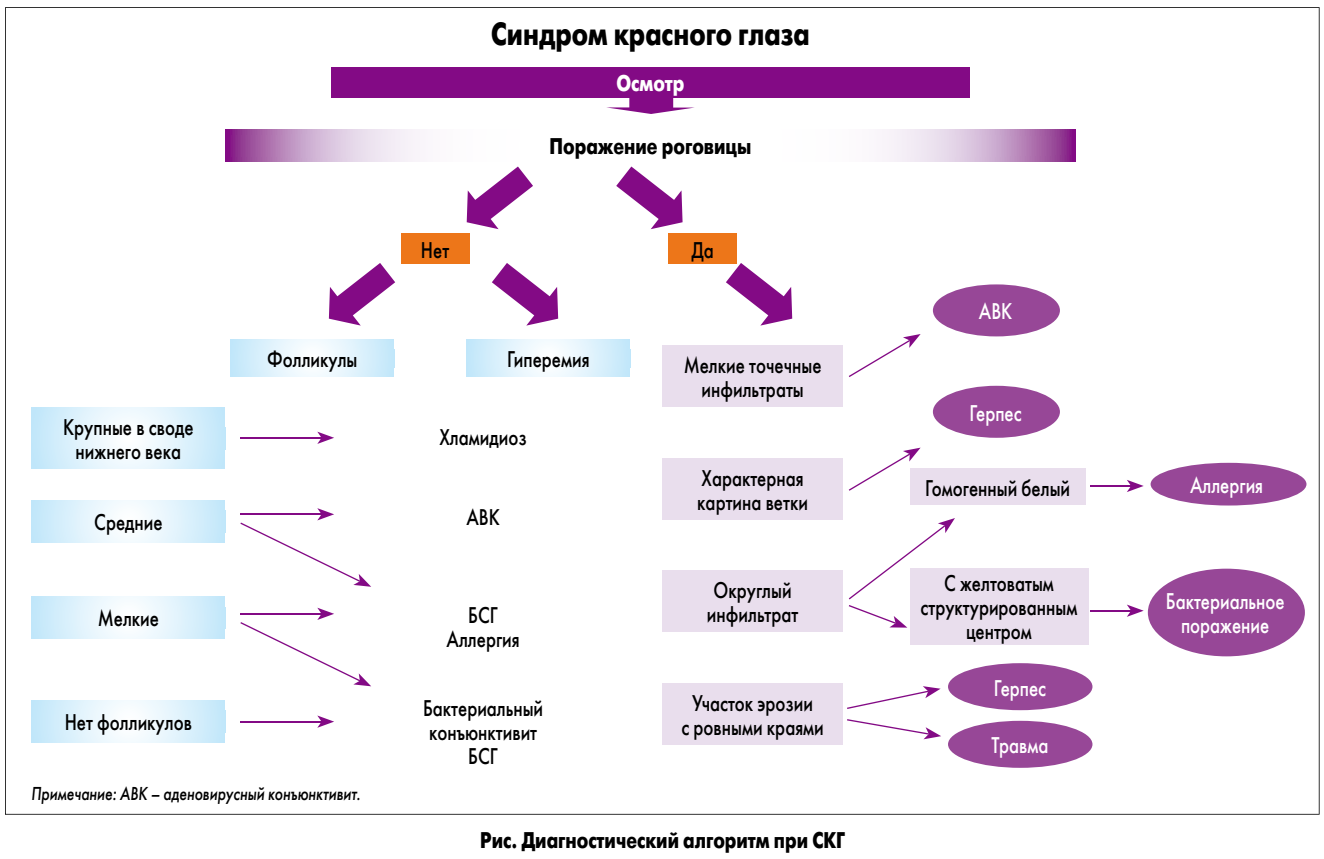


Рис. Диагностический алгоритм при СКГ

Подготовила ***Лариса Стрильчук***

Т.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ювенільний дерматоміозит

Т.В. Марушко

***Дерматополіміозити* – група захворювань сполучної тканини аутоімунного характеру із переважним ураженням м'язів, в яку входить ювенільний дерматоміозит (ЮДМ). Це важке захворювання, яке починається у дітей до 16 років, з переважним системним ураженням м'язів, шкірних покривів, порушенням мікроциркуляції та органною патологією із хвилеподібним прогресуючим перебігом, розвитком васкулітів, розповсюдженого кальцинозу та сухожильно-м'язових контрактур.**

ЮДМ відрізняється від дерматоміозиту дорослих наявністю поширеного васкуліту, вираженими міалгіями, ураженням внутрішніх органів і високою частотою розвитку кальцинозу.

Розповсюдженість ЮДМ оцінюється близько 4:100 тис, дівчата хворіють частіше, ніж хлопчики, у більшості випадків дебют захворювання спостерігається у віці 4-10 років.

Етіологія ЮДМ невідома, розвиток захворювання вважається багатофакторним, мається на увазі комбінація генетичних факторів та умов середовища. Вагомою причиною є інфекційний агент, тому що розвитку клінічної картини цього захворювання завжди передують вірусні інфекції, що викликані вірусами Коксакі В, парвовірусами, вірусами грипу, парагрипу. Серед бактеріальних збудників виділяють β-гемолітичний стрептокок групи А. Розвиток ЮДМ асоціюється із носійством генів *HLA-B8* та *DR-3*, а можливо, і *HLA-B14* та *B40*, що говорить про участь генетичних факторів. Це сприяє продукції певних міозитспецифічних антитіл. Частота аутоімунних хвороб у сім'ях дітей із ЮДМ підвищена, при зборі анамнезу виявляються захворювання аутоімунної природи серед близьких родичів.

Патогенетичним фактором ЮДМ є аутоімунний механізм, коли продукуються аутоантитіла проти цитоплазматичних білків та рибонуклеїнових кислот, які входять до складу м'язової тканини і формують мікроангіопатію з залученням капілярів ендомізію. Типовим для ЮДМ є відкладання мембранолітичних комплексів (комплекс компліменту C5b-9) на стінках внутрішньом'язових капілярів, що може призвести до їх руйнування, м'язової ішемії, перивасцикулярної атрофії та ендомізіального фіброзу. Патогенетичну роль у цьому процесі відіграють також антиендотеліальні антитіла.

Гістологічні зміни спостерігаються переважно у м'язах: виявляється гіперплазія ендотелію судин малого калібру, перивасцикулярна атрофія, відсутність поперекової накресленості м'язів, їх набряк та вакуолізація, явища дегенерації, вогнища мононуклеарної клітинної інфільтрації, ознаки фагоцитозу некротизованих м'язів, інтерстиціальний фіброз. Гістологічні зміни шкіри неспецифічні, спостерігається помірна атрофія епідермісу, явища васкуліту.

Класифікація ЮДМ. Загальноприйнятої класифікації ЮДМ не існує. У дітей переважно спостерігається ідіопатичний (первинний) ЮДМ. Він відрізняється двома особливостями: розвитком васкулітів у початковому періоді, кальцинозом тканин у подальшому, схильністю до гіперергічних реакцій, змінами ферментного та білкового обміну.

У практичній діяльності використовують класифікацію, в основі якої лежать критерії, запропоновані Л.О. Ісаєвою та М.О. Жванією в 1978 р. (таб. 1).

У процесі перебігу захворювання виділяють наступні періоди:

- продромальний – від декількох днів до місяця;
- маніфестний із шкірними, м'язовими та загальними синдромами;
- дистрофічний або кахектичний, термінальний період ускладнень.

Гострий перебіг ЮДМ характеризується значним підвищенням температури тіла, вираженими шкірними проявами, швидко прогресуючою м'язовою слабкістю майже до повної нерухомості, різким больовим та набряковим синдромом, дисфагією, вісцеральними проявами із ураженнями життєво важливих органів, високою запальною активністю крові. Триває цей процес 3-6 тижнів.

Підгострий перебіг захворювання характеризується повільнішим прогресуванням шкірно-м'язового синдрому, розвитком полісистемного процесу (до одного року), як правило, на тлі субфебрилітету, помірної або мінімальної запальної активності. Рідко патологічний процес поширюється на внутрішні органи. При такій формі перебігу можлива спонтанна ремісія. У дітей найчастіше спостерігається саме цей варіант.

Первиннохронічний перебіг ЮДМ характеризується повільним прогресуванням симптомів (протягом декількох років), первинним ураженням шкіри, м'язів, мінімальною вісцеральною патологією та мінімальною запальною активністю крові. Клінічно проявляється незначною м'язовою слабкістю, невираженими міалгіями, які можуть виникати після фізичного навантаження, але спостерігається прогресуюча гіпотрофія м'язів, з'являються кальцинати та контрактури суглобів.

Хронічний перебіг ЮДМ можна діагностувати у хворих, у яких початок захворювання характеризувався як гострий або підгострий, а в подальшому на фоні мінімальної запальної активності та зникнення вісцеральних проявів виявляється прогресування шкірно-м'язового синдрому.

Характеристика ступенів активності ЮДМ наведена в таблиці 2.

При високому ступені активності та гострому перебігу ЮДМ на початку захворювання у дитини може виникнути *міопатичний криз*: важке ураження поперечно-смугастої мускулатури із лихоманкою, важка інтоксикація, некротичний панміозит, в тому числі дихальних, глоткових, діафрагмальних м'язів, повна нерухомість, міогенний параліч дихання, що може призвести до смерті пацієнта при відсутності своєчасних реанімаційних заходів.

Неактивна фаза патологічного процесу при ЮДМ характеризується повною клініко-лабораторною ремісією після відміни глюкокортикоїдної терапії. Взагалі при гострому та підгострому перебігу захворювання ця фаза наступає через 2,5-3 роки лікування, при хронічному – через 4-6 років, при первиннохронічному – через 6-9 років.

Для діагностики ЮДМ можна використовувати **діагностичні критерії,** надані Tanimoto та співавт. (1995).

Шкіряні критерії:

- пурпурно-червона набрякова еритема верхньої повіки;
- ознака Готтрона: пурпурно-червона атрофічна еритема із лущенням на розгинальних поверхнях суглобів пальців;
- еритема шкіри розгинальної поверхні суглобів кінцівок.

Критерії поліміозиту:

- слабкість у проксимальних групах м'язів верхніх, нижніх кінцівок та тулуба;
- підвищення рівня сироваткової креатинфосфакінази (КФК);
- спонтанний м'язовий біль;
- зміни на електроміограмі – поліфазні потенціали малої тривалості, спонтанні фібриляції;
- позитивний тест на антигістиділ-тРНК-синтетазні антитіла;
- недеструктивні артрити та артралгії;
- ознаки системного запалення (лихоманка, підвищення ШОЕ, позитивний СРП);
- інформативні дані матеріалу біопсії (запальна інфільтрація скелетних м'язів із дегенерацією та некрозом м'язових фібрил, ознаки активного фагоцитозу та регенерації).

При наявності одного чи більше шкірного критерію та не менш ніж 4-х критеріїв поліміозиту можна ставити діагноз ЮДМ.

Таблиця 1. **Класифікація дерматоміозиту**

Перебіг	Характеристика ураження	Фаза	Ступінь активності	Стан опорно-рухового апарату (функціональна недостатність)
Гострий Підгострий Первинно-хронічний Хронічний (із гострим початком)	Ураження шкіри, підшкірної клітковини, слизових оболонок Ураження м'язів Ураження суглобів Ураження інших органів та систем	Активна Неактивна (ремісія)	I (мінімальний) II (помірний) III (максимальний)	$ФН_0$ – функція повністю збережена $ФН_1$ – функціональна недостатність I ступеня $ФН_2$ – функціональна недостатність II ступеня $ФН_3$ – функціональна недостатність III ступеня

Таблиця 2. **Ступені активності ЮДМ**

Клінічні та лабораторні ознаки	Ступінь активності		
	I	II	III
Температура тіла	Нормальна, непостійно субфебрильна	Фебрильна, можлива субфебрильна	Фебрильна
Ураження капілярів	Може бути відсутнім	Може бути відсутнім	Судинний стаз із явищами капіляриту долоней та стоп
М'язова слабкість	Помірна або незначна	Виражена, зменшує рухливу активність дитини	Дифузна, можлива повна нерухомість
Міалгії	Непостійні, після фізичного навантаження	Переважно непостійні	Постійні
Параорбітальна лілова еритема	Виражена нечітко	Виражена помірно	Виражена значно
Набряки	Слабо виражені	Виражені помірно	Різко виражені, розповсюджені
Артралгії	Незначні, після фізичних навантажень	Помірні	Виражені
Артрити	Не спостерігаються	Рідко	Спостерігаються
Дисфагія	Немає	Можлива	Постійна
Дизартрія	Немає	Можлива	В усіх
Ураження дихальних м'язів	Немає	Можливе	Більшою мірою
Ураження серця	Функціональні зміни	Вторинна кардіоміопатія	Кардит, коронарит, ендокардит, перикардит
Трофічні розлади	Поступове зниження маси тіла	Помірне зниження маси тіла	Значне швидке зниження маси тіла, некрози, пролежні
ШОЕ	Може бути нормальним або трохи підвищеним – до 15 мм/год	10-20 мм/год	Вище за 20 мм/год
СРП	Норма або +	+ – ++	+++ – ++++
КФК	Підвищення незначне	Помірне підвищення (у 2-3 рази)	Значне підвищення (в 10 разів)
ЛДГ	Не підвищена	Можливе незначне підвищення	Значне підвищення

Клінічна характеристика ЮДМ

Початок захворювання гострий, з явищами м'язової слабкості, яка прогресує, болю в уражених м'язах, зі значним зменшенням ваги тіла, лихоманкою. При первинно-хронічному перебігу м'язова слабкість збільшується протягом декількох місяців або навіть років. Іноді першими симптомами хвороби бувають поліартралгії, синдром Рейно.

Ведуча ознака захворювання – *ураження м'язів*:

- симетрична слабкість проксимальних груп м'язів верхніх та нижніх кінцівок, шиї (неможливість підвести голову від подушки, неможливість встати без сторонньої допомоги, важкість при підйомі по східцях, при піднятті рук тощо). При найбільш важкому перебігу спостерігається ураження всіх м'язів скелетної мускулатури, включаючи м'язи, що беруть участь у диханні та ковтанні;
- ураження м'язів глотки, стравоходу, горла (дисфонія, утруднення при ковтанні, кашель);
- болючість м'язів, особливо вранці та при пальпації;
- при тривалому перебігу захворювання – м'язова атрофія, зменшення маси тіла.

У більш ніж 50% хворих за період перебігу хвороби від 1 до 5 років спостерігається кальциноз м'язів та підшкірної клітковини, можливе виникнення свищів. Вогнища кальцинозу утворюються внаслідок звапніння ділянок шкіри, підшкірної клітковини, м'язів, тканини окремих органів. Звапніння – складний процес, розвитку якого сприяє зміна білкових колоїдів і рівня pH крові, порушення регуляції рівня кальцію в крові, місцеві ферментативні (наприклад, активація фосфатаз) і неферментативні (наприклад, переважання лужного середовища тканини) чинники. Звапнінню передують підвищення метаболічної активності клітин, збільшення синтезу ДНК і РНК, білка, хондроїтинсульфатів, а також активація ряду ферментних систем.

При ЮДМ провідну роль у розвитку кальцинозу відіграють місцеві порушення метаболізму в самій шкірі або підшкірній жировій клітковині, м'язах. Зміни сполучної тканини, судин шкіри та підшкірної клітковини обумовлюють фізико-хімічну спорідненість тканини до солей кальцію. Припускають, що в результаті ацидотичних зрушень тканин знижується парціальний тиск двоокису вуглецю і зменшується розчинність кальцію, що сприяє його відкладенню.

Кальциноз може бути обмеженим, поширеним або універсальним, з відкладенням солей не тільки в шкірі, але й у м'язах, сухожильних піхвах. У випадках обмеженого кальцинозу шкіри тверді вузлики виникають переважно на верхніх кінцівках, в першу чергу в області суглобів; рідше уражаються нижні кінцівки, вушні раковини. При універсальній формі вузли різної величини з'являються на інших ділянках тіла (наприклад, на спині, сідницях). Шкіра, що покриває вузли, спаюється з ними, іноді стає тонкою і прориваються. При цьому з вузла виділяється молочно-біла крихкоподібна або кашоподібна маса. Це так звані кальцієві гуми, які можуть сформувати свищі, що відрізняються млявістю течії і вкрай повільним загоєнням. У важких випадках великі суглоби стають нерухомими, відбувається атрофія відповідних груп м'язів, процес супроводжується лихоманкою, кахексією та може призвести до смерті пацієнта.

Синдром васкуліту характеризується сітчастим і деревовидним ліведо (останнє характерне для дітей молодшого віку), долонним капіляритом, гіперемією нігтьового ложа і локалізується у плечовому та тазовому поясі, у проксимальних відділах кінцівок. Можлива поява на шкірі і слизових оболонках трофічних порушень у вигляді виразок і некрозів.

Ураження шкіри. Шкірні прояви ЮДМ у більшості випадків з'являються на декілька місяців раніше ураження м'язів. Вони бувають наступними:

- пурпурно-червона набрякова еритема на верхніх повіках, вилицях, крилах носу, верхній губі. Найбільш часто має вигляд параорбітальної еритеми у вигляді окулярів, або полумаски, може розповсюджуватися на волосисту частину голови. Еритема уражає відкриті ділянки тіла;
- папульозні, бульозні елементи висипу, пурпура, телеангіоектазії, гіперкератоз, пойкілодермія;
- ознака Готтрона: пурпурно-червона атрофічна еритема з лущенням на розгинальних поверхнях суглобів пальців;
- еритема шкіри розгинальної поверхні суглобів кінцівок;
- почервоніння, лущення шкіри долонь;
- навколонігтьова еритема у вигляді червоної кайми з гіпертрофією кутикул;
- фотодерматоз;
- свербіж шкіри;
- алопеція.

Ураження слизових оболонок:

- виразки, гіперемія слизової рота;
- гіперемія, крововиливи у кон'юнктиви очей;
- набряк верхніх дихальних шляхів.

Ураження суглобів:

- симетричне ураження дрібних суглобів, найчастіше суглобів кистей рук, лучезап'ястних, з можливим розвитком м'язових контрактур, але без ерозивних змін у кістках; на фоні тривалого перебігу може сформуватися стійка деформація суглобів.

Ураження серця:

- симптоми міокардиту (помірне розширення меж серця, приглушеність тонів, артеріальна гіпотензія, зміни зубця Т, зміщення інтервалу ST донизу від ізолінії на ЕКГ;
- можливе виникнення аритмій та порушення провідності;
- можуть уражатися всі оболонки серця (ендокард, міокард, перикард), коронарні судини, навіть із розвитком інфаркту міокарда.

Ураження нервової системи:

- переважно периферійної та вегетативної.

Ураження легенів:

- ураження діафрагмальних м'язів із розвитком задишки експіраторного типу;
- гострий дифузний альвеоліт із швидким розвитком легеневої недостатності;
- гіповентиляція (ураження м'язів міжребер'я, діафрагми), аспірація при порушенні ковтання;
- розвиток аспіраційної пневмонії – найбільш важке ускладнення, яке призводить до смерті пацієнта;
- гіпостатична пневмонія внаслідок ураження м'язів, які беруть участь у диханні;
- при високому ступені активності аутоімунного процесу може виникнути плеврит із ексудативним компонентом.

Ураження шлунково-кишкового тракту:

- дисфагія, біль у животі, закрепи;
- езофагіт, гатрит, гастроентероколіт;
- виразка шлунка;
- псевдоабдомінальний синдром, який спостерігається на фоні ураження м'язів передньої черевної стінки і може проявлятися болем, який посилюється під час пальпації;
- в окремих особливо тяжких випадках спостерігається оклюзія судин, які живлять кишечник, що може бути причиною абдомінальних проблем; кальцифікати навкруги м'язових волокон, у місцях, які підлягають механічним впливам (плечові, ліктьові, колінні суглоби, спина). Кальцифікати розташовуються підшкірно або внутрішньошкірно біля уражених м'язів. Якщо вони знаходяться глибоко, виявити їх можливо тільки під час рентгенологічного обстеження. Кальцифікати найчастіше спостерігаються у хворих з яскравими проявами синдрому васкуліту з рецидивуючим перебігом захворювання.

Особливості лабораторних досліджень:

- ознаки запального процесу (підвищення рівню ШОЕ, позитивний СРП);
- підвищений рівень ферментів «м'язового розпаду» КФК, лактатдегідрогенази (ЛДГ), аспартатамінотрансферази (АСТ);
- підвищення рівня антинуклеарного фактору сироватки крові (неспецифічний показник);
- тест на гістиділ-тРНК-синтетазні антитіла (анти-Jo-1) є позитивним переважно при ураженні легень, а також при розповсюдженому поліміозиті;
- підвищений рівень анти-SRP (антитіла до саркоплазмотичного ретикулюма) виявляється при поліміозиті (відсутності ураження шкіри) та ураженнях серця;
- підвищений рівень антитіл до білково-ядерного комплексу із невизначеною функцією (анти-Mi-2) характерний для дерматоміозиту; зустрічається у 12% хворих, метод визначення є високоспецифічним (100%), але малочутливим (4-18%);
- РФ може бути присутнім у 10% хворих.

Особливості інструментальних досліджень:

- електроміографія (поліфазні потенціали малої тривалості, спонтанні фібриляції, зниження амплітуди біонапруги уражених м'язів);
- ЕКГ (ознаки порушення метаболічних процесів у міокарді, порушення ритму та провідності);
- ЕХО-КГ (розширення порожнин серця, потовщення та ізоехогенність стінок, зниження скоротливої функції міокарду);
- УЗІ м'язів (порушення архітектоніки м'язових волокон);
- рентгенологічне обстеження (виявлення кальцифікатів);
- КТ грудної клітки виявляє посилення локального або тотального судинного малюнка. При розвитку інтерстиціального легеневого запалення спостерігаються легеневі інфільтрати, легеневий фіброз (базальний або дифузний), субплевральні порожнини (булли), а у разі їх розриву – рентгенологічна картина пневмотораксу;
- МРТ є надійним інструментом для оцінки запалення м'язів під час діагностики та може допомогти диференціювати активну і неактивну стадію захворювання під час спостереження;
- м'язову біопсію доцільно проводити у гострому запальному періоді без явищ атрофії (запальна мононуклеарна інфільтрація скелетних м'язів із дегенерацією та некрозом м'язових фібрил, ознаки активного фагоцитозу та регенерації, ознаки васкулопатії з ураженням ендотеліальних клітин). Дистрофія м'язових структур характеризується розволокненням, втратою поперечної посмугованості, потоншенням. Запальна реакція проявляється периваскулярним набряком, вогнищами інфільтрації лімфоцитів та плазматичних клітин.

Диференційний діагноз

ЮДМ треба диференціювати від великої кількості захворювань, особливо в початковому періоді, коли симптоми бувають нечіткі та дуже споріднені із ювенільним поліміозитом (при ньому відсутні шкірні зміни, а діагноз виставляється за результатами біопсії), міозитом при інших системних захворюваннях сполучної тканини, інфекційним міозитом (виявляються ознаки інфекції, наявність гельмінтозу), нейром'язовими захворюваннями та міопатіями (огляд та обстеження у невролога), онкологічними захворюваннями (МРТ), ендокринопатіями (огляд ендокринолога), міопатіями, які викликані лікарськими препаратами та токсинами.

При нейром'язових захворюваннях та міопатіях:

- часто приєднується випадіння рефлексів і атрофія м'язів;
- виявляється тільки руховий розлад;
- порушення чутливості відсутні;
- ураження майже завжди симетричне (виняток становить міастенія).

Міопатії, викликані лікарськими препаратами та токсинами, можуть виникати під час використання ГК, хлорохіну (делагілу), гідроксихлорохіну (плаквенілу), тривалому вживанні гормонів щитовидної залози у високих дозах. Для стероїдної міопатії характерні нормальний рівень КФК, збільшення м'язової сили після зниження дози ГК.

Лікування ЮДМ

1. Обов'язковий стаціонарний етап для встановлення клінічного діагнозу, призначення стартової терапії, контролю показників запальної активності.

2. Дієта, що містить багато білка, поліненасичених жирних кислот, кальцію і вітаміну D для профілактики остеопорозу та обмежує вживання вуглеводів, солі. При псевдобульбарних розладах (поперхування) годувати пацієнта повинен хтось з медичного персоналу, щоб уникнути аспірації. У важких випадках показане встановлення назогастрального зонду.

3. Етичні проблеми: потрібні повна довіра та розуміння пацієнта, його рідних для контролю та оцінки стану дитини, ефективності довготривалого лікування, можливості зміни лікарських препаратів. Ліки призначаються тільки перорально.

4. Протипоказання: вакцинація, введення гамаглобуліну, інсоляція, зміна клімату, переохолодження (в тому числі купання у водоймах), фізичні та психічні травми, контакти з домашніми тваринами, лікування імуномодуляторами в разі розвитку гострої респіраторної інфекції.

5. ГК – преднізолон, метилпреднізолон (1-2 мг/кг на добу після преднізолону) в залежності від об'єму уражених м'язів, органів, активності запального процесу на 1-3 міс. Добова доза розподіляється на 3 прийоми, за відсутності позитивної динаміки протягом 2-х тижнів доза збільшується. За необхідності швидкого впливу преднізолон можна вводити внутрішньовенно. Доза вважається адекватною, якщо протягом 4-х тижнів помітно зменшується м'язова слабкість, спостерігається зниження КФК, показників запальної активності крові. Клінічний ефект преднізолону при ЮДМ розвивається повільно, тому максимальну дозу треба призначати на 2 місяці. Після досягнення терапевтичного ефекту доза преднізолону зменшується поступово (на 1/4 від загальної дози, тобто на 2,5 мг на тиждень, наступна $^1/_4$ від загальної дози – 1,25 мг на тиждень), під контролем показників рівнів КФК, ШОЕ, СРБ, самопочуття хворого. Подальше зменшення дози преднізолону проводять індивідуально, дуже повільно до підтримуючої дози (5-10 мг на добу). Тривалість прийому преднізолону повинна становити 3-5 років. Відміняти препарат можна лише під час клініко-лабораторної ремісії протягом року або більше. Якщо активність запального процесу висока, необхідно посилити лікування за допомогою пульс-терапії метилпреднізолоном, цитостатичними препаратами, внутрішньовенним імуноглобуліном. Допускається повна відміна преднізолону у період повної

Продовження на стор. 50.

Т.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ювенільний дерматоміозит

Продовження. Початок на стор. 48.

клінічної ремісії або навпаки підвищення дози при загостренні захворювання. Для профілактики ураження слизової оболонки шлунка або кишечнику препарат треба приймати після їжі, запиваючи відваром насіння льону або вівса. Побічні дії преднізолону також включають затримку росту, ризик розвитку інфекційних захворювань, стероїдного остеопорозу, підвищення артеріального тиску.

При міопатичному кризі, високій активності (III ступінь) ЮДМ почати терапію необхідно із пульс-терапії метилпреднізолоном (10-15 мг/кг) від 3 до 5 введень кожен день або через день.

6. Цитостатичні препарати: метотрексат призначається у дозі 10-15 мг/м^2 на тиждень, тільки перорально. Ефект розвивається через 1-2 міс лікування. Тривалість прийому становить 1-3 роки до досягнення стійкої клініко-лабораторної ремісії та за умови відсутності ускладнень. Для зменшення токсичного впливу метотрексату на організм призначається фолієва кислота у дозі 1 мг на добу, окрім днів прийому метотрексату. Основною побічною дією метотрексату є нудота, виразки у порожнині рота, випадіння волосся, підйом рівня аланінамінотрансферази. Циклоспорин А призначається пацієнтам у дозі 5 мг/кг на добу перший місяць, далі – підтримуюча доза 2 мг/кг на добу довготривало, азатіоприн (імуран) – 2-3 мг/кг на добу, підтримуюча доза становить 20-50 мг на добу 2-3 роки.

При міопатичному криз, високій активності ЮДМ (III ступінь) із ураженням легенів призначається циклофосфамід у дозі 10 мг/кг 1 раз на місяць внутрішньовенно на період 6-12 місяців, потім 1 раз на 3 місяця на період 6-12 місяців, далі – 1 раз на 6 місяців до досягнення стійкої клініко-лабораторно-інструментальної ремісії.

7. Мікофенолат мофетилу при тяжкому, резистентному до стандартної терапії, ураженні шкіри призначається в дозі 600 мг/м^2 поверхні тіла 2 рази на добу, мікофенолова кислота – в дозі 450 мг/м^2 2 рази на добу.

8. За неефективності лікування ГК і лікування імуносупресорами протягом 3-х місяців, при високій активності хвороби (II-III ступінь, міопатичний криз), поширеному шкірному синдромі, вираженому васкуліті, розвитку життєзагрозливих станів (дисфагія, міокардит, інтерстиціальна пневмонія, дихальна недостатність) застосовують імунобіологічні препарати, зокрема химерні моноклональні антитіла до CD20+ В-лімфоцитів – ритуксимаб. Препарат вводять внутрішньовенно в дозі 375 мг/м^2 на тиждень протягом 4 послідовних тижнів. Повторний курс проводять через 22-24 тижні після першого введення препарату, якщо зберігається висока активність хвороби. При призначенні ритуксимабу показане призначення ко-тримоксазолу (триметоприму) перорально в профілактичній дозі 5 мг/кг на добу під час лікування ритуксимабом, а також протягом року після його відміни для профілактики пневмоцистної інфекції.

9. Встановлений кальциноз може реагувати на лікування бісфосфонатами (памідронат, алендронат), інфліксімабом, абатацептом, внутрішньовенним імуноглобуліном. Можлива хірургічна резекція при рецидивуючому бактеріальному ускладненні.

10. Цінним додатком до імуносупресивної терапії при лікуванні ЮДМ є внутрішньовенний імуноглобулін, який показаний хворим із резистентністю до вищеозначеної терапії, важкою дисфагією, при приєднанні бактеріальної інфекції (2 г/кг маси тіла 1 раз на місяць або 1 г/кг за 2 дні протягом 3-6 міс). Внутрішньовенний імуноглобулін пригнічує запальний процес та має імунорегулюючу дію.

11. НПЗП при больовому м'язовому та суглобовому синдромі призначаються епізодично для зняття болю: диклофенак натрію – в добовій дозі 2-3 мг/кг маси тіла на 3 прийоми, ібупрофен – 10-15 мг/кг на добу за 3-4 прийоми, німесулід (дітям старше 12 років) – у дозі 1,5-5 мг/кг 2 рази на день після їжі, мелоксикам – у дозі 7,5 мг на добу, призначається дітям від 12 років та старше на тривалий час.

12. Препарати, які покращують метаболізм в уражених м'язах: мілдронат (250 мг 1-3 рази на добу протягом місяця), кардонат (дітям 5-15 років по 1 капсулі 2 рази на добу), рибоксин (по 0,2 мг 2-3 рази на день протягом місяця), ретаболіл (0,5-1 мл 5% розчину 1 раз на місяць № 2-3).

13. Для покращення кровообігу у м'язах та внутрішніх органах призначають судинні препарати (пентоксифілін – спочатку крапельно по 20 мг на рік життя за два прийоми, при покращенні стану – перорально в тій же дозі на 12 міс або дипіридамол 5 мг/кг на добу до 12 міс.

14. Лікувальна фізкультура та масаж підбираються індивідуально, відповідно до об'єму ураження та ступеня активності. Лікар-реабілітолог навчає дітей та їх батьків комплексу вправ лікувальної фізкультури, які направлені на укріплення м'язів, підвищення їх активності при фізичному навантаженні, підвищення об'єму руху суглобів.

Ускладнення:

- остеопороз кісток, особливо хребта, внаслідок значного зниження рухової активності дитини (а також у результаті терапії ГК) з розвитком компресійних переломів і корінцевого синдрому;
- інфікування та нагноєння кальцинатів;
- некрози шкіри;
- аспіраційна пневмонія та асфіксія внаслідок аспірації їжі або блювотних мас;
- дихальна недостатність внаслідок вираженої м'язової слабкості, ураження легень;
- серцева недостатність.

Прогноз захворювання залежить від форми, важкості перебігу, залучення у патологічний процес життєво важливих органів, наявності ранньої адекватної терапії. При її своєчасному призначенні позитивний прогноз спостерігається у 90% хворих.

Диспансерне спостереження за пацієнтом проводиться в умовах поліклініки, із контролем за лікувальними заходами, призначеними в стаціонарі. Необхідний відповідний режим: індивідуальне навчання для виключення стресових ситуацій, виключення інсоляції, звільнення від щеплень, лікувальна фізкультура, легкий масаж, санаторно-курортне лікування. За необхідності проводиться своєчасна планова госпіталізація для контролю стану хворого та корекції лікування. Огляд кардіоревматолога повинен здійснюватися 1 раз у 2-3 місяці з вивченням клініки, рівня КФК, показників запальної активності крові. З диспансерного обліку дитина з ЮДМ не знімається.

Анкета

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Педіатрія»

Прізвище, ім'я, по батькові .....

.....

.....

Спеціальність, місце роботи .....

.....

Індекс .....
місто .....
село .....
район ..... область .....
вулиця ..... будинок .....
корпус ..... квартира .....
Телефон: дом. .....
роб. .....
моб. .....
E-mail: .....

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис _____

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Педіатрія»?

.....

Назвіть три найкращі матеріали номера.

.....

1. .....
2. .....
3. .....

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

.....

.....

Публікації яких авторів вас цікавлять? .....

.....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Педіатрія»?

.....

На яку тему? .....

.....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації? .....

.....

В.Г. Майданник, академік НАМН України, д. мед. н., професор, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Мутафлор®: клінічне значення в педіатричній практиці

Сьогодні пробіотики широко використовують для лікування та профілактики різних захворювань як у дітей, так і в дорослих. Проведено багато досліджень щодо властивостей, механізмів дії, ефективності, безпеки різних пробіотиків *in vitro* та *in vivo*, а також кореляції між дисбіозом кишечнику та різноманітними захворюваннями. Дисбіоз кишкової мікробіоти, як вважають, відповідає за низку захворювань у дитячому віці, включаючи некротичний ентероколіт, пізній початок сепсису, екзему, астму, харчову алергію, цукровий діабет 1 типу, ожиріння, синдром подразненого кишечнику, запальні захворювання кишечнику та нейропсихічні розлади. Саме тому в клінічній практиці рекомендують використовувати пробіотики, які, згідно з визначенням експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, є живими мікроорганізмами, що при застосуванні в адекватній кількості сприяють покращенню здоров'я організму-хазяїна.

В.Г. Майданник

Особливий інтерес викликає *Escherichia coli*, яка є не тільки найбільш вивченим видом бактерій на планеті, а й досить складним, оскільки включає як коменсальні, так і патогенні штами, геноми яких можуть широко варіювати за розміром і генним вмістом. У нещодавно опублікованому каталозі про мікробіом людського кишечнику, який визначали у 124 осіб з європейської популяції за зразками калу, *E. coli* не була вказана серед 56 поширених видів. Однак на підставі даних літератури можна з упевненістю сказати, що *E. coli* часто наявна у кишечнику людини, хоча й у відносно невеликих кількостях. Та чи є цей мікроорганізм «головним гравцем команди» в тому середовищі, ще належить з'ясувати.

Мутафлор®, що виробляється компанією Ardeypharm GmbH (Німеччина), містить життєздатні клітини одного непатогенного штаму *E. coli* під назвою *E. coli* Nissle 1917 (O6:K5:H1), який використовується як пробіотичний засіб у медицині переважно для лікування різних гастроентерологічних захворювань.

Клінічне застосування *E. coli* Nissle 1917. Непатогенний штам *E. coli* Nissle 1917 (EcN) протягом понад 100 років використовується в Європі як ліцензований пробіотичний препарат для лікування хронічних запальних, інфекційних і функціональних захворювань кишечнику, оскільки була виявлена здатність EcN пригнічувати ріст ентеропатогенних бактерій.

Спосіб застосування та дози. Нині EcN представлена на українському фармацевтичному ринку препаратом Мутафлор® у формі капсул і суспензії.

Суспензія для перорального застосування Мутафлор® в 1 мл містить 108 життєздатних мікроорганізмів непатогенного штаму EcN. Залежно від віку, добові дози препарату Мутафлор® становлять: дітям до 1 року – 1 мл 1 раз на день; від 1 до 3 років – 1 мл 2 рази на день; від 3 до 4 років – 1 мл 3 рази на день.

Препарат Мутафлор® у формі капсул містить живі бактеріальні клітини EcN у кількості 2,5-25×10^9 колонієутворювальних одиниць. У цій лікарській формі препарат рекомендований дітям від 15 років і дорослим. Всю добову дозу пробіотика слід вживати під час їди, бажано під час сніданку, не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю рідини.

Діарея. У 2007 р. були опубліковані результати мультицентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження щодо ефективності терапії пробіотиком EcN у дітей грудного та молодшого віку з тривалістю діареї більше 4 днів. У дослідженні взяла участь 151 дитина віком від 1 міс до 4 років з неспецифічною діареєю. Діти були рандомізовані на 2 групи: 1 група приймала Мутафлор® (EcN; n=75), 2 – плацебо (n=76). Залежно від віку та рандомізації учасники дослідження отримували перорально 1-3 мл суспензії Мутафлор® або плацебо щодня протягом 21 дня. Позитивний терапевтичний ефект на 7-й день лікування був вищим у групі дітей, які отримували Мутафлор® (78,7%), ніж у групі плацебо (59,2%). Значні відмінності спостерігали на 14-й (група Мутафлор® – 93,3%, плацебо – 65,8%; P=0,0017) і на 21-й день лікування (група Мутафлор® – 98,7%, плацебо – 71,1%). Середня тривалість діареї до появи позитивного терапевтичного ефекту в групі Мутафлор® становила 2,5 дня, а в групі плацебо – 4,8 дня. Препарат Мутафлор® був безпечним і добре переносився.

Запальні захворювання кишечнику. Більшість досліджень щодо використання EcN з лікувальною метою стосувалися запальних захворювань кишечнику (ЗЗК). Найраніше опубліковані результати дослідження, що описували вплив EcN на людину (1989), містять дані про 1074 пацієнтів з функціональними розладами кишечнику або ЗЗК, які приймали EcN за призначенням лікаря. 84% пацієнтів з функціональними розладами кишечнику та 78% – із ЗЗК суб'єктивно оцінили лікування як добре або дуже добре. Отримано підтвердження, що у пацієнтів із ЗЗК справді досягнута відповідь на лікування EcN, хоча значне поліпшення виявлено лише після 10-11 тижнів лікування.

Запори. У рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні брали участь 70 пацієнтів із запорами, котрі були випадковим чином розподілені на 2 групи, одна з яких отримувала препарат EcN, а інша – плацебо. Після 4 тижнів терапії частота випорожнень у пацієнтів, які використовували EcN, значно збільшилася порівняно з контрольною групою, що було підтверджено пацієтами під час перехресного переходу, коли їм замінили досліджуваний препарат на плацебо і навпаки. Протягом 4-го тижня терапії середня кількість випорожнень на тиждень у пацієнтів, які отримували EcN, вже була більшою (4,9), ніж у пацієнтів, які отримували плацебо (2,6; P<0,001). Наприкінці 8-го тижня терапії кількість випорожнень на тиждень зросла в середньому до 6,0 у пацієнтів, які отримували EcN, тоді як у контрольній групі спостерігалося зменшення частоти випорожнень (1,9). На підставі отриманих результатів автори зробили висновок, що препарат, який містив EcN, виявився ефективним у терапії ідіопатичного хронічного запору та майже не зумовлював побічних ефектів.

Цироз печінки. Коли пацієнти з цирозом печінки отримували лікування з включенням EcN, у них було виявлено поліпшення функції печінки (за класифікацією Чайлда – П'ю) і зниження рівня ендотоксинів, хоча інших значних поліпшень не було. Результати цього дослідження досі є єдиним описаним застосуванням EcN для лікування пацієнтів із захворюваннями печінки.

Дивертикулярне захворювання. Враховуючи основні патогенетичні механізми дивертикулярного захворювання, важливе клінічне значення при ньому мають пробіотики. У проспективному відкритому дослідженні пацієнтів з неускладненим дивертикулярним захворюванням товстої кишки лікували протимікробними препаратами та абсорбентами з подальшим призначенням EcN протягом 5 тижнів для подовження ремісії.

Механізм взаємодії пробіотиків з епітелієм кишечнику. Слизовий шар є важливим компонентом, що вкриває поверхню кишечнику та виконує важливу фізіологічну роль при змащуванні епітеліальної поверхні. Він також є одним із ключових елементів в імунних реакціях, посилює епітеліальний бар'єр і запобігає адгезії патогенних бактерій. Раніше проведені експерименти показали, що пробіотичні бактерії також мають можливість регулювати синтез муцину. Іншим імовірним механізмом дії пробіотиків є регуляція продукції цитокінів і хемокінів. Результати численних досліджень *in vitro* та *in vivo* також засвідчили, що різні пробіотичні бактерії можуть модулювати несприятливі ефекти, які виникають при введені патогенів у кишечник.

У дослідженні, проведеному Wan та співавт., з'ясовували модулювальний вплив безклітинних супернатантів двох найбільш вивчених пробіотичних бактерій – *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) та EcN – на профілі муцину та цитокінів в епітеліальних клітинах HT29-MTX кишечнику людини. Було встановлено, що супернатанти LGG і EcN диференційно модулювали MUC5AC і MUC5B мРНК, а також загальну секрецію глікопротеїну, подібного до муцину. Що стосується модуляції цитокінового профілю, то супернатанти LGG помірно впливали на секрецію протизапальних цитокінів, таких як інтерлейкін (IL)-4, -5 і -10, тоді як ті, що містять EcN, зумовлювали прозапальний ефект, індукування секреції прозапальних цитокінів, таких як IL-8, моноцитарний хемотаксичний білок-1, трансформуючий фактор росту-α, фактор некрозу пухлини, колоніестимулювальний фактор гранулоцитарних макрофагів та інтерферон-γ.

Алергія. Цікавими та важливими є результати застосування препарату Мутафлор® для профілактики і лікування алергії. Найважливіша роль у регуляції імунної відповіді відводиться медіаторам, так званим цитокінам. Детальне вивчення цитокінів показує, наскільки різнопланову роль відіграють вони в імунних запальних реакціях.

Активація Т-клітин за рахунок бактеріальної стимуляції EcN і *Lactobacillus acidophillus* (LA) посилювала експресію CD69 (Т-лімфоцити) на мембрані Т-клітин осіб з алергією і без неї. Особливо виражена була активація, зумовлена EcN. Це свідчить про більш ефективну активацію Т-клітин під впливом EcN порівняно з LA.

Важливо, що EcN стимулює імунну Th1-відповідь. На противагу LA, EcN індукує імунну відповідь з переважанням Th1-реакцій у культурі лімфоцитів осіб з алергією. Одночасна інкубація EcN з алергеном викликала виражене підвищення рівня інтерферону-γ в лімфоцитах осіб з алергією та без неї.

Інкубація в присутності тільки EcN індукувала утворення інтерферону-γ тільки в лімфоцитах осіб без алергії. EcN майже не впливала на рівень IL-4 в лімфоцитах пацієнтів з алергією, а в лімфоцитах осіб без алергії, навпаки, спостерігалося значне підвищення вмісту цього цитокіну.

Низькоафінний рецептор до IgE CD23 (В-лімфоцитів) відіграє важливу роль в IgE-опосередкованих алергічних реакціях. Використання EcN значно знижувало підвищений початковий рівень маркера CD23 на лімфоцитах пацієнтів з алергією – очікуваного підвищення експресії CD23 після впливу алергену не відбувалося. LA порівняно з EcN чинили лише незначний вплив.

Пробіотики справляють протиалергічну дію шляхом стимуляції імунної відповіді з переважанням Th1-реакцій. При цьому використання EcN зумовлює значне зміщення співвідношення Th1/Th2 у бік Th1-відповіді, що особливо сприятливо для осіб з алергією. На підставі наведених результатів можна стверджувати, що Мутафлор® як пробіотик, який містить життєздатні клітини одного штаму *E. coli* – Nissle 1917, – забезпечує позитивний вплив на перебіг різноманітних захворювань і може широко використовуватися в клінічній практиці.

Список літератури знаходиться в редакції.

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач, **Т.В. Гищак**, д. мед. н., доцент кафедри педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Артеріальна гіпотензія

Ю.В. Марушко

Т.В. Гищак

Продовження. Початок у № 2 на стор. 32-34.

Згідно з патогенетичною класифікацією шокових станів (М. Вудлі, А. Уелан, 1995; М. Фрид, С. Грайнс, 1996), виділяють:

- гіповолемічний шок;
- кардіогенний шок;
- обструктивний шок;
- перерозподільний шок.

У таблицях 5 і 6 представлено дані, які можна використовувати для диференційної діагностики шокових станів.

Слід підкреслити, що у випадку шокового стану діагностичні та терапевтичні заходи необхідно проводити негайно та одночасно!

Лікування гострих гіпотензивних станів.

Пацієнту, в якого різко знизився АТ без гемодинамічних порушень, характерних для шоку (у тому числі у стані непритомності), насамперед необхідно:

1) надати зручного горизонтального положення, щоб голова була нижче тулуба або можна було підняти нижні кінцівки під кутом 30-45° (у такому положенні покращується притік крові до голови);

2) забезпечити доступ свіжого повітря та вільне дихання – розстебнути комір, пасок, послабити стиснення тими елементами одягу, які утруднюють дихання;

3) дати вдихнути пари розчину аміаку, окропити обличчя холодною водою, поплескати по щоках, зігріти ноги;

4) у разі тривалої непритомності розтерти верхні та нижні кінцівки, обкласти грілками.

Після відновлення свідомості хворому корисно дати міцний солодкий чай або каву.

За відсутності ефекту від перерахованих заходів і при діагностиці шокового стану для корекції гіпотензії необхідно забезпечити відновлення ОЦК та призначити адренергічні препарати. На рисунку 3 представлений алгоритм лікувально-діагностичної тактики при гострих гіпотензивних станах (A.J. Weekes, 2007).

У ситуаціях, коли причини низького АТ неможливо швидко ідентифікувати, на початкових етапах терапії рекомендоване внутрішньовенне введення рідини. У багатьох випадках для ліквідації або принаймні стабілізації гіпотензії достатньо введення фізіологічного розчину, яке є найбільш ефективним за умови, що причиною цього стану є зменшення ОЦК внаслідок зневоднення, блювання, інфекційного та алергічного шоку.

У випадках найбільш тяжкої гіпотензії, часто спричиненої серйозною інфекцією або серцевою недостатністю, необхідно ввести кардіотонічні засоби. В ургентних ситуаціях перевагу надають добутаміну, дофаміну і норадреналіну (рис. 3). У таблиці 7 наведено дані про особливості застосування основних адренергічних препаратів (A.J. Weekes, 2007).

Головна мета лікування при первинній АГТ – попередження кризового перебігу захворювання і нормалізація загального стану пацієнта.

Згідно з протоколами лікування дітей з АГТ, затвердженими МОЗ України, у комплекс лікувальних заходів входить:

- дотримання здорового способу життя (достатнє перебування на свіжому повітрі, повноцінний сон, збалансований раціон із достатнім вмістом білків та вітамінів);
- фітотерапія;
- бальнеотерапія;
- фізіотерапія (електросон, імпульсне магнітне поле тощо);
- медикаментозне лікування (фенібут, пірацетам тощо);
- санаторне лікування (у закладах загального профілю).

Дітям з АГТ і підвищеною активністю парасимпатичної нервової системи рекомендують вживати продукти з достатнім вмістом рідини та солі, чай, каву (краще з молоком), шоколад і шоколадні цукерки, кефір, гречку, горох, тобто ті продукти, що стимулюють активність адренорецепторів, які відповідають за стан тонусу судин. Якщо немає алергії, доцільно приймати на ніч мед (тривалим курсом не менше 2-3 місяців), а також вживати різні соки, настої, компоти (з обліпихи, калини, шипшини, горобини, моркви, бруслини, чорноплідної горобини, родзинок, урюку, кураги) та мінеральну воду.

Важливу роль у реабілітації пацієнтів з АГТ відіграє санаторно-курортне лікування, яке спрямоване на стимуляцію компенсаторно-пристосувальних механізмів шляхом поліпшення гемодинаміки, фізичної працездатності, активізацію обміну речовин, нормалізацію терморегуляції, усунення вегетативних, метаболічних, ендокринних та імунологічних порушень.

Згідно з клінічним протоколом санаторно-курортного лікування АГТ у дітей, затвердженим наказом МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів санаторно-курортного лікування дітей в санаторно-курортних закладах України» від 28.05.2009 № 364, воно включає низку заходів.

Санаторний режим: I-II.

Кліматотерапія: аеротерапія, повітряні, сонячні ванни, морські купання.

Руховий режим:

- ранкова гігієнічна гімнастика;
- лікувальна гімнастика (індивідуальна, групова);
- лікувальна дозована ходьба.

Водолікування: загальні хлоридні натрієві ванни, або морські, або вуглекислі, або перлинні, або кисневі, або ароматичні, або лікувальний душ, або лікувальне плавання.

Хлоридні натрієві ванни з мінералізацією солей 20 г/дм^3 призначають з метою нормалізації вегетативної регуляції серцевої діяльності, стабілізації терморегуляторних механізмів, покращення психоемоційного статусу. Методика лікування передбачає 8-10 процедур через день або два дні поспіль із відпочинком на 3-й день для школярів молодшого віку, 10-12 процедур – для дітей старшого шкільного та підліткового віку. Температура води у ванні має бути 36-37 °С, тривалість процедури – від 7-10 до 12-15 хв залежно від віку хворого.

Вуглекислі ванни застосовують з метою активного впливу на тканинний обмін, процеси мікроциркуляції, поліпшення стану центральної та периферичної гемодинаміки. Методика лікування: ванни готують шляхом насичення води вуглекислим газом (не менш ніж 1,0-1,4 г/дм^3) зі спеціального апарата через шланг або ґратки у ванні. Процедуру проводять при температурі води 36-37 °С з поступовим її зниженням до 3-ї та 5-ї процедур до 34-35 °С, її тривалість становить від 6-8 до 10-12 хв залежно від віку. Курс включає до 8 ванн для дітей молодшого шкільного віку і до 10 ванн для школярів старшого віку та підлітків.

Перлинні ванни показані для поліпшення вегетативної регуляції серцевої діяльності, стимуляції нервової та серцево-судинної систем, підвищення тканинного метаболізму, при психоемоційній лабільності. Методика лікування: процедуру проводять із хлоридною натрієвою, морською чи прісною водою температурою 36-37 °С, її тривалість становить від 10-15 хв. Чергування процедур – через

Таблиця 5. **Диференційна діагностика шокових станів**

Вид шоку	Характеристика	Клінічні прояви	Дані інструментальних і лабораторних досліджень
Гіповолемічний шок	Виникає внаслідок втрати >30% ОЦК після кровотеч або іншої втрати рідини (поліурія при кетоацидозі чи гіперосмолярності, профузне блювання чи пронос)	Відсутні набухання вен шиї та застій у легенях, наявні холодний липкий піт, уповільнене заповнення капілярів нігтьового ложа; ознаки зневоднення внаслідок блювання та проносу	ЦВТ <20 мм вод. ст., ТЗЛА <4-6 мм рт. ст., СІ <1,8-2 л/(хв×м^2); при гемоконцентрації – підвищення вмісту гемоглобіну та еритроцитів
Кардіогенний шок	Розвивається внаслідок зниження інотропізму міокарда та зменшення ударного об'єму серця (інфаркт міокарда, тяжкий дифузний міокардит, дилатаційна кардіоміопатія, ексудативний перикардит, тахіаритмії)	Холодний липкий піт, уповільнене наповнення капілярів нігтьового ложа, можливий застій у легенях, ритм галопу у ЛШ. У пацієнтів із патологією клапанів або шунтом виявляють шуми, із ексудативним перикардитом – набухають вени шиї	ЦВТ >12-16 мм рт. ст., ТЗЛА >14 мм рт. ст., СІ <1,8 л/(хв×м^2)
Обструктивний шок	Виникає внаслідок зменшення ударного об'єму серця, що зумовлене порушеннями наповнення або спорожнення шлуночків, причиною яких є позасерцеві фактори (тромбоемболія легеневої артерії, напружений пневмоторакс)	Уповільнене наповнення капілярів нігтьового ложа, ритм галопу у ПШ; застій у легенях та набухання вен шиї – необов'язкові ознаки	СІ <1,8 л/(хв×м^2); ЦВТ і ТЗЛА можуть бути у нормі
Перерозподільний шок (відсутні дані лабораторних досліджень)	Виникає внаслідок підвищення проникності капілярів або артеріовенозного шунтування крові та зменшення загального опору периферичних судин (при гострій недостатності надниркових залоз, анафілаксії, сепсисі, больовому шоку, гемокоагуляції або гемолізу)	Стадійність клінічної симптоматики, яка пов'язана з фазами централізації, потім – децентралізації кровообігу, висипання на шкірі (алергічні – при анафілаксії, геморагічні – при синдромі Уотерхауса – Фридериксена, сепсисі), жовтяниця – при гемолізі	

ЦВТ – центральний венозний тиск; ТЗЛА – тиск заклинювання легеневої артерії; СІ – серцевий індекс (характеризує серцевий викид); ПШ – правий шлуночок.

Таблиця 6. **Алгоритми диференційної діагностики шоку**

Основні клінічні симптоми	Діагностична тактика
Набухання вен шиї, уповільнене наповнення капілярів нігтьового ложа вказують на кардіогенний або обструктивний шок	ЕКГ дозволяє виявити інфаркт міокарда, аритмії або блокади (шок кардіогенний)
	ЕхоКГ дозволяє виявити тотальний гіпокінез (тяжкий дифузний міокардит, дилатаційну кардіоміопатію); зони локальної гіпо-, дис- або акінезії (підтвердження інфаркту), рідину у перикарді, аортальний стеноз, порушення релаксації міокарда (адгезивний або констриктивний перикардит), що вказує на кардіогенний шок, а також гіперкінез ПШ, який свідчить про обструктивний шок (потребує призначення ургентної рентгенографії)
	Ургентна рентгенографія органів грудної клітки. Виявлені збіднілий легеневий малюнок та вибухання легеневого стовбура вказують на тромбоемболію легеневої артерії, наявність повітря у плевральній порожнині – на напружений пневмоторакс, виявлення розширеної дуги аорти – на розрив аневризми аорти. Для підтвердження діагнозу виконують черезстравохідну ЕхоКГ, аортографію, КТ
Відсутність набухання вен шиї, застою у легенях, знижена швидкість наповнення капілярів нігтьового ложа свідчать про гіповолемічний шок	Визначення вмісту гемоглобіну, гематокриту. Якщо є анемія, необхідно встановити джерело кровотечі за допомогою фіброгастродуоденоскопії (виключення кровотечі з верхніх відділів ШКТ); обстеження прямої кишки, аналізу калу на приховану кров (виключення кровотечі з середніх та нижніх відділів ШКТ); пункції заднього дугласового простору (виключення трубного аборту); УЗД, КТ органів черевної порожнини (виключення трубного аборту, позачеревної гематоми); катетеризації сечового міхура (виключення кровотечі з сечового міхура та нирок)
	Якщо даних про кровотечу немає, то найбільш імовірні причини гіповолемічного шоку – діабетичний кетоацидоз або діабетична гіперосмолярність, профузні блювання або пронос
	Подальша діагностична тактика – визначення рівня глюкози та вмісту кетонових тіл у крові та сечі; активності амілази у крові (виключення панкреатиту або панкреонекрозу); вмісту електролітів у крові (виключення блювання або проносу, які передували обстеженню)
Відсутність набухання вен шиї, нормальна швидкість наповнення капілярів нігтьового ложа вказують на перерозподільний шок	Жовтяниця, геморагічні висипання на шкірі свідчать про гемоліз або гемокоагуляцію. Насамперед виключають крововилив у надниркові залози (визначення рівня кетостероїдів у крові)
	У подальшому виключають сепсис. Для виявлення вогнища інфекції проводять ЕхоКГ (інфекційний ендокардит); рентгенограму органів черевної порожнини (перфорація або обтурація кишок), УЗД (осумковані гнійники, апостематозний нефрит або карбункул нирок, абсцес підшлункової залози, нагноєні гематоми). Якщо даних про септичний шок та гостру недостатність надниркових залоз немає, шок спричинений анафілаксією або гострим отруєнням. Для виключення отруєння досліджують промивні води

Таблиця 7. **Особливості застосування основних адренергічних препаратів**

Препарат	Показання	Переваги	Недоліки
Допамін	Усі види шоку; низький серцевий викид	Дозозалежна рецепторна активність	Високі дози можуть бути аритмогенними та погіршувати ниркову гемодинаміку
Норепінефрин	Септичний та анафілактичний шок	Найбільш ефективно збільшує системний опір судин	Підвищує ризик розвитку дизритмій та ішемії міокарда, збільшує потребу міокарда у кисні, може зменшувати перфузію кишечнику і збільшувати рівень лактату
Фенілефрин	Гіпотензія	Вища ефективність при тахіаритміях	Не впливає на серцевий викид
Добутамін	Рекомендований при зниженому серцевому викиді без тяжкої гіпотензії	Збільшує серцевий викид. Висока ефективність при серцевій недостатності без гіпотензії	Може зменшувати системний опір судин, провокувати розвиток гіпотензії
Епінефрин	Рекомендований при анафілактичному шоку і зупинці серця	Оптимальний засіб при анафілактичному шоку	Підвищує ризик розвитку дизритмій та ішемії міокарда
Вазопресин	Септичний шок, рефрактерний до засобів підтримання об'єму та першої лінії катехоламінів	Знижує потребу в інших вазопресорних препаратах	Не є препаратом першої лінії при гіпотензії

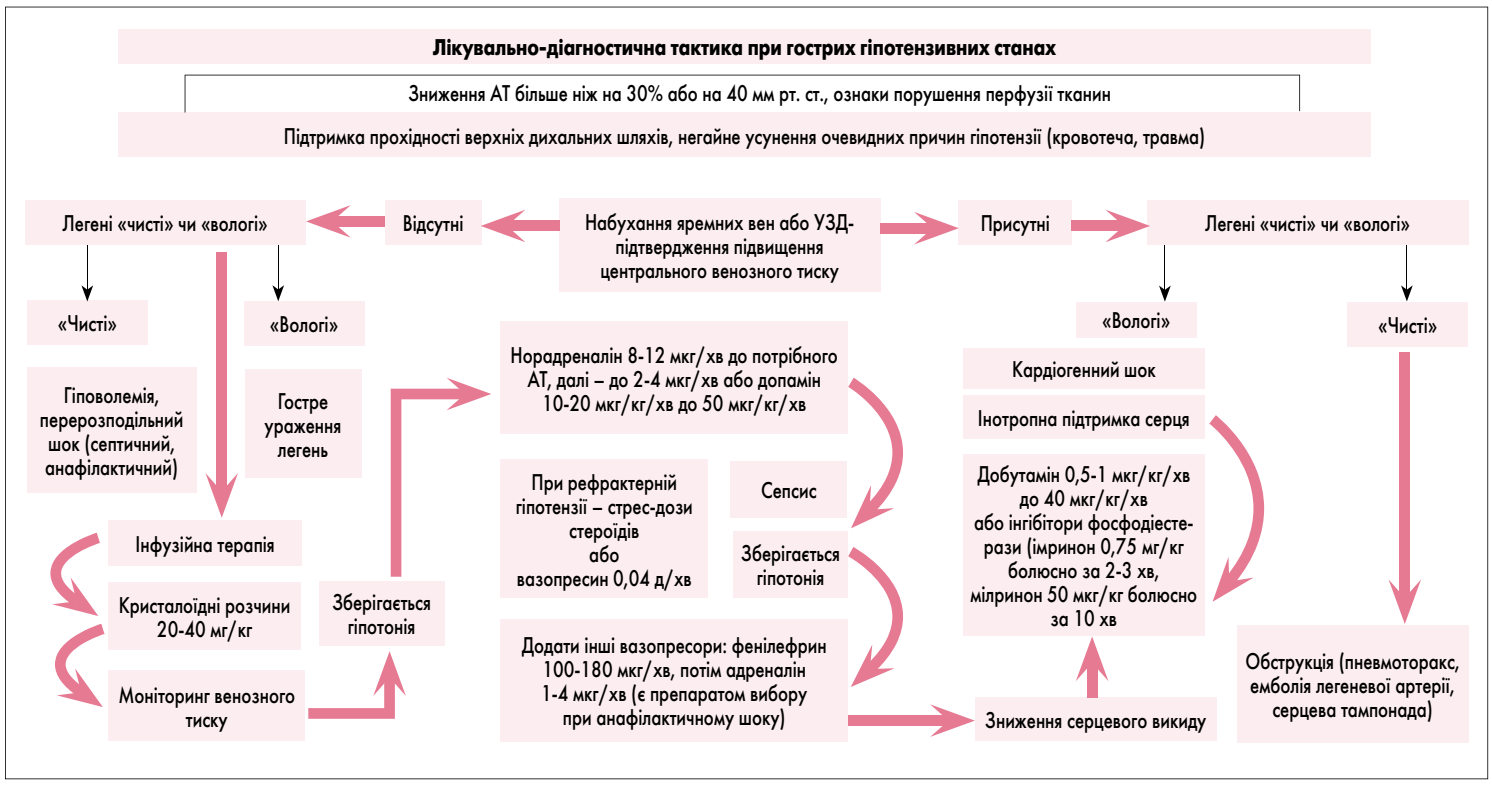


Рис. 3. Алгоритм лікувально-діагностичної тактики при гострих гіпотензивних станах

день або два дні поспіль із відпочинком на 3-й день. Курс становить 8 процедур для дітей молодшого шкільного віку, до 10-12 процедур для школярів старшого віку та підлітків.

Кисневі ванни застосовують при порушеннях функціонування нервової (вегетативна лабільність, порушення терморегуляції, психоемоційні розлади) та серцево-судинної систем (зміни стану центральної та периферичної гемодинаміки), підвищеній втомлюваності, для поліпшення тканинного метаболізму. Методика лікування передбачає ванни із хлоридною натрієвою, морською чи прісною водою температурою 36-37 °С тривалістю від 5-7 до 12-15 хв. Чергування процедур – через день або два дні поспіль із відпочинком на 3-й день. Курсове призначення: до 8 ванн для дітей молодшого шкільного віку і до 10-12 – для школярів старшого віку та підлітків.

Йодобромні ванни призначають з метою поліпшення стану нервової системи, гемодинаміки, процесів обміну речовин. Методика лікування передбачає вміст йоду у воді не менш ніж 10 мг/дм^3, брому – 25 мг/дм^3, солі – 10 мг/дм^3. Процедури проводять при температурі води у ванні до 36-37 °С тривалістю 10-15 хв, чергуючи через день або два дні поспіль із перервою на 3-й день. Курс становить 8-10 процедур.

Хвойні ванни призначають для досягнення терапевтичного ефекту для покращення стану вегетативної нервової системи, психоемоційного стану, нормалізації процесів обміну речовин, підвищення резистентності організму. Методика лікування: процедури із хлоридною натрієвою, морською чи прісною водою температурою 36-37 °С, тривалість – від 7-10 до 12 хв для школярів молодшого віку, від 7-10 до 15 хв для школярів старшого віку. Курс передбачає до 8 процедур для дітей молодшого шкільного віку, до 10-12 процедур – для дітей старшого шкільного і підліткового віку.

Лікувальний душ. Дощовий душ застосовують з метою регуляції функціонування центральної та вегетативної нервової систем, поліпшення стану гемодинаміки, підвищення загальної резистентності організму. Методика лікування: температура води 35-36 °С, тиск 1,0-1,5 атм., тривалість процедури від 3-5 до 10 хв, призначають щодня, через день або два дні поспіль із відпочинком на 3-й день. Курс включає від 8 до 10-12 процедур.

Лікувальне плавання у басейні сприяє поліпшенню тканинного метаболізму, стану судинної системи, стійкості психоемоційного тонусу, підвищенню загальної резистентності організму. Методика лікування: температура води у басейні має бути 28-29 °С, тривалість плавання – від 10 до 20-25 хв (для школярів і підлітків), проводять щодня. Курс лікування передбачає від 8 до 10 процедур.

Апаратна фізіотерапія включає одну з вказаних процедур:

- електрофорез (5% розчин хлориду кальцію, або 1% розчин кофеїну, або ефедрину, або 5% розчин мезатону на комірцеву зону);
- електрофорез ділянки шийних симпатичних вузлів (5% розчин хлориду кальцію або 1% розчин кофеїну);
- загальне ультрафіолетове опромінення з поступовим підвищенням дози (від 1 до 2 біодоз), курс – 16-20 процедур;
- дециметрохвильова терапія ділянки надниркових залоз (Th_X-L_{IV}) для активації функції кори надниркових залоз.

Додатково:

- електросон використовують у дітей молодшого та старшого шкільного віку із підвищеною нервовою збудливістю, емоційною лабільністю для поліпшення стану нервової системи (при адекватній переносимості електричного струму). Процедуру проводять за очноямково-потиличною методикою з частотою 20-40 Гц, тривалістю до 20-30 хв, через день або щодня, курс 8-10 процедур (залежно від віку);
- масаж голови, комірцевої зони;
- психокорекцію призначають дітям із переважанням астеноневротичних проявів, неврозоподібними станами, утрудненням соціальної адаптації;
- ароматерапія;
- медикаментозна терапія (за показаннями – настоянки аралії, або женьшеню, або лимоннику китайського, або інше).

Термін санаторно-курортного лікування має становити 18-24 дні.

Критерії якості лікування: поліпшення загального самопочуття, якості життя дитини, підвищення толерантності до фізичних навантажень, нормалізація показників інструментальних та функціональних досліджень.

Можливі побічні дії та ускладнення – відсутні, за винятком можливого індивідуального несприйняття фізичного фактора.

Показанням для психотерапії у дітей з АГТ є наявність психовегетативного синдрому, який включає три взаємопов'язані симптомокомплекси:

1) порушення самопочуття (афективна нестійкість, підвищена дратівливість, пригнічений настрій, гіперестезії та сенестопатії);

2) порушення поведінки (зниження апетиту, непереносимість фізичних навантажень, підвищена втомлюваність, розлади сну, метеопатії, висока больова чутливість);

3) порушення функції різних органів (шум у вухах, часте моргання, порушення вісцеральних систем організму).

У комплексній терапії АГТ, яка супроводжується вегетативними розладами, патогенетично обґрунтованим є призначення вітамінів групи В, які забезпечують нормалізацію обмінних процесів у мозку, підвищують неспецифічну реактивність організму та активізують репаративно-відновні процеси. Використання вітамінів групи В у лікуванні таких пацієнтів підвищує толерантність до психоемоційних і фізичних навантажень.

Дітям з АГТ із супутніми функціональною соматичною патологією, резидуально-органічними змінами ЦНС показані нейрометаболічні стимулятори: пірацетам, піридитол, гопантенова кислота та ін. Вони позитивно впливають на обмінні процеси та кровопостачання мозку, активують окисно-відновні процеси, посилюють утилізацію глюкози, підвищують енергетичний потенціал і стійкість тканини мозку до гіпоксії та інтоксикації, полегшують виведення з мозку токсичних продуктів обміну.

У профілактичній метаболічній терапії можна використовувати вітамінні комплекси (карнітину хлорид, лізину гідрохлорид, коферменти B_6, ко-карбоксилазу А, коферменти B_1, B_{12}) у вікових дозах.

Флудрокортизон – мінералокортикоїд, який збільшує об'єм позасудинної рідини в організмі та покращує α-адренергічну чутливість. Звичайна добова доза становить від 0,1 до 0,2 мг, але може бути збільшена до 0,6 мг.

Мідодрин чинить потужну вазоконстрикторну дію. Рекомендована початкова доза становить 2,5 мг перорально 2-3 рази на добу з поступовим збільшенням дози до 10 мг тричі на день (тільки у тих пацієнтів, які відповідають на початкову терапію). Препарат починає діяти через 30-60 хв, тривалість терапевтичного ефекту становить до 4 год. Мідодрин протипоказаний пацієнтам із захворюваннями нирок, серця, затримкою сечі, феохромоцитомою і тиреотоксикозом.

Піридостигмін забезпечує підвищення АТ при ортостатичній гіпотензії, при цьому він не спричиняє гіпертензію. Завдяки пригніченню дії ацетилхолінестерази піридостигмін покращує гангліонарну передачу імпульсу по симпатичних барорефлекторних шляхах. У пацієнтів із легкою формою ортостатичної гіпотензії препарат застосовують у дозах від 30 до 60 мг 2-3 рази на добу. У хворих із тяжкою ортостатичною гіпотензією його можна використовувати у комбінації з мідодрином (у дозі 5 мг). При застосуванні піридостигміну можуть спостерігатися холінергічні побічні ефекти, такі як біль у животі, діарея, нудота, блювання, прискорене сечовипускання, міоз, затуманений зір, гіперсалівація. Більш серйозні побічні ефекти включають атріовентрикулярну блокаду, аритмії, гіпертензію, бронхоспазм, набряк легенів, параліч, анафілаксію. Препарат слід використовувати з обережністю у пацієнтів із бронхіальною астмою, серцево-судинною патологією, епілепсією, гіпертиреозом, нирковою недостатністю і виразковою хворобою.

Стратегія лікування при постпрандіальній АГТ поки що перебуває у процесі розроблення. Як свідчать деякі повідомлення, позитивний ефект у таких випадках мають кофеїн, октреотид, акарбоза, мідодрин, дигідроерготамін, індометацин, димедрол, циметидин, флудрокортизон і вазопресин.

Прогноз захворювання. У дітей з есенціальною АГТ прогноз захворювання, як правило, сприятливий. У багатьох дітей після закінчення періоду статевого дозрівання відбувається нормалізація АТ. Прогресування захворювання спостерігається рідко. Слід враховувати те, що за відсутності адекватного лікування у таких пацієнтів АГТ може перейти у гіпертонічну хворобу.

Література

1. Абдрахманова А.И. Артериальная гипотензия в клинической практике / А.И. Абдрахманова, Н.А. Цибулькин // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, приложение 1. – С. 20-24.
2. Барсуков А.В. Проблема артериальной гипотензии у пациентов молодого возраста в клинической практике // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2013. – № 3. – С. 20-24.
3. Дзилихова К.М. Первичная артериальная гипотензия у детей / Дзилихова К.М., Дзгоева М.Г., Калоева З.Д., Хестанова С.Ч., Шавлохова А.К. // Педиатрия. – 2010. – Т. 89. – № 3. – С. 116-122.
4. Калоева З.Д. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система в онтогенезе детей с первичной артериальной гипотензией / Калоева З.Д., Дзилихова К.М., Дзгоева М.Г., Дзгоева З.Г. // Педиатрия. – 2016. – № 3. – С. 39-43.
5. Калоева З.Д., Дзилихова К.М., Дзгоева М.Г., Каряева С.К., Церекова А.А., Дзгоева З.Г., Махтиева А.Б. Бальнеотерапия в комплексном лечении пациентов с первичной артериальной гипотензией / Калоева З.Д., Дзилихова К.М., Дзгоева М.Г. и др. // Педиатрия. – 2015. – № 2. – С. 77-82.
6. Лизогуб В.Г. Постпрандіальна гіпотензія / В.Г. Лизогуб, Т.В. Завальська, Л.А. Стахурська та ін. // Лікар. справа. – 2013. – № 1. – С. 42-48.
7. Литовченко Т.А. Артериальная гипотония – начальный этап формирования хронической недостаточности мозгового кровообращения (особенности лечения) / Т.А. Литовченко, Е.К. Зинченко // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 6. – С. 70-74.
8. Майданник В.Г. Нові можливості у лікуванні гіпотензивних станів у дітей / В.Г. Майданник, І.О. Мітюряєва, Н.М. Кухта та ін. // Современная педиатрия. – 2013. – № 4. – С. 142-148.
9. Майданник В.Г. Клініко-патогенетична характеристика вегетативних дисфункцій та їх лікування у дітей: навчальний посібник / В.Г. Майданник, О.І. Сміян, Т.П. Бинда, Н.О. Савельєва-Кулик. – Суми: Сумський державний університет, 2013.
10. Наказ МОЗ від 28.05.2009 № 364 «Про затвердження клінічних протоколів санаторно-курортного лікування дітей в санаторно-курортних закладах України».
11. Наказ МОЗ України «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей» від 19.07.2005 № 362.
12. Пальцева А.Е. Значение суточного мониторирования артериального давления в амбулаторной педиатрии: дис. канд. мед. наук: 14.01.08 / Пальцева Александра Евгеньевна. – М., 2010. – 129 с.
13. Панков Д.Д. Соматоформные расстройства и вегетососудистая дистония у детей и подростков / Д.Д. Панков, Е.В. Неудахин, И.Г. Морено // Научно-образовательный материал к разделу 68.4.6. «Вегетативные дисфункции у детей и подростков» для участковых педиатров, врачей детских дошкольных учреждений и школ г. Москвы под ред. Д.Д. Панкова, Е.В. Неудахина, И.Г. Морено. – М., 2010.
14. Творогова Т.М. Артериальная гипотония у детей и подростков / Т.М. Творогова, Н.А. Коровина // Неврология. Психиатрия. Независимое издание для практикующих врачей. – 2012. – № 19. – С. 28-34.
15. Auron M. Adrenal insufficiency / M. Auron, N. Raissouni // Pediatr Rev. – 2015. – № 36 (3). – P. 92-102.
16. Eytan D. Heart Rate and Blood Pressure Centile Curves and Distributions by Age of Hospitalized Critically Ill Children / D. Eytan, A.J. Goodwin, R. Greer et al. // Front Pediatr. – 2017. – № 17 (5). – P. 52.
17. Figueroa J.J. Preventing and treating orthostatic hypotension: as easy as A, B, C / J.J. Figueroa, J.R. Basford, P.A. Low // Cleve Clin J Med. – 2010. – № 77. – P. 298-306.
18. Freeman R. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome / R. Freeman, W. Wieling, F.B. Axelrod et al. // Clin Auton Res. – 2011. – № 21. – P. 69-72.
19. Hajjar I. Response to Blood Pressure and Disability: First Steps in Future Studies / I. Hajjar, D. Lackland, A. Cupples // Hypertension. – 2008. – № 51. – P. 26.
20. Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology / B.G. Katzung, S. Masters, A.J. Trevor – 11th ed. – New York: McGraw-Hill Medical. – 2009.
21. Krishnan B. Neuropeptides and peptide hormones in syncope and orthostatic intolerance / B. Krishnan, D.G. Benditt // Cardiol J. – 2014. – № 21 (6). – P. 591-600.
22. Low P.A. Update on management of neurogenic orthostatic hypotension / P.A. Low, W. Singer // Lancet Neurol. – 2008. – № 7. – P. 451-458.
23. Luciano G.L. Postprandial hypotension / G.L. Luciano, M.J. Brennan, M.B. Rothberg // Am J Med. – 2010. – № 123. – P. 281.
24. McClellan K.J. Preventing and treating orthostatic hypotension: as easy as A, B, C / K.J. McClellan, L.R. Wiseman, M.I. Wilde, J.J. Figueroa, J.R. Basford, P.A. Low // Cleve Clin J Med. – 2010. – № 77. – P. 298-306.
25. Ricci F. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis and Treatment / F. Ricci, R. De Caterina, A. Fedorowski // J Am Coll Cardiol. – 2015. – № 66 (7). – P. 848-860.
26. Wagoner A.L. Distinct neurohumoral biomarker profiles in children with hemodynamically defined orthostatic intolerance may predict treatment options / A.L. Wagoner, H.A. Shaltout, J.E. Fortunato, D.I. Diz // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2016. – № 310 (3). – P. 416-425.
27. Kleinman M.E., Chameides L., Schexnayder S.M., Samson R.A., Hazinski M.F., Atkins D.L. et al. Pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Pediatrics. 2010; 126 (5): 1361-1399.
28. Banker A. Blood pressure percentile charts to identify high or low blood pressure in children // A. Banker, C. Bell, M. Gupta-Malhotra, J. Samuels. BMC Pediatr. 2016; 16: 98.

Сучасні погляди експертів на особливості діагностики орфанних захворювань, нові генетичні варіанти спадкової патології

6-7 червня у м. Харкові відбувся щорічний симпозіум з медичної генетики з міжнародною участю «Мутації та варіації при первинних та вторинних мітохондріальних дисфункціях і рідкісній спадковій патології». Вже вкотре ініціатором науково-практичного освітнього заходу, де розглядалися найбільш актуальні питання з проблем клінічної геноміки, молекулярної генетики, розпізнавання особливостей і діагностики орфанних захворювань та спадкових хвороб обміну, впровадження в Україні Міжнародної класифікації функціонування та системи паліативної допомоги пацієнтам зі спадковими й іншими захворюваннями, стала член-кореспондент НАМН України, директор Українського інституту клінічної генетики, професор кафедри медичної генетики Харківського національного медичного університету (ХНМУ), доктор медичних наук Олена Яківна Гречаніна. Слово для урочистого відкриття науково-практичної конференції було надано проректору з наукової роботи ХНМУ, доктору медичних наук, професору Валерію Васильовичу М'ясоєдову. До найкращих побажань учасникам симпозіуму також долучилися проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Раїса Олександрівна Мойсеєнко, представники департаменту охорони здоров'я Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та Харківської області.

До участі в симпозіумі були запрошені лікарі міських та обласних установ, завідувачі відділень сімейної медицини, сімейні лікарі, районні педіатри, неврологи, представники управління охорони здоров'я Харківської міської та обласної рад, Харківського національного медичного університету. Учасники та гості конференції з великим інтересом спостерігали за проведенням відкритого консиліуму (круглого столу) вітчизняних і зарубіжних фахівців з проблем діагностики спадкової патології з присутністю пацієнтів. Жваві дискусії точилися між клініцистами під час інноваційних майстер-класів, присвячених метаболічним формам аутизму та синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, асоційованій зі спадковими дефектами епілепсії, мітохондріальним хворобам та дисфункціям, порушенню обміну органічних кислот. Усі лікарі та науковці погодилися, що раннє виявлення патології обміну речовин спеціалістами мультидисциплінарної команди (генетик, невролог, педіатр, дієтолог, психолог, реабілітолог та ін.), які мають досвід ведення пацієнтів зі спадковою аномалією, – це реальна можливість запобігти розвитку тяжкої клінічної патології. Для своєчасного лікування дорогими препаратами та впровадження програми індивідуальної медико-соціальної реабілітації пацієнтів з рідкісними хворобами потрібна обов'язкова підтримка державних органів.

Про важливість і реалії впровадження в Україні Міжнародної класифікації функціонування та системи паліативної допомоги пацієнтам зі спадковими та іншими захворюваннями розповіла учасникам симпозіуму **професор Раїса Олександрівна Мойсеєнко.**

– 25 вересня 2015 р. на саміті Організації Об'єднаних Націй (ООН) була прийнята Резолюція Генеральної Асамблеї ООН № 70/1 «Перетворення нашого світу: Порядок денний у сфері сталого розвитку на період до 2030 року», яка визначає 17 цільових показників та 169 завдань майбутнього розвитку. Цей план реалізовуватимуть усі країни та всі зацікавлені сторони, що діятимуть на засадах співробітництва і партнерства. Майже всі 17 цілей сталого розвитку тисячоліття (2016-2030) безпосередньо пов'язані зі здоров'ям або будуть опосередковано сприяти поліпшенню здоров'я. Одна з цілей – № 3 – передбачає «забезпечити здоровий спосіб життя і сприяти добробуту всіх людей у будь-якому віці».

Якщо говорити про політику в сфері охорони здоров'я, то треба зауважити, що формування здорового способу життя починається з дитинства. Здоров'я дітей і підлітків, забезпечення їх нормального росту і розвитку визначає рівень добробуту і регіональну стабільність країни на десятиліття вперед. Тому 64-та сесія Європейського регіонального комітету Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) прийняла надзвичайно важливий документ – «Інвестуємо у майбутнє дітей: Європейська стратегія охорони здоров'я дітей і підлітків, 2015-2020» – із закликом покращувати здоров'я і умови життя дітей і підлітків, скорочувати тягар захворюваності, в тому числі пов'язаної з жорстоким поводженням та іншими несприятливими подіями в дитячому віці, гарантувати вжиття заходів щодо зміцнення здоров'я, покращення системи охорони здоров'я та профілактики захворювань для уможливлення доступу до безперервної високоякісної медичної допомоги.

Погіршення здоров'я дітей у сучасних умовах пов'язане з глобальними негативними екологічними змінами, недостатньою фізичною активністю, значним інформаційним навантаженням, нераціональним харчуванням, порушеннями режиму дня, інтенсифікацією навчального процесу з невідповідністю технологій і методик виховання віковим та функціональним особливостям дітей. У моніторинговій доповіді Євробюро ВООЗ «Ситуація з охороною здоров'я дітей і підлітків у Європі» (2018) основні акценти були зроблені на психічному здоров'ї, ожирінні, сексуальному та репродуктивному здоров'ї цієї верстви населення. Згідно з дослідженнями, значна частка дітей і підлітків у багатьох європейських країнах не досягає рекомендованих рівнів фізичної активності, кожна третя дитина віком 6-9 років страждає від надлишкової маси тіла або ожиріння. У понад 60% дітей із надлишковою масою тіла, наявною до настання пубертатного періоду, вона утримуватиметься і в дорослому віці, що призведе до розвитку серцево-судинних захворювань та цукрового діабету 2 типу. 25% дітей віком 15 років вступають у статеві зв'язки, при цьому більше 30% із них у низці країн не користуються презервативами або будь-якими іншими формами контрацепції. Це призводить до збільшення кількості інфекцій, які передаються статевим шляхом, і небажаних вагітностей. Більше 10% підлітків у Європі мають певні порушення психічного здоров'я. Найчастішими патологічними станами у дітей і підлітків є тяжкі депресивні, тривожні, поведінкові розлади та розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин.

В Україні (згідно з вітчизняними дослідженнями) спостерігаються аналогічні проблеми зі здоров'ям дітей різних вікових груп і погіршення демографічної ситуації. За даними Державної служби статистики України, природний приріст населення в країні з 1995 р. залишається від'ємним (-4,4 на 1000 осіб наявного населення в 2016 р.).

До основних інтегральних показників соціально-економічного розвитку держави та якості роботи системи охорони здоров'я, на які безпосередньо звертає увагу ООН, належить смертність новонароджених і дитяча смертність. На 1 січня 2017 р. в Україні померли 2955 дітей віком до 1 року, рівень смертності новонароджених становив 7,4 на 1000 живонароджених. Основний ресурс втрат у неонатальний період – це діти, народжені передчасно та з вадами розвитку і генетичними захворюваннями. Водночас частка випадків смерті дітей віком до 1 року внаслідок впливу зовнішніх факторів склала 5,5%, хвороб органів дихання – 4,1%, нервової системи – 3,2%, деяких інфекційних і паразитарних хвороб – 2,9%.

Динаміка основних показників здоров'я українців віком 0-17 років також є невтішною: на фоні незначного зменшення захворюваності та поширеності хвороб у дитячому віці кількість дітей з інвалідністю зростає. Це свідчить про зниження доступності якісної медичної допомоги в цієї категорії населення. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, у 2017 р. зареєстровано 159 044 дітей з інвалідністю (208,8 на 10 тис.), з них вперше – 16 311, або 21,6 на 10 тис. дітей до 17 років включно (2,08%).

У структурі причин дитячої інвалідності перше місце посідають вроджені вади розвитку, деформації та генетично зумовлені (хромосомні) аномалії (28%), друге – психічні розлади (18%), третє – хвороби ендокринної системи та розлади харчування (12%), четверте – хвороби нервової системи (12%), п'яте – хвороби ока та його придатків (7%). За оцінками ВООЗ у «Всесвітній доповіді про інвалідність» (2010), тенденція до зростання частоти інвалідності спостерігається в усіх країнах. Так, у 1970-х роках близько 10% населення світу жили з інвалідністю, у 2010 р. ця цифра становила вже 15,0-19,4%.

Враховуючи збільшення чисельності людей із хронічними захворюваннями та інвалідністю, з'явилася необхідність у розумінні потреб, відповідності методів лікування конкретним умовам, визначенні професійної придатності, реабілітації та оцінки результатів надання реабілітаційних послуг. 23 березня 2018 р. опублікований наказ МОЗ України № 552 «Про затвердження Плану заходів із впровадження в Україні Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я (МКФ) та Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я дітей і підлітків». МКФ схвалена ВООЗ ще у 2001 р., МКФ для дітей та підлітків (МКФ-ДП) – у 2007 р., вони доповнюють Міжнародну класифікацію хвороб 10-го перегляду. МКФ складається з таких основних компонентів, як функції та структура тіла (B – body), активність (A – activity, пов'язана із завданнями та діями індивіда), участь (P – participation – залученість у життєву ситуацію), додаткової інформації щодо тяжкості та факторів зовнішнього середовища. По суті МКФ – це класифікатор, який використовують в усіх розвинених країнах лікарі, педагоги, спеціалісти з реабілітації

та психологи. Функціонування та обмеження життєдіяльності через МКФ розглядаються як взаємодія між навколишнім середовищем і станом здоров'я людини. Тому класифікатор створює більш інтегроване розуміння стану здоров'я, надає можливість краще планувати лікування, реабілітацію та надання послуг для людей з хронічними захворюваннями або інвалідністю. Його використання в Україні є підґрунтям для розвитку системи реабілітації, раннього втручання та інклюзії, планування заходів соціального захисту, систем компенсації. МОЗ рекомендує застосовувати МКФ і МКФ-ДП для інтеграції фізичних, ментальних та соціальних аспектів стану пацієнтів; ранньої діагностики та виявлення хвороби або стану; катамнестичного спостереження; міждисциплінарного підходу; взаємодії та обміну інформацією стосовно стану пацієнта з особливими потребами. Переклад МКФ і МКФ-ДП затверджено наказом МОЗ України від 23.05.2018 № 981 (із правками згідно з наказом МОЗ від 21.12.2018 № 2449).

В 2014 р. Україна долучилася до країн зі сталою державною політикою щодо орфанних захворювань. За епідеміологічними даними, рідкісні хвороби мають 6-8% населення світу, з них у 65% наявний тяжкий перебіг захворювання. У наказі МОЗ України від 27.10.2014 № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань» (зі змінами, внесеними наказами № 919 від 30.12.2015 та № 731 від 29.06.2017) зазначено 272 нозології, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування. До важливих потреб цієї категорії пацієнтів належить доступність та ефективність паліативної і хоспісної допомоги, яка забезпечується за наявності професійної медичної допомоги/симптоматичного лікування, психологічної підтримки, соціальної та духовної (релігійної) складової. Нарешті схвалено низку нормативно-правових актів з питань паліативної допомоги в Україні, що регламентують комплексний міждисциплінарний підхід на всіх етапах життєвого циклу людей з особливими потребами та рідкісними захворюваннями.

Про епілепсію та її генетичні варіанти з позиції клінічної геноміки розповіла **доктор медичних наук Олена Яківна Гречаніна.** – Епілепсія та різні епілептичні синдроми є одними з найчастіших патологічних станів у клінічній практиці лікаря-генетика. Це болюча проблема, бо поняття «епілепсія» охоплює гетерогенну групу різноманітних синдромів і хвороб, що мають різний прогноз і потребують неоднакового лікування ,– як терапевтичного, так і нейрохірургічного. Тому необхідне правильне визначення форми захворювання і типу епілептичних нападів.

У традиційному розумінні епілептичний напад (*ictus*) – це тимчасовий епізод аномальної нейронної активності кори головного мозку, який очевидний як для пацієнта, так і для спостерігачів. Частота патології в різних регіонах світу відрізняється, але в середньому становить 10 на 1000 осіб.

Не всі стани, які супроводжуються судомами, мають розглядатися як епілепсія. Значно частіше в практиці лікарів первинної ланки спостерігаються фебрильні судоми, гіпоглікемічні напади при цукровому діабеті, конвульсії внаслідок інфекційного енцефаліту. За етіологією виникнення всі епілепсії умовно розділяють на 2 групи: первинні (ідіопатичні) та симптоматичні. Найбільший інтерес генетиків викликають ідіопатичні епілепсії, що є самостійними нозологічними формами, не пов'язані з органічним ураженням мозку або іншими хворобами, часто спричинені дефектом одного гена (моногенні) чи складною взаємодією багатьох генів (полігенні). Симптоматичні епілепсії з вивченими анатомічними та функціональними порушеннями в центральній нервовій системі включають синдроми лісенцефалії, хвороби обміну, мітохондріальні хвороби, нейродегенеративні захворювання, хромосомну патологію. Розвиток усіх патологічних процесів простежується на молекулярному рівні ще до початку захворювання. Тому основними завданнями сучасної молекулярної генетики у галузі епілептології є вивчення молекулярно-генетичних механізмів виникнення великої групи ідіопатичних епілепсій, численних захворювань, які супроводжуються симптоматичною епілепсією, дослідження патології натрієвих, калієвих іонних каналів і генів нейротрансмітерних рецепторів (холінорецепторів та рецепторів ГАМК). Ідентифікація генетичного дефекту є дуже важливою з клінічного погляду, оскільки механізм дії багатьох антиконвульсантів ґрунтується на модуляції функції іонних каналів.

Проблема епілепсії та епілептичних синдромів значною мірою пов'язана з труднощами діагностики через клініко-генетичний поліморфізм, що потребує залучення мультидисциплінарної команди лікарів (неврологів, офтальмологів, інфекціоністів, радіологів, дерматологів та ін.). Для клінічного генетика колосальне значення мають ретельний збір анамнестичних даних пробанда, дослідження його родоводу, виявлення можливих тригерів хвороби (травма, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, інфекційні хвороби, інтоксикації, неадекватне харчування), розпізнавання фенотипів, інтерпретація соматогенетичного дослідження з синдромологічним аналізом, оцінка офтальмологічного та неврологічного статусу, пошук вогнища інфекції, результати електрофізіологічного дослідження, магнітно-резонансної томографії (МРТ) і магнітно-резонансної спектроскопії (МРС).

Розвиток технічних можливостей МРТ в останні роки значно розширив інформативність методу. Так, застосування функціональної МРТ дає можливість визначити зміни регіонарного церебрального кровотоку, діагностувати епілептичний фокус під час епілептичного нападу. МРС необхідна для візуалізації ділянок з порушеним церебральним метаболізмом і використовується для визначення вмісту рецепторів γ-аміномасляної кислоти ГАМК, глутамату й інших нейротрансмітерів у корі головного мозку.

При низці генетичних станів, пов'язаних з епілептичними нападами, наявні характерні очні зміни, які обов'язково помітить кваліфікований офтальмолог: при синдромі Айкарді – ретинальні лакуни; синдромі Ангельмана – зниження пігментації хоріоїда і райдужної оболонки, церебральному дефіциті фолатів – атрофія зорового нерва; синдромі делеції 4р – екзофтальмоз, аномалія Rieger, глаукома; лізосомальних хворобах накопичення – порушення сітківки, судинні аномалії, косоокість.

В останні роки однією з інформативних методик, що застосовують в епілептології, стало генетичне тестування. Сьогодні підтверджено зв'язок з виникненням епілепсії для понад 400 генів. Більшість із цих генів експресуються в головному мозку і кодують структури іонних каналів або нейрорецепторів, що відіграють життєво важливу роль у стабілізації та поширенні нейрональної активності.

Європейська модель загального діагностичного підходу до пацієнта з епілептичними нападами передбачає розподіл усіх хворих на 2 групи: з дисморфічними ознаками та без них. За наявності дисморфії необхідно негайно провести якісний хромосомний аналіз, FISH-тест, сучасне молекулярно-генетичне дослідження, ензимодіагностику лізосомальних хвороб накопичення, визначення рівнів фітинової кислоти з дуже довгим ланцюгом, S-сульфоцистеїну, глікозильованого трансферину.

Епілепсія без видимих стигм розвитку потребує більш диференційованого підходу до визначення етіологічної причини, включаючи збір детальної інформації про початок хвороби, ідентифікацію шкірних або інших клінічних проявів, призначення біохімічних досліджень для підтвердження спадкових метаболічних порушень. Перенесена травма або нейроінфекція в анамнезі у пацієнтів цієї групи насамперед свідчить про набуті форми захворювання. Типові зміни з боку шкіри в поєднанні з нападами зустрічаються при хворобі Менкеса (синдром в'ялої шкіри), синдромі Стерджа – Вебера (асиметричне обличчя, однобічний фаціальний винний невус), гіпомеланозі Іто (гіпопігментні плями у вигляді завитків, смуг або бризок переважно на одній половині тіла), нейрофіброматозі (плями кольору кави з молоком, нейрофіброми), туберозному склерозі (ангіофіброми обличчя, нетравматичні навколонігтьові фіброми, ділянки «шагреневої шкіри», плями, що нагадують листя ясена), синдромі Блоха – Сульцбергера (еритема, везикули з еозинофілами, типова гіперпігментація за лініями Блашко). Лабораторними ознаками великої кількості спадкових метаболічних порушень, що перебігають з симптоматичними епілепсіями, є метаболічний ацидоз, гіпоглікемія, гіперамоніємія. У пацієнтів з ізольованими нападами, у яких виключена вроджена помилка метаболізму та відсутні ознаки дисморфії, критеріями встановлення діагнозу є позитивний сімейний анамнез і результати томографії мозку.

Професор факультету педіатрії, біохімії та молекулярної біології Техаського медичного університету (Галвестон, США) Рубен Маталон в онлайн-доповіді поділився з учасниками симпозіуму оновленими даними про перебіг, клінічні форми та ефективність експериментального лікування хвороби Канавана.

– Хвороба Канавана (CD) – це нейродегенеративне захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Воно зумовлене мутаціями структурного гена *ASPA*, який кодує аспартоацилазу, відповідальну за дезацетилювання N-ацетил-L-аспарагінової кислоти до аспартату й ацетату. Зниження ферментативної активності або дефіцит аспартоацилази призводить до порушення утворення мієлінової оболонки аксонів нейронів і формування губчастої дегенерації головного мозку. Захворювання зустрічається в усьому світі серед усіх етнічних груп зі збільшенням поширеності у євреїв-ашкеназі, у яких частота його гетерозиготного носійства становить 1:40-1:60. Для CD характерна наявність вікового континууму (коли дебют патології припадає на різні вікові періоди), що дозволяє виділити вроджену (неонатальну), інфантильну та ювенільну форму хвороби.

Аспартоацилазний ген людини локалізується на короткому плечі хромосоми 17 (17p13.2). Наразі відомі його численні мутації, що зустрічаються з різною частотою. Найпоширеніші точкові мутації за типом нуклеотидних змін, значно рідше виявляють сплайсингові мутації, делеції нуклеотидів і цілих екзонів. Доведено, що у євреїв-ашкеназі більшість випадків CD (85-98%) асоційована з мутаціями *E285A* та *Y231X*. Серед європейців значно поширена мутація *A305E* з повною втратою активності аспартоацилази. Для ювенільної форми захворювання характерні одиничні мутації (*Y288C, R71H*) із залишковою активністю ферменту гена *ASPA*, що зумовлює легкий перебіг CD. У 2007 р. виявлена нова гомозиготна мутація C432+1G >A. Тривають експериментальні дослідження у модифікованих мишей, які мають фенотип із неврологічними порушеннями та метаболічним профілем, характерним для CD.

На сьогодні ефективне патогенетичне й етіологічне лікування не розроблене, здебільшого використовується симптоматична і підтримувальна терапія. У літературі описані спроби лікування пацієнтів із CD фармакологічними засобами, стовбуровими клітинами та методами генної терапії для усунення дефектного гена. Однак тривалі ефекти такого підходу свідчать про обмежене покращення в запобіганні або реверсуванні губчастої дегенерації. І хоча досягнення цих методів лікування поки що невеликі, але майбутнє, без сумніву, за ними.

Підготувала ***Вікторія Бандалетова***

Лаферобіон®

НЕХАЙ ДІТИ РОСТУТЬ БЕЗ ГРИПУ ТА ЗАСТУД!*

Для профілактики та лікування ГРВІ

Лаферобіон® – прискорить одужання та зміцнить імунітет

*Вислів «Нехай діти ростуть без грипу та застуд!» використовується як побажання здоров'я.

Лікарський засіб ЛАФЕРОБІОН® (спрей назальний та краплі по 100 000 МО/мл у флаконі по 5 мл і супозиторії по 150 000 та 500 000 МО № 10). Інформація призначена винятково для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціальних семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів. Перед призначенням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією до медичного застосування. МАЄ застереження до застосування. Категорія відпуску: без рецепта. Інформація надана скорочено. РП № UA/13779/02/01 та UA/13779/03/01 згідно з наказом МОЗ України № 661 від 09.10.2015 р.; РП № UA/13779/01/02 та UA/13779/01/01 згідно з наказом МОЗ України № 1655 від 22.07.2019.

Виробник: ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна, м. Біла Церква, вул. Київська, 37. Тел.: +38(044) 277-36-10. Ви можете повідомити виробника про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу за тел.: +38(044) 390-36-84.

biopharma